



Фрациональная **армакоТерапия**

научно-практический журнал для врачей

2 (35) 2015

Підходи до лікування хронічних запальних хвороб товстої кишки

Вопросы рациональной терапии хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца

Лікування артеріальної гіпертензії у осіб старшого віку

Потужний антибіотик
із широким спектром дії

Єдиний карбапенем
із можливістю
4-годинної інфузії

Мінімальний ризик формування резистентних штамів



1241 a 1242: *Regulatio*
1241-1242, in. 1241, reg. 1. *Regulatio* 1241-1242, in. 1241, reg. 1.
1241-1242, in. 1241, reg. 1. *Regulatio* 1241-1242, in. 1241, reg. 1.



СОДЕРЖАНИЕ**Взгляд специалиста**

Підходи до лікування хронічних запальних хвороб товстої кишки
О.М. Радченко 5

Вопросы рациональной терапии
хронической обструктивной болезни легких
в сочетании с ишемической болезнью сердца
Н.Я. Доценко, С.С. Боев и др. 14

Светлой памяти

Пам'яті Панчишин Юлії Мирославівни..... 11

Рекомендации

Лікування артеріальної гіпертензії у осіб старшого віку
Рекомендації Польської колегії сімейних лікарів,
Польського товариства артеріальної гіпертензії,
Польського товариства геронтологів (2013 р.) 19

Обзор

Ефективність і безпека діуретика Ксипогама
у хворих на артеріальну гіпертензію..... 25

Фелодипин в фармакотерапии
сердечно-сосудистых заболеваний
Л.И. Казак, М.И. Загородный и др. 28

Хологенная диарея: подходы к лечению. 32

Эффективность и переносимость инфузионной терапии
дорипенемом в сравнении с терапией меропенемом
у взрослых пациентов с осложненными
интраабдоминальными инфекциями:
проспективное многоцентровое рандомизированное
двойное слепое исследование III фазы
С. Lucasti, A. Jasovich et al. 38

Глицирризиновая кислота
в лечении заболеваний печени..... 49

События

VI Міжнародний Медичний Форум. Підсумки. 56

Протокол

Уніфікований клінічний протокол первинної,
вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги
Алкогольний гепатит..... 61

**Медичні журнали
для лікаря-практика**

**Рациональная
фармакотерапия**
96488
<http://rphit.com.ua>



Нейро News:
психоневрология
и нейропсихиатрия
96489
<http://neuro.health-usa.com>

**Практичная
ангиология**
94976
<http://angio.health-usa.com>



**Клиническая
иммунология,
Алергология,
Инфектология**
94977
<http://kiai.com.ua>

**Острые
и неотложные
состояния
в практике врача**
95403
<http://emergency.health-usa.com>



Дитячий лікар
37812
<http://d-l.com.ua>

**Медицинские
аспекты
здоровья женщины**
95404
<http://mzg.com.ua>



**Медицинские
аспекты
здоровья мужчины**
89519
www.mazm.com.ua

Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м. Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40

Учредитель

Игорь Иванченко

Издатель

ООО «Инфомедиа ЛТД»

Генеральный директор

Татьяна Артюнина

Шеф-редактор

Наталия Ткаченко

natalia_tkachenko@yahoo.com

Tkachenko@id-zu.com

Медицинский редактор

Наталия Купко

**Литературные редакторы,
корректоры**

Алина Яцко, Галина Занько

Верстка/дизайн

Александр Ждан

Начальник отдела рекламы

Анастасия Чаплыженко

Менеджер по рекламе

Екатерина Панасевич

(044) 364-40-19

panasevich@id-zu.com

Отдел подписки**и распространения**

(044) 364-40-29

Parubec@id-zu.com

Журнал издается 4 раза в год.

Тираж 10 000 экз.

Подписной индекс — 96488.

Регистрационное свидетельство

КВ № 11388-261Р от 23.06.2006 г.

Подписано в печать 10.06.2015 г.

Напечатано ООО

«Принтинг Индастри»,

ул. Короленковская, 4,

г. Киев, 01033

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.

За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы.

Материалы с пометкой «Р» публикуются на правах рекламы. Пометка «Р» используется для публикаций рекламного характера, которые содержат информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, а также лекарственных средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию.

Публикации с пометкой «!» содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников.

Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 № 123/96-ВР «О лекарственных средствах».

Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие указанные материалы для их размещения в издании.

Полное или частичное воспроизведение или размножение любым способом материалов, опубликованных в этом издании, допускается только с письменного разрешения редакции и с ссылкой на источник.

Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции

ул. Механизаторов, 2,

г. Киев, 03035

Тел.: (044) 364-40-13

научно-практический журнал для врачей

Ф рациональная армакоТерапия

Идея журнала принадлежит

профессору Алексею Павловичу Викторову

(03.05.1945-28.04.2011)

и профессору Владимиру Ивановичу Мальцеву

(09.06.1948-23.05.2008)

Научные консультанты

Матвеева Елена Валерьевна

Морозов Анатолий Николаевич

Редакционная коллегия

Голопыхо Лариса Ивановна

Дзяк Георгий Викторович

Думенко Татьяна Михайловна

Евко Ольга Ивановна

Казимирко Виталий Казимирович

Ковтун Людмила Ивановна

Коняева Елена Ивановна

Крамарев Сергей Александрович

Логвина Ирина Александровна

Лукиячук Виктор Дмитриевич

Посохова Екатерина Антоновна

Редакционный совет

Бабак Олег Яковлевич (Харьков)

Белоусов Юрий Борисович (Москва)

Биловол Александр Николаевич (Харьков)

Войтенко Юрий Николаевич (Киев)

Горовенко Наталья Григорьевна (Киев)

Горчакова Надежда Александровна (Киев)

Дмитриев Виктор Александрович (Москва)

Дранник Георгий Николаевич (Киев)

Дроговоз Светлана Мефодиевна (Харьков)

Зименковский Андрей Борисович (Львов)

Зупанец Игорь Альбертович (Харьков)

Ишмухаметов Айдар Аратович (Москва)

Коваленко Владимир Николаевич (Киев)

Колесник Николай Алексеевич (Киев)

Корпачев Вадим Валерьевич (Киев)

Кравчун Нонна Александровна (Харьков)

Лепяхин Владимир Константинович (Москва)

Напреенко Александр Константинович (Киев)

Пиняжко Олег Романович (Львов)

Поворознюк Владислав Владимирович (Киев)

Пухлик Борис Михайлович (Винница)

Рудык Юрий Степанович (Харьков)

Трахтенберг Исаак Михайлович (Киев)

Чекман Иван Сергеевич (Киев)

Черных Валентин Петрович (Харьков)

Підходи до лікування хронічних запальних хвороб товстої кишки

О.М. Радченко,

д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Поширеність хвороб товстої кишки невинно зростає [8, 9]. Це зумовлено такими факторами, як часті психосоціальні стреси, зменшення публічної довіри до лікарів. Частішому виявленню захворювання сприяють підвищена зацікавленість засобів масової інформації щодо питань здоров'я, вчасне проведення діагностики. Однак частка хворих, які пізно звертаються до лікаря, залишається постійно високою, що зумовлено, зокрема, неприємною для обговорення симптоматикою, нечіткою клінічною картиною, повільним прогресуванням патології. Власна клінічна практика показала, що часто проблеми з товстою кишкою залишаються недіагностованими, оскільки клінічна картина значною мірою зумовлена станом шлунка, підшлункової залози, печінки та жовчного міхура, яким і приділяється основна увага як пацієнтів, так і лікарів. Ще однією проблемою хвороб товстої кишки є невідповідність української термінології до світової, оскільки діагнози «хронічний ентероколіт», «хронічний невиразковий коліт», «спастичний коліт» існують тільки на пострадянському просторі, у міжнародних класифікаціях їх немає [8, 9].

Хвороби товстої кишки включають функціональні та органічні ураження.

До *функціональних* уражень належать:

- синдром подразненої товстої кишки з діареєю чи без неї;

- закреп;
- функціональна діарея;
- мегаколон;
- анальний спазм.

До *органічних*:

- хвороба Крона товстої кишки (гранулематозний коліт);
- неспецифічний виразковий коліт;
- інші неінфекційні коліти (радіаційний, токсичний, алергічний, неуточнений);
- дивертикулярна хвороба кишок;
- пухлини.

У зв'язку з постарінням населення все частіше реєструються прояви порушень кровоплину в кишечнику, які призводять до хронічної ішемічної хвороби кишок (angina abdominalis за G. Vacelli, 1905 р.) внаслідок ішемії у басейні непарних вісцеральних гілок черевної аорти (код за МКХ-10: K55.1 — ішемічний коліт).

До основних запальних хвороб товстої кишки (з урахуванням поширеності) належать хронічний коліт, неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона.

Хронічний коліт (ХК) (код за МКХ-10: K52 — інші неінфекційні коліти) — морфологічно підтверджений запальний або запально-дистрофічний процес у слизовій, що охоплює всю товсту кишку (панколіт) чи її окремі відрізки (сегментарний коліт).

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) (код за МКХ-10: K51) — ідіопатична хронічна дифузна запальна хвороба товстої кишки рецидивного перебігу з періодами кривавої діареї; ураження проксимально поширюється від прямої кишки і обмежується слизовою оболонкою.

Хвороба Крона товстої кишки (код за МКХ-10: K50.1) — гранулематозне запалення невідомої етіології з початковим ураженням термінального відділу здухвинної кишки і дистальним поширенням, що супроводжується стенозом уражених ділянок, утворенням нориць і вираженими позакишковими проявами. Вперше цю хворобу описали L. Ginzberg та G.D. Oppenheimer у 1932 р., пізніше вона була описана американським лікарем В. Crohn (1884–1983), під ім'ям якого і увійшла до практики.

Запальні хвороби товстої кишки класифікуються за проявами, локалізацією, формами, тяжкістю, проте їхніх стандартних класифікацій дотепер бракує. Невирішеним залишається питання **етіології**. На сьогодні встановлені тільки етіологічні чинники хронічного коліту, однак оскільки хронічний коліт, як правило, є поліетіологічним захворюванням, то виявити один етіологічний фактор у кожному конкретному випадку переважно неможливо. Етіологія неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона ще менш визначена. Ці хвороби вважаються ідіопатичними, хоча обговорюється їхній зв'язок з інфекційними агентами, особливостями харчування, генетичними та імунними чинниками. За сучасними поглядами, хво-



Д.мед.н., професор
О.М. Радченко

Таблиця 1. Принципи дієтичного харчування при запальних хворобах кишок

Дієта повинна включати 100-120 г білка, 10 г жиру, 300-450 г вуглеводів, 8 г кухонної солі. Їжа приймається невеликими порціями, часто

При переважанні проносів виключаються молоко, сметана, кефір, сирі овочі і фрукти, жирні й гострі страви, приправи, житній хліб, бобові

У випадках супутнього метеоризму протипоказані овочі, страви з великим вмістом вуглеводів, газовані напої, м'який хліб. Слід призначати слизувати супи, протерті каші на воді, киселі, відвари чорниці, черемхи, компот із айви, міцний чай. Через 3-5 днів можна вживати сухий бісквіт, супи з розвареними крупами, вермішелью, запіканку з варених овочів, негострий сир, печені яблука, вершкове масло

Хворим із переважанням закрепів показані продукти, багаті на харчові волокна, що мають послаблювальну дію: хліб із висівками, овочеві салати та вінегрети, кефір, кисле молоко, соки з ягід та овочів, буряк, морква, молочні каші, мюслі. Показаний додатковий прийом 20-40 г пшеничних висівок, що запиваються водою чи молоком. Об'єм споживаної рідини збільшується до 2 л на добу

роба Крона має автоімунний генез і зумовлена появою антитіл (IgG) до епітелію тонкої і товстої кишки, сенсibiliзованих до антигенів слизової лімфоцитів, і зниженням рівня секреторного IgA.

Клінічні прояви запальних хвороб товстої кишки залежать від:

- етіології;
- характеру запалення (звичайне, гранулематозне);
- активності процесу (загострення, ремісія);
- переважної локалізації процесу;
- ступеня анатомічних змін;
- характеру функціональних порушень;
- ступеня вираженості розладів із боку інших систем і органів.

До основних клінічних синдромів при запальних хворобах товстої кишки належать больовий синдром, кишкова диспепсія та дисбактеріоз. Можлива також втрата маси тіла, гіпохромна анемія (частіше легкого ступеня), гіповітамінози, інтоксикаційний та астеновегетативний синдроми, депресії. Хронічний неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона характеризуються позакишковими проявами, які відповідають активності патологічного процесу в кишці, зумовлені імунобіологічними процесами, можуть передувати кишковим проявам (периферійні артрити, епісклерит, кон'юнктивіт, іридоцикліт, афтозний стоматит, вузлова еритема, гангренозна піодермія, жирові інфільтрації печінки, хронічний гепатит, холангіт, пієлонефрит, холе- та уролітіаз). Хвороба Крона часто ускладнюється перфорацією виразок, стриктурами товстої кишки, токсичною дилатацією товстої кишки, кишковими кровотечами, норицями, анальними тріщинами, абсцесами, амілоїдозом нирок.

Діагностика базується на результатах стандартного обстеження, копрологічного та мікробіологічного дослідження випорожнень, ректороманоскопії та колоноскопії з біопсією, іригоскопії, даних, отриманих за допомогою імунологічних методів.

Лікування хвороб ідіопатичного або поліетіологічного характеру, до яких переважно і належать запальні ураження товстої кишки, дотепер залишається предметом дискусій. У разі вираженого загострення або появи ускладнень пацієнти потребують госпіталізації, однак, з урахуванням хронічного характеру запального процесу в кишці, лікування переважно здійснюється сімейним лікарем (інтерністом). Лікування повинно включати:

- дієтотерапію;
- етіотропну та патогенетичну терапію;
- корекцію характеру та кратності випорожнень;
- нормалізацію мікрофлори;
- симптоматичне лікування.

Дієта у період загострення (стіл 4б-4 на три-п'ять днів) залежить від характеру випорожнень (табл. 1). У випадках високої активності запалення при хворобі Крона призначається парентеральне харчування (альвезин, амінасол, 10% розчин глюкози, жирові емульсії – ліпофундин, інтраліпід).

Питання **етіотропної терапії** запальних уражень товстої кишки є найменш визначеним, оскільки реальну причину рідко вдається встановити, а практично усі випадки колітів супроводжуються розвитком дисбактеріозу. У разі виявлення високих титрів умовно патогенної та/або патогенної мікрофлори показана етіотропна антибіотикотерапія. Засіб, як правило, обирається емпірично з тих, до яких найбільш чутливі грам-негативні бактерії і менш чутлива нормальна кишкова мікрофлора: препарат нітроксолінового ряду (інтетрикс [тилхінол, тилхінол-N-додецил сульфат, тилброхінол] у дозі 1 капсула 4 рази на день, 5-7 днів), метронідазол (400 мг 3 рази на день, 5-7 днів), еритроміцин, сульфаніламід (інтестопан, ентроседил). За умов періанальних та гнійних ускладнень хвороби Крона призначаються антибіотики впродовж 2-4 тижнів у високих дозах (метронідазол до 20 мг/кг/добу, ципрофлоксацин 2 г/добу, ампіцилін 1,0 г 4 рази на добу). За умов кандидомікозного дисбактеріозу – ністатин, леворин, нітроксолін протягом 7 днів.

Патогенетична терапія, яка є базисною в лікуванні неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона, зменшує активність запалення. Зазвичай застосовують похідні 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК), а за їх неефективності переходять на терапію глюкокортикоїдами, імунодепресантами, біологічними препаратами. Власні клінічні спостереження показали високу ефективність патогенетичної терапії також при інших колітах.

Похідне 5-АСК месалазин синтезовано лише у 1984 р. Крім месалазину, до групи похідних 5-АСК належать сульфасалазин (проліки, 5-АСК, зв'язана з сульфapіридином), а також ольсалазин (димер 5-АСК) та белсалазид (5-АСК, зв'язана з амінобензол-аланіном), яких немає у Державному формулярі України. Препарати месалазину: асакол (Словенія/Швейцарія,

США, Великобританія), пентаса (Данія, США), салофальк (Німеччина), самезіл (Словенія), клавесаль (гранули, піна, Німеччина). Торгові назви препаратів сульфасалазину: салазопірин (Швеція/США), сальфасалазин (Словенія). Різниця за ефективністю між ними немає [9].

Механізм дії похідних 5-АСК зумовлений пригніченням циклооксигенази і ліпооксигенази в слизовій оболонці кишки, що перешкоджає синтезу простагландинів, лейкотрієнів, цитокінів та інших медіаторів запалення; сприяє зв'язуванню вільних радикалів, які утворюються при неспецифічному запаленні і ураженні тканини.

Завдяки кишковорозчинній оболонці месалазин вивільняється у достатній концентрації в місці запалення — у термінальному відділі тонкої кишки та висхідному відділі ободової кишки. Приблизно 30% сульфасалазину абсорбується у тонкому кишечнику, а решта 70% завдяки кишковій флорі товстої кишки розпадаються на сульфапіридин і 5-АСК, яка чинить протизапальний ефект. Призначаються пероральні чи місцеві форми препаратів похідних 5-АСК (месалазин у дозі 0,4-0,8 г 4 рази на день, максимальна допустима доза 4,5 г; сульфасалазин у дозі 1-2 г 4 рази на день), при поліпшенні стану доза поступово зменшується. Препарати випускаються у формі таблеток (по 0,25, 0,4, 0,5 та 1,0 г), гранул, мікроклізм, свічок (по 0,25, 0,5, 1,0 г), піни.

Похідні 5-АСК є засобами системної дії з протизапальними та імунодепресивними властивостями, тому зумовлюють численні побічні реакції, які слід брати до уваги під час лікування. Побічна дія проявляється загальними (підвищення температури тіла, набряки, втомлюваність, анафілактичні реакції та реакції, подібні до системного червоного вовчак), місцевими (висип, кропив'янка, свербіж, випадіння волосся, сухість шкіри, вузлова еритема, псоріаз, гангренозна піодермія) та системними симптомами. З боку системи дихання можливі реакції, такі як біль у глотці, синусит, еозинофільна або інтерстиціальна пневмонія, загострення бронхіальної астми. З боку серцево-судинної системи можуть спостерігатися мігрень, вазодилатація, серцебиття, перикардит і міокардит. Особливу увагу слід приділити стороннім ефектам з боку травної системи, оскільки саме вони можуть маскуватися проявами колітів чи, навпаки, створювати враження погіршення перебігу уражень товстої кишки. Застосування похідних 5-АСК може викликати біль у животі, метеоризм, нудоту, діарею і блювання, біль у прямій кишці, втрату чи підвищення апетиту, сухість у роті, виразки у ротовій порожнині, тенезми, криваву діарею, а також медикаментозний гастрит, ентерит, холецистит, панкреатит, гепатит (зі збільшенням активності аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази), виразки шлунка або ж загострювати перебіг цих хвороб за наявності їх в анамнезі. З боку сечовидільної системи препарати 5-АСК можуть викликати дизурію, хронічну хворобу нирок із мінімальними гломерулярними ураженнями (зі збільшенням вмісту креатиніну і сечовини крові), нефротичний синдром (здебільшого

транзиторний), гематурію, протеїнурію, епідидиміт, менорагію, нетримання сечі, ниркову недостатність. Нервова система може реагувати розвитком депресії, сонливості чи безсоння, тривожності, емоційної лабільності, нервозності, сплутаності свідомості, гіперестезій, парестезій, тремору. З боку опорно-рухового апарату можуть спостерігатися міалгія, артралгія та подагра. Побічні реакції з боку системи крові проявляються у вигляді лімфоаденопатії, лейкопенії (передовсім нейтропенії), анемії, тромбоцитопенії, еозинофілії, агранулоцитозу, апластичної анемії. Органи чуття реагують болем у вухах або очах, зміною смакових відчуттів, нечіткістю зору, дзвоном у вухах [3].

Глюкокортикоїди як засоби патогенетичної протизапальної терапії запальних хвороб товстої кишки призначаються за неефективності 5-АСК. Кортикостероїд будесонід (буденофальк, Німеччина) призначається при проктитах та лівобічних локалізаціях неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона ректально та системно у дозі 6-9 мг на день (2-3 капсули перорально) впродовж 8 тижнів із поступовою відміною. Крім будесоніду, ректальне введення є ефективним для гідрокортизону та беклометазону. За умов недостатньої ефективності розглядається питання системного застосування преднізолону (доза від 40 мг до 1 мг/кг маси тіла). Побічні реакції на будесонід включають метаболічні порушення, набряки ніг, синдром Кушинга; псевдопухлину мозку, що може поєднуватися з набряком зорового диску у підлітків; скелетно-м'язові порушення (дифузний м'язовий біль та слабкість, остеопороз) [3]. Проте частота побічних явищ під час застосування будесоніду приблизно вдвічі менша, ніж при прийомі рівноцінних доз преднізолону. Слід пам'ятати, що інфекції кишок (бактеріальні, грибові, амебні, вірусні), які часто супроводжують хронічні запальні ураження товстої кишки, є протипоказаннями, як і цироз печінки та ознаки портальної гіпертензії, до призначення будесоніду й усіх глюкокортикоїдів.

За недостатнього протизапального ефекту похідних 5-АСК та глюкокортикоїдів або за розвитку стероїдо-резистентності можливе призначення **імуносупресорів-цитостатиків** (азатіоприн/6-меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин). Ефект від них можна очікувати лише через 2-6 міс. від початку застосування, що потребує у цей період особливо ретельного симптоматичного лікування. До побічних і токсичних реакцій на азатіоприн та меркаптопурин належать лихоманка, артралгії, тромбоцитопенія та лейкопенія, інфекції, лімфома, а також панкреатит, гепатит, вузлова регенеративна гіперплазія печінки, венооклюзійна хвороба печінки, діарея, нудота [3]. Метотрексат може викликати нудоту, діарею, підвищення активності трансаміназ, фіброз та цироз печінки, пригнічення кістково-мозкового кровотворення, гіперчутливий пневмоніт [9].

Найбільш перспективним патогенетичним протизапальним лікуванням запальних хвороб товстої кишки на сьогодні є застосування **біологічних засобів**, які призначаються при середній та високій активності хвороби Крона, виражених системних позакишкових проявах, пенетруючому перебігу, неефективності

Таблиця 2. Класифікація послаблювальних засобів

Засоби, що збільшують об'єм кишкового вмісту • Харчові волокна • Препарати подорожника
Осмотичні засоби • Макрогіль • Сольові послаблювальні
Сахариди, які слабо абсорбуються (пребіотики) • Лактулоза (дуфалак)
Засоби, що викликають хімічне подразнення рецепторного апарату кишки • Похідні дифенілметану (бісакодил, дульколакс) • Антрахінони (препарати сенни, крушини)
Засоби, що сприяють розм'якшенню і сковзанню калових мас

чи непереносимості 5-АСК, глюкокортикостероїдів, цитостатиків [4]. До цих препаратів належать антагоністи фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α), який викликає активацію та проліферацію імункомпетентних клітин, продукцію цитокінів та хемокинів, відіграє ключову роль у процесах хемотаксису, запалення, ангіогенезу, деградації міжклітинного матриксу. В Україні сьогодні доступні два представники цієї групи: адаліумаб (хуміра) та інфліксімаб (хімерне моноклональне антитіло до ФНП- α , ремікейд). Описано вітчизняний семирічний досвід їх використання у 47 пацієнтів [4]. Є інформація про використання для лікування хвороб кишок також інших біологічних препаратів, які поки що не зареєстровані в Україні (цертолізумаб пегол, візілізумаб, базіліксімаб, даклізумаб, наталізумаб, онерцепт, етанерцепт) [9]. Лікування поділяється на 2 періоди: індукція клінічної відповіді (адаліумаб підшкірно в дозі 80 мг на початку та 40 мг на 2-му тижні лікування) і підтримувальна терапія (адаліумаб в дозі 40 мг 1 раз на 2 тижні). Інфліксімаб вводиться внутрішньовенно крапельно дуже повільно у дозі 5 мг/кг. Проте результати досліджень, проведених за стандартами доказової медицини (CLASSIC-1, CHARM, EXTEND, SONIC, GAIN, CHOOSE TNF), залишили відкритими питання щодо імуногенності цих препаратів, доцільності комбінованої терапії, порівняльної ефективності тощо. Побічні реакції на антитіла до ФНП- α проявляються у вигляді інфузійних реакцій (інфліксімаб), демієлінізації зорового нерва та розсіяного склерозу, медикаментозного вовчакоподібного синдрому, погіршення серцевої недостатності, інфекційних процесів (туберкульоз, сепсис), неходжкінських лімфом [9].

Симптоматична терапія хронічних запальних уражень товстої кишки включає застосування препаратів, що коригують випорожнення та дисбактеріоз; симптоматичних засобів для зменшення болю, здуття тощо.

Препарати, що коригують проноси, — лоперамід (імодіум у дозі 0,002 г 2 рази на день), смекта (по 1 г), карбонат кальцію (0,5), дерматол (0,3 г у вигляді суспензії), танальбін. Допоміжну дію мають **ферментні препарати** (креон, фестал, мезим-форте). **Засоби, що коригують закрепи**, — мукофальк (містить геміцелюлозу подорожника, вживають по 5-10 г 3 рази на день), лактулоза, послаблювальні препарати (табл. 2).

Однак тривалий прийом послаблювальних препаратів та очисних клізм не тільки не допомагає усунути закрепи, а й викликає звикання, збільшує моторні і секреторні порушення, що ще більше невротизує хворих.

Засоби, які нормалізують кишкову мікрофлору, призначають після бактеріологічного дослідження фекалій (табл. 3), хоча певні аспекти їх застосування залишаються дискусійними [1, 6].

Крім цих лікарських засобів, також використовують:

- лактобактерин по 3-6 доз 3 рази на день усереднено;
- ентероседіл по 1-2 табл. 3 рази на день, 1 тиждень;
- колибактерин по 2-4 дози 4 рази на день;
- біфідумбактерин усередину по 1-2 ампули, розчинені у воді;
- ліофілізовану культуру ацидофільних паличок по 2 дози 3 рази на день;
- автоштами біфідобактерій;
- комплексні препарати: ацилак, біфіцид, аципол, омніфлор, омніфлорал по 10-12 доз на два прийоми, 2-3 тижні;
- бактисубтил по 0,2 г 3 рази на день, 1 місяць;
- бактиспорин по 1-2 капсули 2-3 рази на день упродовж місяця.

Біль при хворобах товстої кишки переважно зумовлений порушенням моторної функції (частіше гіперкінез) та дискоординацією тоничного та пропульсивного компонентів скорочення, зміною секреторної та сенсорної функцій [2]. Спазмолітики слід обирати з урахуванням вибірковості дії саме на товсту кишку. Виражену спазмолітичну дію на товсту кишку мають папаверин, мебеверин, отилоній, пінаверій [7]. Передумовою ліквідації спастичного болю є нормалізація частоти та характеру випорожнень.

Папаверин — похідне ізохіноліну, опіоїдний алкалоїд — є неселективним інгібітором фосфодіестерази. Особливо ефективний у товстій кишці, практично не має спазмолітичної активності у дванадцятипалій кишці та антральному відділі шлунка. Завдяки неселективності впливає також на судини, дихальну та сечостатеву системи. Метаболізується у печінці, виводиться нирками, повністю елімінується під час гемодіалізу. Побічні реакції та ускладнення: сонливість, головний біль, нудота, диплопія, закреп, пітливість, алергічні реакції; за умов великих доз або швидкого внутрішньовенного введення — аритмія, повна або часткова атріовентрикулярна блокада, шлуночкові екстрасистолії, фібриляція шлуночків, артеріальна гіпотензія, гіперемія шкіри верхньої частини тулуба. Протипоказання: гіперчутливість до препарату, порушення атріовентрикулярної провідності, артеріальна гіпотензія, глаукома, тяжка печінкова недостатність, дитячий вік до 1 року [3].

Мебеверин — міотропний селективний блокатор натрієвих каналів, зменшує проникність клітин гладеньких м'язів для іонів натрію, блокує депо іонів кальцію та зменшує відтік калію з клітини, що запобігає гіпотонії гладеньких м'язів кишок та сфінктера Одді. Це зумовлює не тільки спазмолітичний, а й прокінетичний ефекти. Метаболізується з утворен-

Таблиця 3. Засоби біологічної боротьби з ентеропатогенами [6]

Препарат	Дія	Спосіб застосування та дози
Лактобактерії (<i>Lactobacillus helveticus</i>) Торгова назва: Хілак , Merckle GmbH/ Ratiopharm International GmbH, Німеччина	Біосинтетична молочна кислота та її солі нормалізують кислотність шлунково-кишкового тракту; продукти обміну фізіологічних мікробів зберігають функції слизової оболонки кишки та сприяють відновленню нормальної флори; жирні кислоти поліпшують всмоктування води та електролітів; скорочується час виведення сальмонел внаслідок росту ацидофільної анаеробної кишкової флори; краплі не всмоктуються в кров	До або під час їди, з достатньою кількістю рідини (крім молока), 3 рази на добу по 40-60 крапель; тривалість лікування залежить від тяжкості хвороби Форма випуску: краплі для перорального застосування
Сахароміцети буларді (<i>Saccharomyces boulardii</i>) Торгова назва: Ентерол 250 , Biocodex, Франція	Відновлює мікрофлору кишки; має антимікробну, протитоксинну (вироблення протеаз), антисекреторну (зниження цАМФ в ентероцитах, що приводить до зменшення секреції води та натрію) дію; підвищує продукцію IgA та інших Ig; підвищує активність дисахаридаз тонкої кишки; не проникає у системний кровоплин та лімфовузли; після лікування виводиться за 3-5 днів	Дорослим по 1-2 капсули 1-2 рази на добу; тривалість лікування хронічної діареї 10-14 діб; профілактика та лікування антибіотик-асоційованої діареї – разом із антибіотиками по 2 капсули 2 рази на добу. Форма випуску: порошок ліофілізований для перорального застосування, по 250 мг
<i>Bacillus clausii</i> Торгова назва: Ентерожерміна , Sanofi-Synthelabo S.p.A., Італія	Суспензія спор <i>Bacillus clausii</i> , які зазвичай є в кишці та не є патогенами; здатні синтезувати різні вітаміни, особливо групи В, що коригує дисвітаміноз; завдяки резистентності до хімічних і фізичних агентів спори проходять неушкодженими крізь шлунковий сік	Дорослим – по 1 флакону 2-3 рази на добу, дітям – по 1 флакону 1-2 рази на добу; суспензію необхідно приймати через однакові проміжки часу. Форма випуску: суспензія для перорального застосування, по 5 мл у флаконах
Комбіновані препарати		
<i>Escherichia coli</i> + <i>Streptococcus faecalis</i> + <i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus helveticus</i> Хілак форте , краплі по 30 або 100 мл у флаконах; Merckle GmbH/Ratiopharm International GmbH, Німеччина		
Фолієва кислота + ціанокобаламін + молочнокислі бактерії Лактовіт форте , капсули, XL Laboratories Pvt Limited; Unimax Laboratories для Mili Healthcare Limited, Індія/Великобританія		
<i>Bifidobacterium longum</i> + <i>Enterococcus faecium</i> Біфі-форм , капсули тверді кишковорозчинні, Ferrosan, Данія.		
<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium infantis</i> + <i>Enterococcus faecium</i> Лінекс , капсули; Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія.		
<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i> + <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> . Йогурт, капсули		

ням вератрової кислоти та мебеверинового спирту, що забезпечує швидку дію (за 20-30 хв). Ефективність мебеверину підтверджено дослідженнями за участю близько 3,5 тисяч хворих [5]. Найбільш ефективний при спазмах товстої кишки та жовчних шляхів. Застосування мебеверину потребує обережності під час керування транспортним засобом або роботи з підвищеною концентрацією. **Побічні реакції та ускладнення:** запаморочення, алергічні реакції (кропив'янка, набряк Квінке).

Отілонію бромід є міотропним селективним блоатором кальцієвих каналів, який вибірково впливає на гладенькі м'язи травної системи. Отілоній практично не абсорбується, 97% його виділяється кишками, тому він має виражену місцеву дію. Найбільш ефективний при підвищеній активності товстої кишки, а також може використовуватися при спазмах стравоходу, шлунка, тонкої кишки. Ефективність отілонію при синдромі подразненої кишки підтверджено дослідженнями. **Побічні реакції та ускладнення:** алергічні реакції. **Протипоказання:** підвищена чутливість, глаукома, вагітність.

Пінаверію бромід (дицител) також є міотропним селективним блоатором кальцієвих каналів, що вибірково впливає на гладенькі м'язи органів травлення. Абсорбується на 10%, метаболізується та виводиться через печінку, тому найбільш ефективний при спазмах кишок та жовчних ходів. Посилює дію холінолітиків. **Побічні реакції та ускладнення:** легкі шлунково-кишкові розлади або шкірні реакції, алергічні прояви (містить жовтий барвник «захід сонця», який може спричинити алергічні реакції, включаючи астму); алергія найчастіше виявляється у хворих, які мають в анамнезі непереносимість аспірину. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів препарату, аспірину.

Для боротьби з болем у товстій кишці використовують також прокінетики, анальгетики, опіати, антисекреторні засоби, антидепресанти, антагоністи рецепторів до серотоніну (ондасетрон), ефективність яких посилюється за умов комбінованого застосування.

Симптоматичного лікування потребує *депресивний синдром*, значно виражений за умов тривалих хронічних запальних хвороб товстої кишки. Застосовують

антидепресанти у половинній дозі впродовж 6 міс. під контролем психотерапевта, зокрема феварин (флувоксаміну малеат) в дозі 100 мг на ніч до зменшення проявів депресії. Індивідуально з урахуванням тяжкості вирішується питання щодо симптоматичного лікування анемічного синдрому та гіповітамінозів.

Місцева терапія. При сегментарному дистальному коліті — ректальні свічки з екстрактом беладонни, анестезином, новокаїном, метилурацилом, обліпиховою олією; комбіновані засоби анузол, неоанузол, бетюл. При проктиті й проктосигмоїдиті — мікроклізми з розчинами фурациліну, риванолу, емульсією синтоміцину, 0,25% розчином протарголу, екстрактом прополісу. Як в'язучі і адсорбуючі засоби — мікроклізми з крохмалем, таніном, відварами ромашки, звіробою, дубової кори. Відновленню епітелію слизової товстої кишки, зменшенню запального процесу сприяють мікроклізми з олією обліпихи, рибу'ячим жиром, екстрактом шипшини, фітосумішшю «Елікасол» (30-50 мл у теплому вигляді, бажано на ніч). Епітелізації слизової прямої і сигмовидної кишки сприяють мікроклізми з солкосерилом (вміст тюбика розчиняють в 30 мл кип'яченої води і вводять в пряму кишку раз на день протягом 10 днів) чи з бальзамом Шостаковського.

Фізіотерапевтичні методи: електрофорез із новокаїном, платифіліном, хлоридом кальцію, сульфатом цинку; індуктотермія; аплікації торфу, озокериту; ультрависокочастотна терапія, застосування сантиметрових хвиль, ультразвукова терапія. Санаторно-курортне лікування на питних і бальнеологічних курортах показане на стадії ремісії запалення у товстій кишці.

Показання до хірургічного лікування: клінічно значуще звуження кишки або її непрохідність, ускладнення (нориці, незагойні анальні тріщини, періанальні абсцеси, внутрішньочеревні абсцеси, перфорація кишки).

Таким чином, ведення хворих із запальними хворобами товстої кишки (хронічний коліт, ішемічна хвороба товстої кишки, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона товстої кишки) потребує передусім використання засобів патогенетичної (похідні 5-АСК, глюкокортикоїди, цитостатики, біологічні препарати) та симптоматичної (спазмолітики, пробіотики та пребіотики, засоби проти проносів чи закріпів) терапії. Уникаючи поліпрагмазії, слід ретельно дотримуватися рекомендацій та оцінювати доцільність кожного призначення. Базисом лікування мають бути раціональний режим та дієта, фізіотерапевтичні та реабілітаційні методи. Основне навантаження у лікуванні таких хворих припадає на амбулаторне лікування.

Література

1. Барышнікова Н.В., Орлова Н.А., Белоусова Л.Н. Место пробиотиков в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника // Consilium Medicum. — 2014. — Режим доступу: <http://www.con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2014>.
2. Вдовиченко В.І., Демидова А.Л., Меренцова О.О. Місце спазмолітиків у сучасному лікуванні синдрому подразненої кишки // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 3. — С. 17-20.
3. Державний формуляр лікарських засобів / Ред. — Чумак В.Т., Мальцев В.І., Морозов А.М., Парій В.Д., Степаненко А.В. — Київ, 2009. — 1055 с.
4. Дорофеев А.Э. Биологическая терапия болезни Крона в Украине // Новости медицины и фармации. — 2014. — № 19. — С. 16-17.
5. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Абдоминальная боль: стратегия выбора «идеального» спазмолитика // Здоров'я України. — 2010. — Тематичний номер, вересень. — С. 16-17.
6. Радченко О.М. Ведення хворих на хронічний ентерит та абдомінальний ішемічний синдром // Рациональная фармакотерапия. — 2011. — № 1(18). — С. 72-76.
7. Радченко О.М. Підходи до лікування спастичного болю // Рациональная фармакотерапия. — 2012. — № 4 (25). — С. 19-24.
8. Язвенный колит / Ordas L., Eckmann L., Talamini M. et al. // Therapia. — 2014. — № 1. — С. 5-10.
9. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Неинфекционные воспалительные заболевания кишечника: клинические аспекты, стандартные и новые методы лечения // Therapia. 2008. — № 1. — Р. 9-27.

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Нові стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб»

14-15 жовтня 2015 року, м. Київ

Адреса оргкомітету

ГО «Асоціація лікарів-інтерністів».
03049, м. Київ, просп. Повітрофлотський, 9.
Тел. (044) 465-27-33

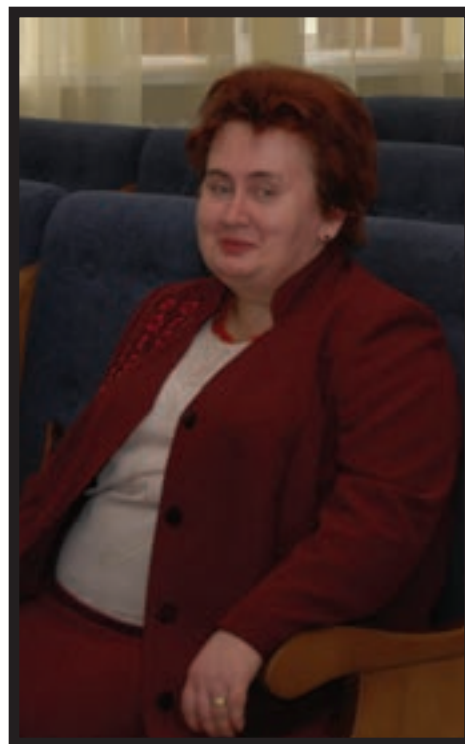
Пам'яті

Панчишин Юлії Мирославівни

**О.М. Радченко,
кафедра внутрішньої медицини № 2
ЛНМУ імені Данила Галицького**

Не думала я, що мені доведеться виконувати таку сумну місію – писати спогади про Юлію Мирославівну Панчишин, яку я знала більше 25 років і з якою ділила багато радісних та сумних моментів свого життя. Завжди боляче, коли відходять з життя люди, сповнені ідеями, думками та досягненнями. Залишається пусте місце, яке, як дефект тканини, не заповнюється ніколи. Тільки утворюється рубець. Рубець на серці... З віком їхня кількість більшає. 13 березня 2015 р. несподівано померла доцент кафедри внутрішньої медицини №2 ЛНМУ Панчишин Юлія Мирославівна, завершивши цілий період розвитку нашої кафедри. Тому згадаймо...

Життєвий шлях тривалістю 51 рік розпочинався звичайно, як у кожної людини того часу: дитинство під доглядом люблячої бабусі, школа, медичний університет. От тільки виховувалася Юля у медичній родині, де з раннього дитинства бачила і чула обговорення медичних проблем та шляхів їх вирішення, оскільки її мама – Панчишин Марія Володимирівна – працювала тоді над кандидатською дисертацією. Пригадую розповіді, як маленька Юля порозкладала усі сторінки приготовленої до подачі дисертації по цілій кімнаті у власному порядку чи навіть позначивши деякі власними малюнками. Коли Юля завершувала навчання у медичному університеті, її мама вже завершувала роботу над докторською дисертацією. Ймовірно, саме тому Юля вирішила не пов'язувати своє життя з наукою та університетом та розпочала роботу у практичній медицині, працюючи спочатку в денному стаціонарі, а потім у військовому шпиталі. Будучи над-



**Юля Мирославівна
Панчишин
(1964-2015)**

звичайно допитливою, сумлінною та мислячою, вона уважно ставилася до кожного пацієнта і творчо вирішувала усі діагностичні проблеми. Юля Мирославівна першою на нашій кафедрі практично опанувала ультразвукову методику дослідження. Пригадую не один складний для діагностики клінічний випадок, зокрема, пухлину підшлункової залози, яка не візуалізувалася сонографічно внаслідок атипового розташування хвоста залози, загнутого уперед. Однак накопичений практичний досвід шукав свого узагальнення, підсумку та вираження, тому все ж науковий пошук поступово захопив Юлю Мирославівну. Під керівництвом мами (тоді вже професора) вона зацікавилася проблемою впливу низького рівня холестерину на перебіг запальних процесів різного генезу. Її кандидатська дисертація, захищена у 2004 р., була дуже велика, край складна, у ній аналізувалися характеристики перебігу ревматичного запалення, ішемічної хвороби серця, хронічних обструктивних хвороб

легень, хронічних хвороб органів травлення. За власними науковими матеріалами була видана монографія «Гіпохолестеролемія та запалення» (2004), яка і дотепер залишається актуальною для розуміння особливостей запального синдрому, що залежать передусім від рівня загального холестерину крові.

Загалом, проблема гіпохолестеринемії та її впливу на перебіг внутрішніх хвороб була провідною темою наукового життя Юлі Мирославівни Панчишин. Крім власної монографії за результатами дисертаційного дослідження, ці уподобання знайшли втілення у декількох розділах кафедральної колективної монографії «Гіпохолестеролемія та внутрішні хвороби» (2008), у щорічних наукових звітах кафедри, в яких Юля Мирославівна була не простим виконавцем, а координатором та незмінним науковим редактором усіх текстів. Восени 2014 р. ми почали роботу над другим томом кафедральної монографії з проблеми гіпохолестеринемії у зв'язку з накопиченням нових наукових даних та фактів про провідну її роль у прогресуванні та прогнозуванні перебігу хронічних хвороб внутрішніх органів. І знову координатором та науковим редактором текстів стала Юля Мирославівна, написавши одноосібно та у співавторстві розділи «Метаболізм холестеролу та його біологічна роль в організмі людини», «Сучасні погляди на проблему гіпохолестеролемії та її роль у виникненні та прогресуванні внутрішніх хвороб», «Спадкові гіпохолестеролемії та механізми їх розвитку», «Особливості перебігу ІХС у пацієнтів з дуже низьким і дуже високим рівнями холестеролу крові», «Особливості перебігу стабільної стенокардії з гіпохолестеролемією залежно від величини індексу де Рітіса», «Адаптаційні реакції у хворих на ІХС з різним рівнем холестеролу». Однак завершити цю величезну роботу вона вже не встигла, комп'ютер зафіксував дату останнього звертання до файлу – за тиждень до смерті.

Загалом, Юля Мирославівна Панчишин належить до науковців, які працювали дуже плідно, приділяючи увагу різним питанням та пробле-



Останнє фото (лютий 2015)

мам. Кількість її публікацій перевищила 260. Лише за 5 останніх років за її участю побачила світ 81 робота, зокрема ціла низка навчально-методичних видань для студентів та лікарів, більшість із яких вона сама фінансувала. Тут слід згадати, що Юля Мирославівна була активним автором журналу «Рациональная фармакотерапия», у якому за останні роки опублікувала 16 статей з ґрунтовним аналізом сучасних даних літератури, незалежним від фармацевтичних фірм поглядом на лікування та ретельним описом клінічних симптомів: «Медикаменти і програмована клітинна смерть» (2010, №3), «Статини: плюси та мінуси» (2011, №1), «Статини та їх вплив на програмовану смерть клітин при внутрішній патології» (2011, №2), «Деякі особливості перебігу та лікування гелікобактерної інфекції» (2011, №3), «Практичні аспекти застосування інгібіторів АПФ у хворих з кардіоваскулярною патологією» (2012, №3), «Статини: так чи ні? Однозначна відповідь відсутня» (2012, №3), «Тромбоемболія легеневої артерії: клініка, діагностика та особливості лікування» (2012, №4), «Медикаменти і гемостаз» (2013, №1), «PCSK9, мікосомальний тригліцерид-транспортний протеїн як мішень для лікування» (2013, №2), «Фактори ризику та профілактика раптової серцевої смерті» (2013, №3), «Складнощі антигелікобактерної терапії» (2013, №4), «Нітропрепарати в практиці лікаря» (2013, №4), «Сучасні підходи до

стратифікації ризику та лікування артеріальної гіпертензії» (2014, №1), «Нестероїдні протизапальні препарати: відомі та нові проблеми» (2014, №4), «Блокатори кальцієвих каналів у практиці лікаря» (2014, №4). Вона дуже любила журнал «Рациональная фармакотерапия», постійно використовувала його під час практичних занять та виступів на клінічних конференціях, пропагувала його у колі лікарів військового шпиталю, на базі якого проводила заняття зі студентами. Вже за наведеним списком наукових публікацій лише в одному журналі видно, наскільки широким було коло наукових зацікавлень Ю.М. Панчишин. Безумовно, на перше місце у її наукових інтересах слід поставити проблему застосування статинів, оскільки вона є практичним продовженням наукового напрямку про роль гіпохолестеринемії у перебігу чи прогнозуванні хвороб внутрішніх органів. На жаль, направлені до оргкомітету науково-практичної конференції у Харкові тези («Метаболізм ліпідів

у хворих на негоджкінські лімфоми, інфікованих вірусом гепатиту С»; «Частота адаптаційних реакцій у пацієнтів з пептичними виразками та різним індексом маси тіла»; «Нестероїдні протизапальні препарати: відомі та нові проблеми») також побачать світ вже після її смерті.

Слід сказати, що Юля Мирославівна була дуже добрим клініцистом, небайдуною людиною, боляче відчувала та завжди реагувала на несправедливість, невігластво, щиро вболівала за Україну та її політичну, військову та економічну ситуацію, добре розбиралася у питаннях вищої медичної освіти і завжди прагнула її вдосконалити. Вона розуміла студентів, старалася допомогти їм вчитися та всебічно розвиватися, за що багато з них платили їй справжньою дружбаю та захопленням. Тому прощаючись, я тішу себе думками, що людина живе, поки живуть її думки, її статті, її монографії та люди, які її знали та поважали.

За роки співпраці з нашим виданням Юлія Мирославівна збагатила наш журнал багатьма чудовими працями, її вирізняла надзвичайна відповідальність, сумлінність та ґрунтовність у підготовці робіт. Це була талановита, працьовита, скромна і чуйна людина, з якою легко та приємно працювалося. І невимовно жаль, що наша дорога і шановна Юлія Мирославівна так рано пішла від нас...

*То не день затьмився, то не сон приснився,
Не міраж явився, не здалось мені:
Журавель у небі від ключа відбився,
Повернув у вирій – навесні.*

*Повернув у вирій, крильми розгортає
Зорі дзвінкохорі в темних небесах.
Хоч ніхто не бачив, але кожен знає,
Де проліг його прощальний шлях.*

*І цвітуть по ньому лози над водою,
І цвіте по ньому жито на землі,
Та погодься, друже, – жаль, коли з весною
В вирій відлітають журавлі.*

Завжди будемо згадувати
Юлію Мирославівну із теплом у серці.



Колектив журналу «Рациональная фармакотерапия»

Вопросы рациональной терапии хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца

Н.Я. Доценко, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой,

С.С. Боев, к.мед.н., доцент,

И.А. Шехунова, к.мед.н., доцент,

В.О. Дедова, к.мед.н., ассистент,

кафедра кардиологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Вопросы рациональной фармакотерапии в случаях лечения пациентов с сочетанием двух и более заболеваний имеют особую актуальность, что связано с увеличением распространенности различных коморбидных состояний и с негативным их взаимовлиянием на течение заболевания (повышение смертности, риска острых тяжелых осложнений, увеличение госпитализации), которые затрудняют проведение лекарственной терапии и требуют особого внимания к контролю эффективности и безопасности лекарственной терапии. Подбор лекарственного препарата в каждом конкретном случае должен базироваться на основе доказательной медицины.

Клинические последствия взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца

Эпидемиологические данные указывают на тесную связь между хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). У пациентов с ХОБЛ выше риск развития ИБС, а наличие у пациента ИБС повышает риск развития у него ХОБЛ [1]. Данные о распространенности ХОБЛ среди пациентов с ИБС разноречивы (варьируют от 4-7 до 60%) [2], что определяется различиями между клиническими выборками, используемыми для такого рода анализа. Так, в многоцентровых исследованиях частота ИБС у пациентов с ХОБЛ составляет 7-13%, не намного превышая общепопуляционную, а у лиц с ИБС ХОБЛ встречается с частотой 26-35% [1, 3]. А по данным J.B. Soriano et al., ИБС, подтвержденная данными ангиографии, встречается у более чем одной трети пациентов с ХОБЛ, подтвержденной инструментальными и клиническими исследованиями [4]. Распространенность ИБС положительно коррелирует с тяжестью ХОБЛ, достигая 60% среди страдающих выраженной ХОБЛ [5], и значительно увеличивается с возрастом пациентов [6]. Тем не менее, в клинической практике нередко случаи гиподиагностики этого сопутствующего заболевания [7]. А.С. Patel et al. отмечают, что наличие ИБС не обязательно увеличивает риск обострений ХОБЛ,

но, безусловно, ухудшает симптомы и продлевает срок реабилитации пациентов с этой патологией [8]. В ряде исследований было установлено, что обострение ХОБЛ является главной причиной кардиоваскулярной смертности не только во время и сразу после острых событий, но и в долгосрочной перспективе. G.C. Donaldson et al. [9] показали, что риск развития острых кардиоваскулярных событий особенно высок в период обострений ХОБЛ. Так, у больных ХОБЛ, имеющих 5 и более обострений в течение года, риск инфаркта миокарда (ИМ) увеличивается примерно в 5 раз. После анализа данных 25 857 пациентов с ХОБЛ за 2-летний период авторы показали, что риск ИМ в период с 1 по 5-й день после обострения увеличивался в 2,3 раза. Ретроспективные исследования показывают, что концентрация в сыворотке тропонина обычно повышена при обострении ХОБЛ и, по всей видимости, отражает тяжесть обострения даже при отсутствии диагноза ИМ [10], а также ассоциирована с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти после выписки из стационара [11].

ХОБЛ у больных с ИБС связана с большим риском летальности и повторной госпитализации за однолетний период [12]. Кроме того, при более длительном наблюдении выживаемость после перенесенного ИМ заметно снижается у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами без ХОБЛ [13]. Так, пятилетняя выживаемость составила 46% среди пациентов с ХОБЛ по сравнению с 68% у лиц, у которых данное заболевание не было диагностировано. Эта взаимосвязь оставалась значительной даже после введения поправок на возраст, пол, статус курильщика, гипертензию, другие сопутствующие заболевания, уровень биомаркеров и характера лечения при ИМ.

Анализ обзора исследований указывает на то, что прогностическая значимость ХОБЛ относительно неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных ИБС приближается или превосходит традиционные факторы, включая возраст, частоту сердечных сокращений, фракцию выброса левого желудочка, сахарный диабет, артериальную гипертензию и уровень креатинина [14].

Фармакологическое лечение хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ишемической болезнью сердца

Основные классы препаратов, используемых при ХОБЛ включают бронходилататоры:

- β_2 -агонисты короткого действия (short-acting β_2 -agonists, SABAs);
- β_2 -агонисты длительного действия (long-acting β_2 -agonists, LABAs);
- антихолинергические средства.

β_2 -Стимуляторы адренергических рецепторов в значительной степени стимулируют β_1 -рецепторы и могут привести к уменьшению регуляции этих рецепторов. Это ведет к повышению потребности миокарда в кислороде и эндогенной продукции катехоламинов, что вызывает неблагоприятные сердечные эффекты у больных ХОБЛ с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно у лиц с нестабильной стенокардией и ИМ. Так, анализ медицинских баз данных общей популяции больных показал, что использование монотерапии β_2 -агонистами в 7 раз увеличивает риск ИМ [15], но только у пациентов с сердечными заболеваниями в анамнезе. По мнению S. Suissa et al. [16], такое повышение риска можно объяснить использованием ингаляторов для облегчения симптомов, скорее всего, связанных с ИБС (одышка, боль в груди), а не с истинным ХОБЛ. Среди 6463 пациентов из 7 медицинских центров риск развития нестабильной стенокардии или ИМ был увеличен у тех, кто получал β_2 -агонисты с помощью дозированных ингаляторов в течение предшествующих 3 месяцев (для 1-2 доз в сутки относительный риск [ОР] 1,38; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,86-2,23; для 2-5 доз ОР 1,58; 95% ДИ 1,01-2,46; 6 доз и более — ОР 1,93; 95% ДИ 1,23-3,03), независимо от других клинических состояний, наличия сопутствующей кардиоваскулярной патологии или ХОБЛ [17]. Риск развития увеличивался в подгруппе пациентов, которые не получали систематически β -адреноблокаторы. Частота госпитализаций, обусловленная ИМ, коррелировала с применением β_2 -агонистов в течение предшествующих 2 месяцев и 1-летнего периода. Хотя непосредственный вклад ХОБЛ в увеличение риска кардиоваскулярных событий не был учтен, в многофакторном анализе, учитывающем наличие любого респираторного заболевания или другого сопутствующего заболевания и использование кардиологических и других препаратов, относительный риск был снижен, но оставался статистически значимым (ОР 1,46; 95% ДИ 1,32-1,61 vs ОР 1,31; 95% ДИ 1,15-1,51) для двух месяцев и (ОР 1,33; 95% ДИ 1,22-1,44 vs ОР 1,15; 95% ДИ 1,02-1,29) для одного года. Это можно объяснить тем, что β_2 -адренергическая стимуляция, связанная с системной абсорбцией ингаляционных препаратов, оказывает одновременно хронотропное, инотропное и аритмогенное воздействие на миокард. Поэтому у пациентов с уже существующей болезнью коронарных артерий такая

стимуляция может вызвать ишемию и ИМ. Ишемия может быть усилена гипоксемией, которая, в свою очередь, может усугубляться β_2 -агонистами через механизм вентилиционно-перфузионного несоответствия. С другой стороны, клинические проявления нестабильной стенокардии, являющейся предвестником ИМ, могут быть на самом деле основной причиной неспецифических респираторных симптомов, которые вынуждают пациента использовать ингаляторы. В некоторых исследованиях не оценивали связь результатов с наличием или тяжестью ХОБЛ, поэтому невозможно исключить влияние интенсивного использования бронходилататоров на уменьшение гипоксемии или индукцию ишемии миокарда [15, 18, 17].

В исследовании, которое включало большое количество пациентов с ХОБЛ ($n = 12\,090$), применявших в течение последнего года SABAs, показано, что относительный риск фатального или нефатального ИМ у них не увеличивается в статистически значимой степени [16]. Результаты не изменились, когда анализ был стратифицирован по наличию кардиоваскулярной патологии, факторам риска или использованию β -адреноблокаторов. Статистически достоверное повышение риска отмечалось при значительном увеличении частоты использования SABAs, что, возможно, отражает вклад тяжелой обструкции дыхательных путей, так как не имеется достаточных данных относительно стадии ХОБЛ у пациентов в этой группе. По результатам исследования, в котором учитывалась степень тяжести ХОБЛ (по числу госпитализаций в течение 12 месяцев) и назначения ингаляционных кортикостероидов у пациентов с гипертензией (при условии применения ингаляционных бронходилататоров, SABAs или LABAs, в низких дозах), было показано, что лечение β_2 -агонистами в течение 3 месяцев повышает относительный риск нефатального ИМ только в группе пациентов с ИБС в анамнезе [19].

По вопросу применения **антихолинергетиков** приводим результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (19 545 пациентов старше 40 лет, стаж курения более 10 лет). ОР смертности от всех причин составил 3,44 (группа тиотропия бромида) и 4,10 (группа плацебо) на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,77-0,999; $p = 0,88$). ОР кардиоваскулярной смертности — 2,15 (группа тиотропия бромида) и 2,67 (группа плацебо) на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,71-0,98; $p = 0,83$). ОР кардиоваскулярной смертности (за исключением нефатального ИМ и инсульта) — 0,91 (группа тиотропия бромида) и 1,24 (группа плацебо) на 100 пациенто-лет (95% ДИ 0,60-0,98; $p = 0,77$). Для всех типов ИМ, сердечной недостаточности и инсульта — ОР 0,78; (95% ДИ 0,59-1,02), ОР 0,82; (95% ДИ 0,69-0,98) и ОР 1,03 (95% ДИ 0,79-1,35) соответственно. Авторы делают заключение: применение тиотропия бромида ассоциируется с сокращением смертности от всех причин, кардиоваскулярной смертности и уменьшением кардиоваскулярных событий [20].

Таким образом, длительное (больше 1 года) лечение β_2 -агонистами у пациентов с/без известной коронарной болезни безопасно относительно риска острых коронарных событий. Несмотря на расхождения в результатах исследований, внимание клинициста должно быть направлено на начальный период лечения (первые 3 месяца) больных с подтвержденной ИБС. В тех случаях, когда симптомы, приписываемые ХОБЛ, не реагируют на обычные дозы бронходилататоров, это может указывать на острое коронарное событие. Необходима соответствующая корректировка в лечении с учетом того, что тяжелая обструкция является независимым повышенным фактором риска ИМ. Длительное назначение ингаляционных кортикостероидов у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией должно быть исключено. Существующие в настоящее время препараты для базисного лечения ХОБЛ позволяют уменьшить симптомы болезни, увеличить переносимость физической нагрузки, уменьшить число и тяжесть обострений, улучшить качество жизни больных. Длительно действующие антихолинергетики позволяют также повысить эффективность легочной реабилитации у больных ХОБЛ и безопасны с точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему.

Ежегодная **вакцинация всех больных ХОБЛ против гриппа** является важным компонентом фармакотерапии этого заболевания (уровень доказательности А). При этом удается снизить показатели смертности больных от обострений примерно на 50%. Кроме того, особыми преимуществами вакцинации у больных ХОБЛ являются снижение частоты и выраженности обострения заболеваний на фоне гриппозной инфекции, меньшая потребность в госпитализации [21, 22] (уровень доказательности А). Для профилактики обострений ХОБЛ также рекомендовано применять пневмококковую вакцину (уровень доказательности В) [23]. **Пневмококковая вакцинация** рекомендуется пациентам с ХОБЛ старше 65 лет, а также молодым пациентам при наличии у них значимых сопутствующих заболеваний (например, ИБС) [24, 25]. Она позволяет уменьшить частоту внегоспитальной пневмонии у пациентов младше 65 лет с объемом форсированного выдоха за первую секунду < 40% (уровень доказательности В). Проведенное специалистами Тайваньского национального медицинского института 11-летнее когортное исследование (29 178 больных) показало, что вакцинация была связана со снижением риска развития ИБС (ОР 0,746; 95% ДИ 0,595-0,937) у пожилых больных ХОБЛ [26].

Показанием к назначению **антибактериальной терапии** больным ХОБЛ считается подтверждение инфекционного характера обострения, отвечающего всем трем критериям N. Anthonisen: усиление одышки, усиление кашля или увеличение количества мокроты, наличие гнойной мокроты. В то же время следует подчеркнуть недопустимость превентивного применения антибиотиков у больных ХОБЛ в стабильном состоянии с целью профилактики инфекционных обострений, в частности, в эпидемический период.

Фармакологическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов с хронической болезнью легких

β -Блокаторы являются основой лечения коронарной болезни сердца, но возможность их применения у пациентов с ХОБЛ остается неопределенной. Основная проблема состоит в том, что эти препараты могут вызвать бронхоспазм и ухудшить функцию легких [27]. Однако селективные β_1 -блокаторы не противодействуют бронхолитическому действию β_2 -агонистов [28]. Более того, их применение необходимо и позволяет снижать смертность пациентов с ХОБЛ [27, 29, 30]; единственное исключение составляют больные с тяжелым течением, нуждающиеся в длительной кислородной терапии [31].

Свою эффективность у пациентов с ХОБЛ, без изменения функции дыхания или симптомов, показал **ивабрадин**, который рассматривается как альтернатива для снижения частоты сердечных сокращений при противопоказаниях к β -адреноблокаторам [32]. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС он эффективно нивелирует побочное положительное хронотропное действие β_2 -агонистов, не влияя на показатели бронхиальной проходимости и артериального давления [33].

Статины являются сейчас одними из наиболее широко используемых препаратов, они показаны для лечения дислипидемии и метаболического синдрома, а также при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях. Недавно открытые их мощные противовоспалительные свойства и роль в улучшении функции эндотелиальных клеток делают их идеальными препаратами для пациентов с ХОБЛ, имеющих сопутствующие заболевания, особенно сердечно-сосудистые. Обнаружено, что действие статинов препятствует снижению функции легких при ХОБЛ [34, 35]. Симвастатин ингибирует развитие эмфиземы, воспаления и легочной гипертензии на животных моделях, особенно при повреждении легких, индуцируемом курением, и замедляет развитие легочной гипертензии при токсическом поражении легочных сосудов [36, 37]. Ряд обсервационных исследований показывает, что терапия статинами у пациентов с ХОБЛ способствовала сокращению времени госпитализации, уменьшению смертности от обострений ХОБЛ, снижению общей сердечно-сосудистой смертности [31]. Применение статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) до госпитализации связано с уменьшением смертности у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ [38]. Как отмечают K. Bartzikas et al., ссылаясь на последнее проспективное исследование, применение статинов связано с низким риском развития обострения ХОБЛ и более тяжелого течения ХОБЛ [39]. Количество контролируемых рандомизированных исследований незначительно. Однако масштабные проспективные популяционные когортные исследования (с участием 7983 пациентов в возрасте старше 55 лет) показали, что терапия статинами связана с сокращением смертности у пациентов с ХОБЛ [40]. В настоящее время продолжается рандомизиро-

ванное клиническое исследование в США, посвященное определению влияния симvastатина на частоту обострений ХОБЛ у больных с умеренной и тяжелой ХОБЛ [41]. Поэтому имеющиеся результаты исследований следует интерпретировать осторожно. В то же время наличие дислипидемии и ишемической болезни сердца у пациентов с ХОБЛ является достаточным показанием для использования этих препаратов [42].

Имеется достаточно доказательств защитного действия **ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА)** в отношении сердечно-сосудистой системы и их роли в снижении риска будущих ишемических событий, таких как ИМ и нестабильная стенокардия. В руководстве Американской ассоциации сердца / Американской кардиологической коллегии (АНА/АССФ) по ведению пациентов со стабильной ИБС (2012) подчеркивается полезность этих препаратов для больных со стабильной ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, дисфункцией левого желудочка, хронической болезнью почек и в отсутствие противопоказаний (класс рекомендации I, уровень доказательности A). Потенциальная выгода от терапии ИАПФ и БРА у пациентов с ХОБЛ и ИБС связана с уменьшением уровня ангиотензина II или противодействием его связыванию с рецепторами и, соответственно, снижением обструкции дыхательных путей, а также предотвращением повреждения легких. Другие предполагаемые выгоды — уменьшение степени воспаления легких и сужения легочных сосудов, что способствует улучшению газообмена через альвеолярные мембраны [43, 44].

По данным крупного мета-анализа, прием **ацетилсалициловой кислоты (АСК)** больными со стабильной ИБС ассоциируется со снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий на 37%, в том числе со снижением риска нестабильной стенокардии на 46% и риска возникновения потребности в проведении коронарной реваскуляризации — на 53% [45]. Однако у ряда больных ХОБЛ может наблюдаться ухудшение клинических и вентиляционных показателей, вероятно, вследствие резкого снижения репарации эндотелия сосудов легких под воздействием АСК. Ситуация усугубляется замедлением ранних этапов формирования тромбоцитарного тромба, что свидетельствует об исходном дефиците пула хранения тромбоцитов и особенно α -гранул, что играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции при этом заболевании [46]. Поэтому назначение препаратов АСК у больных с сочетанной кардиоваскулярной патологией требует дополнительного контроля клинических и вентиляционных показателей через месяц терапии. В случае нарастания одышки и снижения показателей функции внешнего дыхания рекомендована замена антиагреганта на препарат группы клопидогреля [47].

Нельзя не учитывать и тот факт, что действие кардиологических препаратов на выживаемость пациентов зависит от тяжести ХОБЛ, что и доказано в последнем проспективном шведском национальном исследовании [48]. Так, при тяжелом течении ХОБЛ многофакторный анализ показал снижение смертности при применении антитромбоцитарных препара-

тов (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,99; $p = 0,030$) и подобную тенденцию при применении ИАПФ или БРА (ОР 0,90; 95% ДИ 0,79-1,04; $p = 0,166$) и статинов (ОР 0,86; 95% ДИ, 0,72-1,03; $p = 0,105$), в то время как терапия β -блокаторами приводила к увеличению смертности (ОР 1,19; 95% ДИ, 1,04-1,37; $p = 0,010$).

Заключение

Лечение пациентов с ХОБЛ должно рассматриваться комплексно, с учетом частоты и тяжести сопутствующей ИБС, а также с учетом того, что лечение ХОБЛ является эффективным только в устранении симптомов и обострений, но не изменяет естественного течения заболевания. Не следует забывать о программе лечения сопутствующих заболеваний сердца. Это особенно актуально в отношении ИБС, так как данное заболевание в большей степени поддается лечению, чем ХОБЛ. Действительно, данные, полученные главным образом благодаря ретроспективному анализу, свидетельствуют, что лечение сопутствующей ИБС (особенно применение статинов, ИАПФ, БРА и β -блокаторов) снижает заболеваемость, частоту госпитализаций и смертность у пациентов с ХОБЛ [49-51]. Основные методы лечения, которые уже используются при ХОБЛ, могут также быть полезным у пациентов с ИБС. Однако существует проблема неблагоприятного воздействия препаратов β_2 -агонистов на сердечную систему при сочетанной патологии, особенно в период нестабильности ИБС. В настоящее время получены данные о положительном эффекте применения селективных β_1 -блокаторов; эти препараты не следует отменять у стабильных пациентов с ХОБЛ при сопутствующей ИБС.

Для клиницистов очень важно выявить оба коморбидных заболевания, особенно в период нестабильности и/или обострения, используя для объективизации комплексный подход. Подобранный рациональный подход позволит не только улучшить клиническое состояние больного, но и изменить течение болезни. Клиницисты, чьи пациенты имеют сопутствующие заболевания, такие как ХОБЛ и ИБС, должны сбалансировать риски и выгоды, применяя рекомендуемые методы лечения. Дальнейшие исследования патогенеза и лечения пациентов с ИБС и ХОБЛ должны быть продолжены с целью улучшения качества жизни, а также повышения выживаемости этих пациентов.

Литература

1. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008 / K. Schnell, C.O. Weiss, T. Lee [et al.] // BMC Pulm. Med. — 2012. — № 12. — P. 26.
2. Cardiovascular comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: systematic literature review / H. Mullerova, A. Agusti, S. Erqou [et al.] // Chest. — 2013. — № 144. — P. 1163-1178.
3. Association of heart diseases with COPD and restrictive lung function — results from a population survey / B. Eriksson, A. Lindberg, H. Mullerova [et al.] // Respir. Med. — 2013. — № 107. — P. 98-106.
4. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease / J.B. Soriano, F. Rigo, D. Guerrero [et al.] // Chest. — 2010. — № 137. — P. 333-340.
5. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease / R.M. Reed, M. Eberlein, R.E. Girgis [et al.] // Am. J. Med. — 2012. — № 125. — P. 1228.
6. Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: the Octabaix study / F. Formiga, A. Ferrer, H. Sanz [et al.] // Eur. J. Intern. Med. — 2013. — № 24. — P. 40-44.

7. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation / P.H. Brekke, T. Omland, P. Smith [et al.] // *Resp. Med.* – 2008. – № 102. – P. 1243-1247.
8. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD / A.C. Patel, G.C. Donaldson, A.J. Mackay [et al.] // *Chest.* – 2012. – № 1414. – P. 851-857.
9. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / G.C. Donaldson, J.R. Hurst, C.J. Smith [et al.] // *Chest.* – 2010. – № 137. – P. 1091-1097.
10. Harvey M.G. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / M.G. Harvey, R.J. Hancox // *Emerg. Med. Australas.* – 2004. – № 16. – P. 212-215.
11. Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation / P.H. Brekke, T. Omland, S.H. Holmedal [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – № 31. – P. 563-570.
12. Salisbury A.C. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes / A.C. Salisbury, K.J. Reid, J.A. Spertus // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – № 99. – P. 636-641.
13. Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community / F. Bursi, R. Vassallo, S.A. Weston [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2010. – № 160. – P. 95-101.
14. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: Implication for clinical practice / P. Boschetto, B. Beghe, L.M. Fabbri [et al.] // *Respirology.* – 2012. – № 17. – P. 422-431.
15. The risk of myocardial infarction associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists / D.H. Au, R.N. Lemaitre, J.R. Curtis [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – № 161. – P. 827-830.
16. Suissa S. Inhaled short acting beta agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction / S. Suissa, T. Assimes, P. Ernst // *Thorax.* – 2003. – № 58. – P. 43-46.
17. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction / D.H. Au, J.R. Curtis, N.R. Every [et al.] // *Chest.* – 2002. – № 121. – P. 846-851.
18. Cardiovascular morbidity and the use of inhaled bronchodilators / C. Macie, K. Wooldrage, J. Manfreda [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2008. – № 3. – P. 163-169.
19. Use of beta 2 agonists and risk of acute myocardial infarction in patients with hypertension / F. De Vries, S. Pouwels, M. Bracke [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – № 65. – P. 580-586.
20. Cardiovascular Safety of Tiotropium in Patients With COPD. / C. Bartolome, M. Decramer, I. Leimer [et al.] // *Chest.* – 2010. – № 137(1). – P. 20-30.
21. Global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD Updated Feb 2013. Mode of access: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html>
22. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis / T. Schermer, N. Chavannes, R. Dekhuijzen [et al.] // *Respir. Med.* – 2009. – № 103 (4). – P. 542-551.
23. Респираторная Медицина. Руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. – ГЭОТАР – МЕДИА, 2007. – Т. 1. – С. 626.
24. MacNee W. Oxidants/antioxidants and chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis to therapy / W. MacNee // *Novartis Foundation Symposium.* – 2001. – № 234. – P. 169-185.
25. Rahman I., MacNee W. Regulation of redox glutathione levels and gene transcription in lung inflammation: therapeutic approaches / I. Rahman, W. MacNee // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2000. – № 28 (9). – P. 1405-1420.
26. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly / H. Chen-Ling, Phung N. Anh, K. Pih-lian [et al.] // *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* – 2013. – P. 507-511.
27. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis / M. Etminan, S. Jafari, B. Carleton, [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2012. – № 12. – P. 48.
28. Detrimental effects of betablockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers / H.J. Van der Woude, J. Zaagsma, D.S. Postma [et al.] // *Chest.* – 2005. – № 127. – P. 818-824.
29. Treatment of COPD: moving beyond the lungs / M.G. Matera, L. Calzetta, B. Rinaldi [et al.] // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2012. – № 12. – P. 315-322.
30. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results / P.M. Calverley, J.A. Anderson, B.Celli [et al.] // *Thorax.* – 2010. – № 65. – P. 719-725.
31. M.P. Ekstrom Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease / M.P. Ekstrom, A.B. Hermansson, K.E. Strom [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – № 187. – P. 715-720.
32. Heart Rate-Lowering Efficacy and Respiratory Safety of Ivabradine in Patients with Obstructive Airway Disease / S. Majewski, S. Slomka, E. Zielinska-Wyderkiewicz [et al.] // *American Journal of Cardiovascular Drugs.* – 2012. – № 12. – P. 179-188.
33. Гарганеева А.А. Влияние ивабрадина на клиническое течение, коронарную недостаточность и перфузию миокарда у больных ИБС, ассоциированных с хронической обструктивной болезнью легких / А.А., Гарганеева, С.М. Багреева // *Сибирский медицинский журнал.* – 2010. – т. 25, вып. 2, № 2. – С. 30-34.
34. Statins reduce the risk of lung cancer in humans: large casecontrol study of US veterans / V. Khurana, H.R. Bejjani, G. Caldito [et al.] // *Chest* 2007. – № 131. – P. 1282-1288.
35. Statin use reduces decline in lung function: VA normative ageing study / S.E. Alexeff, A.A. Litonjua, D. Sparrow [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – № 176. – P. 742-747.
36. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs / J.H. Lee, D.S. Lee, E.K. Kim [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – № 172. – P. 987-993.
37. Simvastatin rescues rats from fatal pulmonary hypertension by inducing apoptosis of neointimal smooth muscle cells / T. Nishimura, L.T. Vaszar, J.L. Faul [et al.] // *Circulation.* – 2003. – № 108. – P. 1640-1645.
38. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations / E.M. Mortensen, L.A. Copeland, M.J. Pugh [et al.] // *Respir. Res.* – 2009. – № 10. – P. 45.
39. Statins and outcome after hospitalization for COPD exacerbation: a prospective study / K. Bartzokas, A.I. Papaioannou, M. Minas [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2011. – № 24(5). – P. 625-63.
40. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study / L. Lahousse, D.W. Loth, G.F. Joos, A. Hofman [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2013. – № 26. – P. 212-217.
41. Connet J.A., Scharf S.M., Dransfield M., Washko G., Albert L.K., Casaburi R. et al. Simvastatin Therapy for Moderate and Severe COPD (STATCOPE). NCT01061671 Available at: <http://www.clinicaltrials.gov>
42. La enfermedad pulmonar obstructiva cronica como factor de riesgo cardiovascular [COPD as a cardiovascular risk] / De Miguel, Diez J., Moran Caicedo L. [et al.] // *Aten. Primaria.* – 2012. – Mar.
43. Kuba K. Angiotensin-convertingenzyme 2 in lung diseases / K. Kuba, Y. Imai, J.M. Penninger // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2006. – № 6. – P. 271-276.
44. Mancini G.B. The “double dip” hypothesis: simultaneous prevention of cardiovascular and pulmonary morbidity and mortality using angiotensin II type 1 receptor blockers / G.B. Mancini // *Can. J. Cardiol.* – 2005. – № 21. – P. 519-523.
45. АНА/АССФ по ведению пациентов со стабильной ИБС (2012).
46. Санодзе И.Д. Антиагреганты – современное состояние вопроса / И.Д. Санодзе, И.С. Святков, А.М. Шилов // *Русск. мед. журн.* – 2003. – № 11 (9). – С. 552-556.
47. Привалова Е. Тактика антиагрегантной терапии у курящих пациентов с ХОБЛ / Е. Привалова, Н. Кузубова. // *Врач.* – 2011. – № 3 – С. 14-16.
48. P. Magnus Ekstrom. Effects of Cardiovascular Drugs on Mortality in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. Magnus. Ekstrom, Anna Bornefalk Hermansson [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2013. – Vol. 187. – № 7. – P. 715-720.
49. G.B.J. Mancini Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease/ G.B.J. Mancini, M. Etminan, B. Zhang et al // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – № 47. – P. 2554-2560.
50. M.T. Dransfield. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD / M.T. Dransfield, S.M. Rowe, J.E. Johnson [et al.] // *Thorax.* – 2008. – № 63. – P. 301-305.
51. Y.R. van Gestel Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis / Y.R. van Gestel, S.E. Hoeks, D.D. Sin [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – № 178. – P. 695-700.

Лікування артеріальної гіпертензії у осіб старшого віку

Рекомендації Польської колегії сімейних лікарів,
Польського товариства артеріальної гіпертензії,
Польського товариства геронтологів¹ (2013 р.)

Захворюваність на артеріальну гіпертензію (АГ) зростає з віком, а результати досліджень показують, що більшість осіб старшого віку отримують користь від лікування цієї патології. Польські лікарі розробили рекомендації, присвячені веденню хворих старшого віку із АГ. У розробці документу взяли участь експерти трьох наукових товариств та спеціалісти із різних медичних галузей. Рекомендації містять такі питання, як епідеміологія АГ, її профілактика, діагностика, лікування, організація опіки над хворими, ускладнення і супутні хвороби при АГ, труднощі контролю артеріального тиску (АТ) тощо. У цьому реферативному огляді зосереджено увагу на принципах та особливостях терапії старших пацієнтів, які мають АГ.

Для визначення демографічної старості застосовують умовні показники, що враховують так званий поріг старості, тобто вік, після досягнення якого особу можна зарахувати до групи старшого віку. Найчастіше таким порогом для обох статей є вік 65 років, рідше — 60 років; іноді застосовують окремі вікові пороги: 65 років для чоловіків та 60 років для жінок. Також виокремлюють дві умовні фази старіння: ранню старість (від 60–65 до 74 років), у якій прояви супутньої патології переважно подібні до таких у середньому віці, та пізню старість (≥ 75 років), у якій наслідки та прояви хвороб тяжко відрізнити від наслідків поліорганичних змін, пов'язаних із нормальним старінням.

Із віком показники артеріального тиску для діагностики АГ не зазнають змін. АГ у осіб старшого віку встановлюється на основі показників тиску, вимірюваного стандартним способом на прийомі у лікаря: систолічний артеріальний тиск (САД) ≥ 140 мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.

Дослідження, які проводяться протягом майже 30 років, показали, що інтенсивне лікування, зокрема й у старших осіб, знижує кількість церебро- і кардіоваскулярних подій. Треба пам'ятати, що популяція, яку вивчали в клінічних дослідженнях, значно відрізняється від реальної популяції осіб старшого віку з АГ. Тому прийняття терапевтичних рішень, які спираються на дані досліджень, при лікуванні старших осіб із поліморбідністю і різним ступенем неповносправності потребує значної обережності.

Загальною метою лікування АГ є зниження серцево-судинної захворюваності й смертності, а також поліп-

шення якості життя у старшому віці. Цієї мети можна досягнути за допомогою зниження АТ та впливу на інші чинники ризику атеросклерозу, які піддаються модифікації.

Модифікація способу життя

Основи нефармакологічного лікування АГ у старшому віці є такими самими, як у молодших хворих. Проте підходи до зміни способу життя мають свої особливості у пацієнтів старшого віку.

Зменшення маси тіла у осіб із надмірною вагою і ожирінням, зокрема й в старшому віці, сприяє зниженню АТ, особливо якщо воно поєднується з обмеженим вживанням солі. Проте дослідження, присвячені цим питанням, проводилися винятково серед пацієнтів до 80 років. Обмеження калорій є доцільним тільки у осіб у ранній старості. Такі обмеження слід ретельно моніторувати, щоб дієта не зазнавала якісних втрат і не було загрози недостатності харчування. У осіб старшого віку не рекомендовано застосування фармакологічних препаратів для зниження маси тіла.

Моніторування корисних змін, незважаючи на суперечності щодо їх застосування в старшому віці, повинно базуватися на визначенні індексу маси тіла (ІМТ) та вимірюванні обводу талії. Суперечності випливають зі змін у будові тіла, які призводять до посилення фізіологічного грудного кіфозу, зі зміною статури і зменшенням зросту.

У ранній старості бажаний показник ІМТ становить 22–25 кг/м². Для осіб від 75 років, а особливо від 80 років, невелика зайва вага (ІМТ 27–28 кг/м²) може мати охоронну дію і запобігати розвитку білково-енергетичної недостатності. Під час оцінки ІМТ слід упевнитися, чи не є він завищеним через затримку рідини, наприклад при серцевій недостатності або після вживання деяких ліків (нестероїдних протизапальних препаратів тощо). В осіб із ожирінням (ІМТ > 30 кг/м²) слід намагатися знизити масу тіла насамперед за допомогою правильно підібраної дієти, в якій враховано зменшення калорій, та програми, яка передбачає збільшену фізичну активність. Обмежувальна дієта в осіб старшого віку не повинна надмірно зменшувати добову кількість калорій. Зміна звичок щодо цього питання у старших осіб може бути особливо важкою і потребувати комплексних зусиль з боку медичних працівників (лікар, медсестра, дієто-

¹ Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Polskie Towarzystwo Gerontologiczne.

Таблиця 1. Користь від фізичного навантаження у осіб старшого віку

Корисна модифікація факторів ризику атеросклерозу
Зниження підвищеного АТ
Зменшення маси тіла при значній надмірній вазі
Зниження рівня холестерину
Патофізіологічні зміни
Зменшення інсулінорезистентності
Зменшення активності симпатичної нервової системи
Поліпшення ендотеліальної функції
Поліпшення сили і витривалості м'язів
Зменшення ризику захворювань
Остеопорозу
Цукрового діабету
Раку товстої кишки (дистального відділу)
Психофізичний стан
Зменшення відчуття депресії і страху
Поліпшення пізнавальних і психомоторних функцій
Відчуття здоров'я

лог, фізіотерапевт). Слід планувати часті контрольні візити для зміцнення мотивації пацієнта, насамперед до збільшення фізичної активності. Мотивацію хворого можна посилити, обговорюючи наявні досягнення щодо зниження маси тіла та наголошуючи на подальшій користі, яку можливо отримати. У цей процес мають бути залучені як лікар, так і сімейна медсестра.

Загальні рекомендації щодо дієти для осіб старшого віку мають враховувати загальний стан пацієнта, наявність супутніх хвороб, а також звички і кулінарні вподобання. Адекватно підібрана дієта повинна забезпечувати підтримання належної маси тіла, достатню кількість харчових речовин і мікроелементів, нормальне функціонування шлунково-кишкового тракту. Основні калорійні потреби осіб старшого віку оцінюють на рівні 20-25 ккал/кг належної маси тіла; калорійність раціону може бути збільшена при постійній фізичній активності, яка потребує підвищених витрат енергії. Дієта має бути збалансована за складом. Не рекомендуються дієти, які передбачають виключення одного виду харчових складових. Із огляду на посилення з віком катаболічних процесів не слід обмежувати в дієті надходження білків. Можна навіть збільшити їхню кількість до 1,0-1,2 г/кг маси тіла. При ожирінні необхідно обмежити кількість жирів із дотриманням пропорції 1:3 до 2:3 між насиченими (тваринними) і ненасиченими (рослинними) жирами. Для забезпечення організму належною кількістю мікроелементів, насамперед калію, дієта старших осіб повинна бути багата на фрукти та овочі (зокрема зелені), добове споживання яких має становити близько 5 порцій (300 г).

Обмеження споживання солі до 5 г (85 ммоль) хлориду натрію на добу сприяє зниженню АТ, у осіб старшого віку навіть більшою мірою, ніж у молодших.

Обмеження в раціоні кухонної солі може бути особливо важким, оскільки середнє споживання солі в Польщі оцінюють на рівні близько 13 г на добу, а до

того ж у старших осіб часто спостерігається небажання змінювати харчові звички. Основною рекомендацією щодо обмеження солі в раціоні є уникання досоловання страв та заміна солі іншими приправами в процесі приготування їжі. Вартим рекомендування підходом є приготування страв на пару (замість варіння), що дає змогу їжі не втратити мікроелементи (насамперед калій), які відповідають за смакові відчуття, подібні до таких при додаванні солі. Слід налаштувати пацієнта на необхідність приготування страв із свіжих продуктів, оскільки у більшості технологічних процесів при приготуванні перероблених харчових продуктів для подовження терміну їхньої придатності використовують хімічні речовини, що містять сіль. Проте необхідно підбирати рекомендації, враховуючи реальні соціальні умови пацієнта, оскільки для пацієнтів із обмеженими фінансовими можливостями приготування страв із свіжих продуктів може бути утрудненим. Треба пам'ятати, що немає підстав для істотного обмеження солі у хворих, які постійно отримують діуретик. З огляду на натрійуретичну дію діуретиків необхідним є контроль натріємії. Особливо ризикованим є комбінування тіазидних або тіазидоподібних діуретиків із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну або карбамазепіном (синдром неадекватного продуктування вазопресину).

Рекомендації щодо **обмеження споживання алкоголю** є подібними до таких у молодших осіб: максимальна добова доза (в перерахунку на етанол) не повинна перевищувати 20 г на добу у чоловіків і 10 г на добу у жінок. Бракує даних про вплив такого обмеження на показники АТ у старших осіб.

Найважливішою модифікацією способу життя у старших осіб є **аеробні фізичні навантаження** (табл. 1). Вони не тільки сприяють зниженню АТ, але й суттєво зменшують як серцево-судинну, так і загальну захворюваність та смертність. Такі навантаження дають змогу довше зберегти добрий фізичний і психічний стан, що значуще впливає на якість життя в старшому віці.

Вік не є протипоказанням до активних занять навіть такими видами спорту, які потребують посиленних фізичних зусиль: катання на велосипеді, лижах, біг підтюпцем (джогінг), теніс. Під час планування фізичної активності перевагу слід віддати фізичним навантаженням помірної інтенсивності (60-75% від максимальної частоти серцевих скорочень, залежно від фізичної форми пацієнта), які виконуються 20-45 хвилин у більшість днів тижня. Проте необхідно уникати вправ, пов'язаних із високим ризиком уражень. Перевагу віддають прогулянкам, стаціонарному ергометру, вправам у воді, ергометру нижніх кінцівок. Після навантажень рекомендовано подовжувати період повернення до відпочинку, оскільки навантаження може спровокувати падіння АТ, слабкість, порушення ритму. Слід пильнувати відповідне забезпечення організму водою під час та після навантажень, особливо у хворих, які отримують діуретики.

Із огляду на наявні у старшому віці хвороби, насамперед серцево-судинні (наприклад, серцева недостатність), кістково-суглобові (дегенеративні, ревматичні

Таблиця 2. Рекомендації щодо аеробного тренінгу у старших осіб із АГ

Навантаження підбираються залежно від віку пацієнта та супутніх хвороб і ускладнень. Навантаження повинні мати регулярний характер та низьку або помірну інтенсивність
У пацієнтів після інфаркту міокарда слід виконати пробу з фізичними вправами, якщо це можливо, для визначення толерантності до фізичних навантажень
Регулярні фізичні вправи можуть сприяти необхідності зменшення доз антигіпертензивних препаратів
Для зниження ризику, пов'язаного з фізичними вправами, слід: – виключити наявність надмірного підвищення АТ під час навантажень (слід виміряти АТ до і після вправ); – уникати різкого початку фізичних вправ; – не застосовувати короточасних навантажень із високою інтенсивністю; – не застосовувати ізометричних і силових тренувань у осіб із дуже високим АТ (> 180/110 мм рт. ст.)

зміни) та дихальної системи (хронічне обструктивне захворювання легенів), виконання інтенсивних аеробних вправ часто не є можливим. У такому разі необхідно рекомендувати регулярні прогулянки, за можливості швидкий марш, гімнастику в домашніх умовах, садово-городню працю або іншу активність, яка подобається пацієнту. Слід рекомендувати пацієнтові брати участь в організованих групових заняттях, якщо вони є доступні.

Рекомендації, пов'язані з аеробними навантаженнями у хворих старшого віку з АГ, наведено у **таблиці 2**.

Для зниження серцево-судинного ризику слід мотивувати старших пацієнтів до **відмови від куріння**. Кожна викурена сигарета на короткий час підвищує АТ. Хоча відмова від куріння не впливає на зниження показників АТ, проте вона має незалежний від віку зв'язок із серцево-судинним ризиком. Зменшення кардіоваскулярного ризику і ризику смерті після від-

мови від куріння спостерігається також у осіб від 80 років.

Сімейний лікар повинен регулярно заохочувати всіх пацієнтів-курців, незалежно від їхнього віку, до відмови від цієї шкідливої звички. Можна застосувати мінімальну антинікотинову стратегію, тобто «5 П» (питай, порадь, плануй, поможи, пам'ятай)². У кожного пацієнта слід оцінити ступінь залежності від куріння та готовність відмовитися від нього. Крім індивідуального лікування, слід розглянути доцільність групової терапії, якщо вона доступна, та нікотинозамісної терапії.

Основи фармакотерапії

Прогресуючі з віком зміни в будові та функціях організму призводять до збільшення чутливості до фармакотерапії. У старшому віці відбуваються зміни фармакокінетики (**табл. 3**) і фармакодинаміки ліків. Що стосується відповіді на антигіпертензивне лікування, то найбільше значення має зменшення чутливості барорецепторів та збільшення ризику ортостатичної гіпотонії. Ці зміни змушують призначати людям старшого віку антигіпертензивні препарати у нижчих дозах, особливо на початку терапії. Крім того, з огляду на підвищений ризик побічних реакцій інтенсифікація лікування має здійснюватися повільніше, ніж у молодших пацієнтів.

Принципи, на які слід спиратися, розпочинаючи фармакотерапію при неускладненій АГ у старших осіб, є такими самими, як при терапії молодших пацієнтів. Тобто на початку лікування слід призначати один препарат, поступово збільшувати його дозування, а у разі браку ефективності додавати другий препарат, а потім вже третій, за умови доброї їх переносимості. Поступове додавання препаратів дає змогу краще відстежити побічні ефекти препаратів, їхню переносимість, а також зменшити ризик різкого падіння АТ. Якщо на початку терапії діуретик не

Таблиця 3. Пов'язані з віком зміни в будові та функціях організму та їхній ефект на фармакокінетику антигіпертензивних препаратів

Процес	Фізіологічні зміни в процесі старіння	Вплив на антигіпертензивне лікування
Всмоктування	Зміни в шлунково-кишковому тракті (зменшена кислотність шлункового соку, сповільнене спорожнення шлунку, сповільнена перистальтика, зменшена поверхня кишкового всмоктування)	Без впливу
Розподіл	Зменшення вмісту води, збільшення вмісту жиру, зменшений вміст альбумінів, підвищений вміст білків гострої фази	Вища концентрація гідрофільних ліків (ІАПФ). Тенденція до кумуляції гідрофобних ліків (β-блокатори, центральні симпатолітики). Зміна концентрації вільної фракції препарату
Метаболізм	Зменшена маса, зменшений кровотік і знижена метаболічна ефективність печінки	Сповільнення метаболізму ліків (β-блокатори, антагоністи кальцію)
Виведення	Знижена клубочкова фільтрація, погіршення функції сечовипускного каналу і обмеження ниркового кровотоку	Кумуляція ліків, які виводяться нирками (ІАПФ, β-блокатори)

² У документі «Методичні рекомендації для медичних працівників закладів охорони здоров'я з надання лікувально-профілактичної допомоги особам, які бажають позбутися залежності від тютюну», затвердженому МОЗ України, цей підхід називається ЗОНДО (Запитати, Оцінити, Надати пораду, Допомогти, Організувати спостереження і підтримку). Із кроками, які передбачає ЗОНДО, та іншими підходами при веденні осіб-курців можна ознайомитися у згаданому документі на сайті МОЗ України або у журналі «Рациональная фармакотерапия» № 4 (25) 2012, с. 67.

був призначений, його слід додати на наступному етапі лікування. Перевагу слід віддавати препаратам, гіпотензивна дія яких зберігається протягом доби, що дає змогу краще контролювати АТ і поліпшити співпрацю з пацієнтом. Якщо початкові показники АТ перевищують на 20/10 мм рт. ст. цільові значення, терапію слід розпочинати з двох препаратів. У людей старшого віку завжди необхідно зменшувати початкову дозу ліків на 1/3 або вдвічі, а при супутніх захворюваннях керуватися принципами індивідуалізації терапії. Особливої обережності слід дотримуватися у осіб від 80 років з багатьма супутніми хворобами, у цієї категорії хворих користь від антигіпертензивного лікування підтверджують лише докази з обсерваційних досліджень.

Лікування, яке застосовують при неускладненій АГ у старших пацієнтів, охоплює такі групи препаратів:

- тiazидні і тiazидоподібні діуретики,
- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту,
- сартани,
- антагоністи кальцію.

β-Блокатори, з огляду на їхню нижчу ефективність у зниженні серцево-судинного ризику в старшому віці, рекомендовано на початку терапії тільки у разі наявності індивідуальних показань. У хворих від 80 років, з показниками АТ > 160/90 мм рт. ст., лікування слід розпочинати з тiazидоподібного діуретика, а потім ІАПФ.

У таблиці 4 наведено основні положення терапії АГ у осіб старшого віку.

Тiazидні або тiazидоподібні діуретики

Сечогінні препарати належать до основних ліків у монотерапії або в комбінованій терапії АГ, особливо у осіб старшого віку, а також пацієнтів із порушенням функціонування нирок або з супутньою серцевою недостатністю. Слід наголосити, що повний антигіпертензивний ефект настає лише через декілька днів лікування.

Таблиця 4. Принципи лікування АГ у осіб старшого віку

Метою терапії є досягнення цільових значень АТ: < 140/90 мм рт. ст. у хворих до 80 років, < 150/90 мм рт. ст. у пацієнтів від 80 років
У осіб з багатьма супутніми хворобами або зі значним ступенем неповносправності мету лікування слід індивідуалізувати з огляду на брак даних про користь від інтенсивної антигіпертензивної терапії у цієї категорії пацієнтів
Якщо немає особливих показань, терапію можна розпочинати із тiazидних або тiazидоподібних діуретиків, антагоністів кальцію, ІАПФ або сартанів
У хворих від 80 років лікування слід розпочинати з тiazидоподібного діуретика, а потім призначати ІАПФ
β-Блокатори слід застосовувати при індивідуальних показаннях, таких як стенокардія, стан після інфаркту міокарда, серцева недостатність, аритмія, гіперфункція щитоподібної залози
З огляду на вищий ризик небажаних явищ, зокрема ортостатичного падіння АТ, у осіб старшого віку початкові дози препаратів повинні бути нижчими, а інтенсифікація лікування більш поступова

Блокатори β-адренергічних рецепторів (β-блокатори)

Терапію β-блокаторами рекомендовано, зокрема, при АГ із супутніми патологіями, такими як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність (лише метопролол, біспролол, карведилол, небіволол), аритмії. У хворих літнього віку не слід застосовувати β-блокатори як препарати першого вибору, якщо немає вищенаведених показань. У пацієнтів із цукровим діабетом, метаболічним синдромом, центральним ожирінням, порушеними показниками глюкози натще чи порушеною толерантністю до вуглеводів застосування β-блокаторів (за винятком небівололу і карведилолу) може призводити до погіршення метаболічних порушень. Ці ефекти посилюються при комбінованій терапії з тiazидними діуретиками. Повний антигіпертензивний ефект β-блокаторів проявляється тільки через кілька тижнів лікування.

Антагоністи кальцію

Важливою перевагою цих препаратів є їхня метаболічна нейтральність, у зв'язку з чим вони підходять до лікування хворих із супутніми порушеннями ліпідного та/або вуглеводного обміну. Особливо потрібно наголосити на ефективності й безпеці похідних дигідропіридину пролонгованої дії у осіб старшого віку, серед них також й у пацієнтів із ізольованою систолічною АГ.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ)

ІАПФ є препаратами першого вибору при АГ із такими супутніми патологіями, як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, ниркова недостатність, а також після інсульту і при поєднанні АГ із цукровим діабетом.

Блокатори рецепторів ангіотензину II (сартани)

Блокатори рецепторів ангіотензину II рекомендовані у хворих із АГ і супутніми нирковою недостатністю, серцевою недостатністю, а також у разі виникнення кашлю при застосуванні ІАПФ. Проте останні дослідження вказують на вищу ефективність ІАПФ, ніж сартанів, в зниженні кардіо- та цереброваскулярної захворюваності та смертності у осіб старшого віку.

Фіксовані комбінації малих доз антигіпертензивних препаратів

Застосування комбінованих препаратів, що містять низькі дози, має дві переваги: по-перше, збільшується ефективність антигіпертензивного лікування, а по-друге, ризик виникнення небажаних ефектів, які залежать від величини дози, зводиться до мінімуму. Комбіновані препарати рекомендовано замість монотерапії, зокрема у хворих із АГ і супутніми хворобами, коли корисним є вживання обох діючих речовин. Однак слід пам'ятати, що у осіб старшого віку (особливо у хворих від 80 років), зі збільшеною чутливістю до гіпотензивного лікування, потрібно дотримуватися обережності при здійсненні терапії, особливо в період збільшення дози.

Комбіноване лікування АГ

У комбінованій терапії можна застосовувати всі групи ліків. Особливо корисним є комбінування ІАПФ із антагоністом кальцію, а також тiazидоподібного діуретика з антагоністом кальцію або ІАПФ чи

сартаном. При ускладненій АГ вибір комбінованого лікування залежить від супутніх клінічних станів.

Не можна комбінувати ІАПФ і сартани з огляду на ризик гіпотонії, ниркової недостатності і гіперкаліємії. Не слід комбінувати β-блокатори і недигідропіридинові антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем) з огляду на ризик брадикардії. ІАПФ або сартани в комбінації з антагоністами альдостерону можуть збільшувати ризик ниркової недостатності і гіперкаліємії.

У деяких хворих для досягнення контролю АТ необхідно застосовувати три і більше препаратів, у таких ситуаціях одним із препаратів має бути діуретик.

При комбінованому лікуванні для підвищення його ефективності рекомендовано використовувати комбіновані препарати, які містять фіксовані дози двох діючих речовин. Це дає змогу спростити схему лікування та підвищити прихильність хворого до рекомендацій лікаря.

Таблиця 5. Небажані ефекти антигіпертензивних препаратів основних груп у пацієнтів старшого віку з АГ

Група препаратів	Ризик при лікуванні
Тіазидні й тіазидоподібні діуретики	Зменшення волеїї Електролітні порушення Зменшення ниркового кровотоку й клубочкової фільтрації Метаболічні порушення Підвищений ризик нетримання сечі Підвищений ризик падінь
Дигідропіридинові антагоністи кальцію	Рефлекторне збудження симпатичної нервової системи Тенденція до затримки рідини
Недигідропіридинові антагоністи кальцію	Ризик брадикардії, серцевої недостатності Закрепи (верапаміл)
ІАПФ	Ниркова недостатність при двобічному стенозі ниркових артерій Ризик гіпотонії після першої дози Ризик гіперкаліємії, особливо при комбінуванні з калійзберігаючими діуретиками Кашель Вазомоторний набряк
Сартани	Ниркова недостатність при двобічному стенозі ниркових артерій Ризик гіперкаліємії, особливо при комбінуванні з калійзберігаючими діуретиками
β-Блокатори	Нижча ефективність Зниження хвилинного об'єму серця, підвищення периферичного опору, зниження толерантності до фізичних навантажень Підвищення ризику метаболічних порушень Погіршення перебігу супутніх хвороб (депресія, порушення провідності серця, хронічне обтураційне захворювання легень, серцева недостатність, захворювання периферичних артерій)

Таблиця 6. Абсолютні та відносні протипоказання до застосування антигіпертензивних препаратів окремих груп

Група препаратів	Абсолютні протипоказання	Умовні протипоказання
Діуретики	Подагра	Метаболічний синдром Брак толерантності до глюкози Гіпонатріємія < 130 ммоль/л
β-Блокатори	Бронхіальна астма Атріовентрикулярна блокада II або III ст. Брадикардія < 50/хв	Хронічне обтураційне захворювання легень Захворювання периферичних артерій Метаболічний синдром Брак толерантності до глюкози Хворі фізично активні
ІАПФ	Гіперкаліємія Двобічний стеноз ниркових артерій Вазомоторний набряк в анамнезі	
Дигідропіридинові антагоністи кальцію		Тахіаритмія Синдром слабкості синусового вузла Серцева недостатність
Недигідропіридинові антагоністи кальцію (верапаміл/дилтіазем)	Атріовентрикулярна блокада II або III ст. Серцева недостатність Брадикардія < 50/хв	Закрепи
Сартани	Гіперкаліємія Двобічний стеноз ниркових артерій	
Антагоністи альдостерону	Гостра ниркова недостатність Тяжка хронічна ниркова недостатність Гіперкаліємія	

Таблиця 7. Деякі фармакокінетичні й фармакодинамічні взаємодії антигіпертензивних ліків та їхній клінічний ефект

Антигіпертензивний препарат	Інший препарат	Механізм взаємодії	Клінічний ефект
Антигіпертензивний препарат	Нестероїдні протизапальні препарати	Гемодинамічний	Послаблення гіпотензивного ефекту
β-Адреноблокатори	Антагоністи кальцію, переважно дигідропіридинові	Гемодинамічний – падіння тиску	Ризик ішемії серцевого м'язу
Ліпофільні β-адреноблокатори (карведилол, лабеталол)	Циметидин, ритонавір, хінідин	Інгібування цитохрому P450 CYP2D6 – сповільнення метаболізму β-блокаторів	Ризик брадикардії, порушень провідності серця
Верапаміл, дилтіазем	Препарати наперстянки	Електрофізіологічний – брадикардія Зменшення ниркового кліренсу препарату наперстянки	Ризик брадикардії, порушень провідності серця, отруєння дігосином
Нікардипін, ніфедипін	Препарати наперстянки	Зменшення ниркового кліренсу препарату наперстянки	Ризик брадикардії, порушень провідності серця, отруєння дігосином
Ніфедипін	α-Адреноблокатори	Гемодинамічний	Значний ризик ортостатичної гіпотонії
ІАПФ, сартани, інгібітори реніну	Калійзберігаючі діуретики	Затримка калію	Ризик гіперкаліємії
ІАПФ, сартани, інгібітори реніну	Діуретики – високі дози	Збільшення вмісту реніну	Ризик гіпотонії після першої дози, ризик ниркової недостатності

Для підвищення ефективності лікування також необхідно інформувати хворих або їхніх опікунів про принципи модифікації способу життя та призначеної терапії. При виборі лікування слід враховувати доходи пацієнта. До початку терапії, а також в процесі лікування слід оцінювати функціональний стан хворого, щоб проаналізувати можливий некорисний вплив лікування на повносправність пацієнта.

Некорисні ефекти антигіпертензивних ліків основних груп, протипоказання та найчастіші взаємодії препаратів, які застосовуються у осіб старшого віку з АГ, представлено в **таблицях 5-7**.

Модифікація інших чинників ризику

При АГ у осіб старшого віку, крім антигіпертензивної терапії, необхідно також, як і при лікуванні пацієнтів молодших вікових категорій, дотримуватися засад боротьби з іншими факторами ризику атеросклерозу і супутніх захворювань.

Особливо важливим у хворих із АГ є гіполіпідемічне і антитромбоцитарне лікування, а також застосування щеплень проти грипу.

Гіполіпідемічні препарати

Останнім часом з'явилися суперечливі відомості щодо застосування статинів для зменшення серцево-судинного ризику. З огляду на це у всіх осіб старшого віку з АГ необхідно дотримуватися обережності при застосуванні ліків цієї групи. Ефективність статинів в первинній і вторинній профілактиці досліджувалася лише у осіб до 82 років. Слід брати до уваги, що у багатьох пацієнтів, особливо старшого віку, істотно може підвищуватися ризик міопатії (що загрожує падіннями), погіршення функції печінки, нирок, роз-

витку нових випадків цукрового діабету (особливо у жінок), а також погіршення пам'яті. Тому, особливо у осіб поважного віку (> 80 років), необхідно докладно проаналізувати ризик і користь, пов'язані з застосуванням такої терапії.

Антитромбоцитарне лікування

У старших осіб із АГ серцево-судинний ризик є щонайменше високий. Для його зниження слід обмірковувати призначення ацетилсаліцилової кислоти у малих дозах (75-150 мг) після досягнення нормалізації АД. У разі протипоказань до ацетилсаліцилової кислоти слід розглянути доцільність її заміни клопідогрелем.

У пацієнтів після перенесеної серцево-судинної події необхідно застосовувати антитромбоцитарне лікування, зокрема ацетилсаліцилову кислоту у малих дозах, за умов відсутності підвищеного ризику кровотеч. При цьому слід пам'ятати про необхідність попереднього зниження АТ.

Щеплення

Щеплення проти грипу слід рекомендувати всім особам після 60 років. Щеплення зменшують частоту госпіталізації, ризик ускладнень із боку дихальної, серцево-судинної систем, а також летальних наслідків у хворих старшого віку.

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами: T. Grodzicki, B. Gryglewska, T. Tomasik, A. Windak. Zasady postepowania w nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym. (Medycyna Wieku Podeszłego 2013, tom 3, № 1, 1-27)

Ефективність і безпека діуретика Ксипогама у хворих на артеріальну гіпертензію

Серед діуретиків, які застосовуються для лікування артеріальної гіпертензії, особливий інтерес представляє група тіазидоподібних діуретиків. До цієї групи належить ксипамід – препарат, який за хімічною структурою подібний до тіазидних і петльових діуретиків, але сполучає у собі основні функціональні властивості обох класів речовин без небажаних побічних ефектів.

Цей препарат має помірно виражену діуретичну активність, але виражений антигіпертензивний ефект, пов'язаний із прямою судинорозширювальною дією.

Ксипамід пригнічує реабсорбцію в дистальному канальці нефрону і спочатку призводить до виведення хлору та натрію, а потім до поліурії за рахунок осмотично зв'язаної води. Ксипамід не впливає на ниркову гемодинаміку, на частку гломерулярної фільтрації [1].

Діуретична дія розпочинається через 1 год, м'яко збільшуючись, досягає свого максимуму протягом 3-6 год і утримується 24 год. Виведення хлору і натрію здійснюється через 12-24 год, тому ефекту рикошету немає. Таким чином, можна з впевненістю уникнути критичного вранішнього підвищення тиску, яке супроводжується збільшеним ризиком серцево-судинних ускладнень і загострень [1, 2].

Ксипамід представлений в Україні єдиною торговою маркою Ксипогама [3].

Препарат Ксипогама приймають у дозі 10-20 мг один раз на добу. Гіпотензивна дія ксипаміду проявляється на початку терапії. Максимальний ефект зниження артеріального тиску досягається через 2-3 тижні [1].

Препарат Ксипогама має антигіпертензивну дію, яка на початковій стадії терапії пов'язана зі зменшенням об'єму екстрацелюлярної рідини і не спричиняє вираженого діуретичного ефекту. При тривалому застосуванні препарату відбувається відновлення об'єму позаклітинної рідини до початкового рівня, проте антигіпертензивний ефект зберігається, що, очевидно, зумовлено зменшенням вмісту іонів натрію в судинній стінці та, як наслідок, зниженням її реакції на норадреналін і ангіотензин II [4].

На відміну від тіазидних і петльових діуретиків, які спочатку повинні пройти клубочкову (гломерулярну) фільтрацію, ксипамід впливає безпосередньо на перитубулярну частину початкового відділу дистального канальця. Завдяки цій особливості концентрація препарату і, як наслідок, його сечогінна дія не залежать від частки гломерулярної фільтрації. Тому ксипамід має особливі переваги для пацієнтів із обмеженою функцією нирок, він є ефективним навіть при вкрай тяжкій стадії хронічної ниркової недостатності [2]. Особливістю ксипаміду є також те, що він – єдиний в Україні препарат, який впливає на функцію епітелію ниркових канальців [5].

У численних клінічних дослідженнях показано ефективність і безпеку застосування ксипаміду для лікування артеріальної гіпертензії та набряків, препарат вивчали як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами.

Е.В. Raftery et al. вивчали вплив ксипаміду на **перебіг есенціальної гіпертензії від легкої до помірної**. В середньому після тримісячного курсу лікування ксипамідом у дозі 20 мг у пацієнтів спостерігалось значне зниження систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) протягом доби. Під час лікування не спостерігалось ортостатичної гіпотензії та очевидних побічних ефектів [6]. Антигіпертензивний ефект ксипаміду було підтверджено в мультицентровому дослідженні А. Brochez et al. Лікування ксипамідом у пацієнтів із неускладненою АГ приводило до зниження АТ у положенні як лежачи на спині, так і стоячи. Автори дійшли висновку, що у більшості пацієнтів із АГ від легкої до помірної застосування ксипаміду у дозах, менших за 20 мг, є ефективним підходом у зниженні АТ [7]. М. Castro вивчав ефективність ксипаміду як монотерапії у пацієнтів із есенціальною АГ. Період лікування становив 2 роки. Результати показали, що застосування діуретика знижували САТ і ДАТ. Водночас рівень калію в крові не змінювався, а рівень глікемії у пацієнтів із переддіабетом підвищувався на 30% наприкінці першого року, проте лишався незмінним протягом подальшого періоду терапії [8].

А.Ф. Soria et al. порівнювали ефективність атенололу, ксипаміду й верапаміду на контроль АТ під час фізичних навантажень у пацієнтів із есенціальною гіпертензією. До та після терапії у хворих вимірювали АТ на кількох етапах безпосередньо під час навантаження та після 5-хвилинного періоду відпочинку. Відзначено виражений вплив ксипаміду на контроль АТ і атенололу, на відміну від верапаміду. Автори припускають, що ксипамід може мати більш виражений ефект у контролі АТ, ніж тіазидні діуретики [9].

Є роботи, у яких за допомогою ехокардіографії та гамма-ангіографії вивчали вплив ксипаміду на **показники лівого шлуночка**. С. Gomez Rajuelo et al. встановили, що ксипамід впливає на масу лівого шлуночка у пацієнтів із АГ від легкої до помірної і це відбувається за рахунок зменшення діаметра лівого шлуночка [10]. J.P. Ollivier et al. відзначили позитивний вплив ксипаміду на час досягнення максимальної швидкості наповнення лівого шлуночка у хворих із АГ [11].

У кількох роботах описані результати **порівняльних досліджень ксипаміду із іншими діуретиками**. У відкритому перехресному дослідженні R. Pasquel et al. порівнювали ксипамід із гідрохлоротіазидом у пацієнтів із АГ від

легкої до тяжкої. Контролю АТ вдалося досягти у всіх пацієнтів, які отримували ксипамід, та лише у 72% хворих, які приймали гідрохлоротіазид. Побічні ефекти у вигляді гіпокаліємії виявлялися лише на фоні лікування гідрохлоротіазидом [12]. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні з паралельними групами W. Verhies et al. показали, що при використанні комбінації ксипамід + тріамтерен була ефективніша за комбінацію гідрохлоротіазид + тріамтерен у хворих із есенціальною АГ [13]. М. Baehre et al. провели подвійне сліпе рандомізоване багатоцентрове дослідження ксипаміду та індапаміду у хворих із підвищеним ДАТ в положенні на спині. У всіх пацієнтів спостерігалися зниження показників ДАТ після лікування, проте в групі ксипаміду відповідь на лікування була дещо більш виражена. Контролю САТ у положенні лежачи і стоячи досягло відповідно 80 і 77% пацієнтів, які отримували індапамід. Серед хворих, які приймали ксипамід, контролю САТ в обох положеннях досягло 85% пацієнтів. Переносимість лікування була доброю [14].

Були проведені дослідження і в Україні, зокрема кілька з них присвячені вивченню ефективності і профілю безпеки ксипаміду у хворих на цукровий діабет. Н.А. Кравчун і співавт. оцінювали вплив препарату на рівень артеріального тиску й вуглеводний і ліпідний обмін у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типів. Після завершення одномісячної терапії препаратом Ксипогама у пацієнтів відзначено зниження артеріального тиску, причому у випадку ДАД різниця досягла статистичної значущості. Показники глікемії під впливом препарату не зазнавали негативних змін. Препарат добре переносився пацієнтами, на фоні його застосування не відзначено жодного випадку непереносимості або алергічних реакцій [5]. Н.Н. Жердева та співавт. вивчали ефективність препарату Ксипогама у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типів із хронічною хворобою нирок (ХХН) та без неї. Незалежно від наявності патології нирок у пацієнтів з цукровим діабетом на фоні вживання препарату Ксипогама у комбінації з іншими гіпертензивними засобами спостерігалася нормалізація показників як САТ, так і ДАТ, а негативного впливу препарату на обмін вуглеводів показники вуглеводного обміну не спостерігалося [4].

Література

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксипогама (<http://compendium.com.ua>)
2. Современные диуретики: Ксипамид – мягкая сила для слабых почек. Новая медицина тысячелетия 2008; 2: 3-5.
3. Нормативно-директивні документи МОЗ України (<http://mozdocs.kiev.ua>).
4. Жердева Н.Н., Юзвенко Т.Ю., Маньковский Б.Н. Антигипертензивная эффективность метаболически нейтрального диуретика Ксипогама. Новая медицина тысячелетия 2009; 6: 3-6.
5. Кравчун Н.А., Романова И.П., Земляничина О.В., Олейникова С.П., Холодный А.В. Диуретики в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Проблемы эндокринной патологии 2009; 3: 40-43.
6. Raftery E.B., Melville D.I., Gould B.A., Mann S., Whittington J.R. A study of the antihypertensive action of xipamide using ambulatory intra-arterial monitoring. Br J Clin Pharmacol. 1981; 12 (3): 381-5.
7. Brochez A., Castro M., Odegaard A., Thomis J. Once daily administration of low-dose xipamide: a long-term study in mild to moderate hypertension. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1983; 21 (8): 394-8.
8. Castro M. Xipamide ('Diurexan') in essential hypertension: a 24-month study. Curr Med Res Opin. 1980; 6 (6): 416-22.
9. Soria Arcos F., Alegria Ezquerro E., Valdes Chavarri M. et al. Study of blood pressure response to exertion in essential hypertension. Its modification with anti-hypertensive treatment. Rev Clin Esp. 1991; 188 (5): 237-41.
10. Gomez Pajuelo C., Gomez Sanchez M.A., Marin Ruiz R. et al. Effect of 3 hypertensive++ agents on ventricular geometry and function. Med Clin (Barc). 1995; 104 (9): 334-8.
11. Ollivier J.P., Gaillard J.F., Quatre J.M. Effects of antihypertensive treatment on the relaxation of the left ventricle in hypertensive patients. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 1989; 38 (1): 43-6.
12. Pasquel R., Tribble P.W., Simon A. Hypotensive effects of xipamide in essential hypertension. Crossover comparison with hydrochlorothiazide. J Clin Pharmacol. 1981; 21 (7): 316-22.
13. Verhies W., Baehre M., Volkers P. Comparison of two combined diuretics in the treatment of essential hypertension. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1989; 27 (7): 342-5.
14. Baehre M., Mimran A., Orsetti A., Mion C. Double-blind, randomized, multicenter study of the safety and antihypertensive efficacy of xipamide vs indapamide. Curr ther res. 1989; 46 (3): 484-494.

Підсумовуючи наявні на сьогодні дані клінічних досліджень, можна зробити такі висновки:

- Діуретик Ксипогама є ефективним гіпотензивним засобом у пацієнтів із артеріальною гіпертензією.
- Завдяки особливому механізму дії цей препарат має переваги для пацієнтів із обмеженою функцією нирок та є ефективним навіть при вкрай тяжкій стадії хронічної ниркової недостатності
- З огляду на метаболічну нейтральність препарат Ксипогама з успіхом можна використовувати у пацієнтів із цукровим діабетом незалежно від наявності хронічної хвороби нирок.
- Препарат Ксипогама є безпечним при дотриманні інструкції з його застосування. Алергічні реакції або побічні ефекти під час прийому препарату спостерігаються рідко і не є серйозними.
- Дозування препарату Ксипогама передбачає його вживання лише 1 раз на добу, що сприяє прихильності пацієнтів до терапії і, як наслідок, її ефективності.
- Лікарська форма препарату Ксипогама розроблена таким чином, що за потреби таблетку можна легко розділити навпіл.

Ксипогама®

ксипамід



ДІУРЕТИК З ТРИВАЛИМ ЕФЕКТОМ для лікування пацієнтів з АГ та набряками різного генезу¹

- Дія не залежить від швидкості клубочкової фільтрації²
- Ефективний при набряках, резистентних до фуросеміду²
- Один раз на добу³



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату КСИПОГАМА®. **Склад:** діюча речовина: ксипамід; 1 таблетка містить ксипаміду 10 мг, або 20 мг, або 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю. Сульфаміди, прості препарати. Код АТС С03В А10. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Кардіальні, ренальні та гепатогенні набряки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ксипаміду, до інших сульфонамідних дериватів або тіазидів чи до інших компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки (прекома та *Coma hepaticum*); важка ниркова недостатність; гіпокаліємія, що не піддається лікуванню; тяжка гіпонатріємія; гіперкальціємія; гіповолемія; подагра; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази мальабсорбції, глюкози та галактози. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим приймати 1 раз на добу 10–20 мг ксипаміду, як при артеріальній гіпертензії, так і при набряках. Для лікування набряків доза може становити 40 мг ксипаміду. У разі високого ступеня обмеження функції нирок добову дозу ксипаміду можна підвищити до 80 мг. Не рекомендується підвищення дози понад 80 мг ксипаміду на день. **Фармацевтичні характеристики.** **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки по 10 мг: жовті, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 20 мг: білі круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 40 мг: світло-зелені, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху. **Р.п. МОЗ України** № UA/6557/01/01, UA/6557/01/02, UA/6557/01/03 від 15.04.2013 р. **Термін придатності.** 5 років. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі + 25 °С, в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці! **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 або 5, 10 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для препарату.

1. Schmidt M. Современные диуретики. Ксипамид – мягкая сила для слабых почек. НМТ. №2 2008. 2. Кравчук Н.А. Комплексный, основанный на доказательствах, подход к лечению осложненной диабета. ЗУ. 2011. 3. Інструкція для медичного застосування препарату.



Представительство компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина.
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

Фелодипин в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний

Л.И. Казак¹, д.мед.н., профессор,

М.И. Загородный², д.мед.н., доцент,

А.И. Гребельник¹, аспирант,

Н.Д. Реплячук³, врач-офтальмолог высшей категории,

¹ кафедра фармакологии, ² кафедра внутренней медицины № 3

Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев,

³ Узловая больница № 1 станции «Дарница» Юго-Западной железной дороги, г. Киев

Лечение пациентов с артериальной гипертензией (АГ) направлено на снижение артериального давления (АД), что в свою очередь способствует предупреждению инсульта, сохранению функции почек, а также предотвращает развитие и замедляет прогрессирование сердечной недостаточности (СН). К основным антигипертензивным средствам относится группа антагонистов кальция, особенно препараты второго поколения — дигидропиридиновые производные: никардипин, исрадипин, амлодипин, фелодипин, нитрендипин, лацидипин [7, 14].

Фелодипин оказывает высокоселективное действие на сосуды и обладает рядом достоинств:

- возможность однократного суточного приема;
- отсутствие:
 - толерантности при длительном применении, в том числе и у пожилых больных с коронарной недостаточностью;
 - отрицательного инотропного действия;
 - влияния на проводимость;
 - способности вызывать ортостатическую гипотензию.

Препарат полностью всасывается независимо от приема пищи, достигая максимума концентрации в крови через 1 час. Период полувыведения составляет 12 часов, что гарантирует поддержание постоянной концентрации в крови. По этой причине при терапии фелодипином гораздо реже возникают побочные эффекты, характерные для короткодействующих блокаторов кальциевых каналов.

Эффективность фелодипина зависит от дозы при гипертензии любой тяжести. Фелодипин обладает в 10 раз более выраженной вазоселективностью по сравнению с нифедипином и при этом не оказывает действия на миокард [2, 18, 29]. Гипотензивный эффект фелодипина выше, чем у нифедипина, комбинации гидралазина с пропранололом.

Не обнаружено влияния фелодипина на метаболизм, лишь иногда он вызывает развитие небольших отеков.

Блокаторы кальциевых каналов не имеют негативного влияния на толерантность к углеводам, на чувствительность тканей к инсулину, а также ней-

тральны в отношении показателей липидного обмена [28]. Фелодипин оказывает легкое диуретическое действие вследствие снижения канальцевой реабсорбции натрия [24], способствует достоверному регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка, уменьшению толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка.

Чувствительность АД к солевой нагрузке является одним из феноменов, характерных для эссенциальной гипертензии [37]. В клинических исследованиях В.В. Коломиец с соавт. (2005) установлено, что **применение фелодипина у больных с эссенциальной гипертензией II стадии вызывает достоверное снижение АД у пациентов как с солечувствительной, так и солерезистентной формами АГ** [11]. При этом почечный кровоток сохраняется на исходном уровне. Клиническими исследованиями Р.К. Christensen et al. (2003) установлено, что дигидропиридиновые антагонисты кальция снижают эффективность миогенного механизма регуляции почечного кровотока и клубочковой фильтрации, что служит косвенным свидетельством дилатирующего влияния препарата преимущественно на приносящие артериолы клубочка [25].

Антиангинальный эффект препарата обусловлен его коронароритическим действием. Поэтому **фелодипин широко применяется для лечения стабильной стенокардии напряжения, снижая частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии миокарда**. Вазодилатирующий эффект фелодипина осуществляется не только посредством прямого действия на гладкую мускулатуру сосудистой стенки, но и опосредованно — через потенцирование высвобождения оксида азота эндотелиальными клетками, а также усиление высвобождения брадикинина. Благоприятным эффектом фелодипина на состояние миокарда при ишемии считают его способность снижать кальциевую перегрузку клеток, являющуюся причиной миокардиального повреждения [21]. Фелодипин способен замедлять агрегацию тромбоцитов. Агрегационная активность тромбоцитов максимальна в утренние часы, когда количество внезапных смертей и инсультов достигает пикового уровня. С учетом этого применение фелодипина при сочетании АГ и ишемической болезни сердца наиболее оправдано, так как

способствует замедлению агрегации тромбоцитов на протяжении суток [21].

Фелодипин не активирует симпатно-адреналовую систему и развитие рефлекторной тахикардии за счет медленного развития антигипертензивного эффекта, благодаря чему не увеличивается выброс катехоламинов из надпочечников и не происходит активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Поскольку фелодипин способствует расширению артерий, его **можно применять при атеросклеротическом поражении периферических артерий**. При этом он не влияет на мускулатуру вен и **не вызывает ортостатических реакций**.

В клинических исследованиях показано, что частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений во время лечения фелодипином существенно ниже, чем при применении диуретика или β -блокатора, благодаря хорошей антигипертензивной эффективности и переносимости. У пациентов с СД и нарушением функции почек лечение фелодипином сопровождалось снижением риска неблагоприятных исходов на 51% вследствие достижения целевого уровня АД – 130/80 мм рт. ст. [16].

Когнитивная функция при цереброваскулярных нарушениях под влиянием фелодипина улучшалась на 67% эффективнее, чем при лечении комбинацией гидрохлортиазида и амилорида. Выраженное влияние фелодипина связывают с его способностью влиять на вязкость крови и улучшать микроциркуляторный кровоток.

У больных с СН II-III функционального класса с фракцией выброса $\leq 45\%$ добавление фелодипина к терапии ИАПФ и диуретиком улучшает переносимость физической нагрузки и повышает качество жизни пациентов.

Благодаря высокой антигипертензивной активности и безопасности фелодипин является одним из основных препаратов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а выраженное влияние на когнитивную функцию пациентов с АГ делает его препаратом выбора для предотвращения развития деменции.

В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) B. Jonson и L. Hansoor (2003) показали, что эффективность и переносимость лечения АГ может быть достигнута при использовании фелодипина в качестве основного антигипертензивного препарата независимо от возраста и сопутствующих заболеваний [30]. В исследованиях B. Kokkas et al. и L.H. Lindholm et al. показано уменьшение прогрессирования атеросклеротического поражения венечных, сонных и периферических артерий. Под влиянием антагонистов кальция у пациентов с АГ этот эффект связывают с положительным влиянием на функцию эндотелия [31, 32].

Фелодипин способен улучшить легочную гемодинамику у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. При этом препарат не оказывает негативного влияния на бронхиальную проходимость и альвеолярную перфузию. Фелодипин обладает благоприятным влиянием в отношении

внутриклубочковой гипертензии, а также способен оказывать натрийуретический и нефропротекторный эффект [9].

Препарат не оказывает отрицательного влияния в отношении риска возникновения эректильной дисфункции и либидо [27, 33, 38].

Фелодипин в ряде клинических исследований у больных с болезнью Паркинсона показал возможность регрессии некоторых клинических симптомов этого заболевания, оказывая благоприятное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов в дозах, применяемых для лечения АГ [35].

У пациентов высокого кардиоваскулярного риска показана возможность достижения оптимального уровня АД при применении комбинации антигипертензивных средств, включающих фелодипин в низкой дозе [6, 26].

У больных с АГ, не получавших регулярной антигипертензивной терапии на догоспитальном этапе, является желательным достижение целевого уровня АД. Для этого рекомендуется использование гемодинамически активных препаратов с достаточно быстрым развитием антигипертензивного эффекта и назначение многокомпонентной комбинированной терапии. Проведенное исследование подтвердило, что для адекватного снижения АД в госпитальных условиях используется многокомпонентная комбинированная терапия с включением фелодипина [12, 13].

У больных АГ со стенокардией лечение фелодипином позволило сократить прием не только короткодействующих нитратов, но и пролонгированных препаратов этой группы. На фоне применения фелодипина отмечено более существенное уменьшение различий между утренним и вечерним АД, чем при традиционной терапии. Это свидетельствует о большей длительности и стабильности гипотензивного эффекта фелодипина. **Препарат хорошо переносится и улучшает качество жизни пациентов с АГ.**

У больных с мягкой и умеренной АГ фелодипин **проявил достаточно высокий антигипертензивный эффект как при монотерапии, так и при использовании в комбинации с метопрололом ретард** [19]. В исследовании не отмечено развитие таких побочных реакций, которые требовали отмены препарата. Эффект терапии фелодипином проявлялся со 2-3-х суток и повышался на протяжении всего периода исследования.

У пациентов старшей возрастной группы кроме АГ имеются проявления ишемической болезни сердца, СН, сахарного диабета 2 типа, возрастные изменения опорно-двигательного аппарата. Поэтому таким больным необходим длительный прием большого количества лекарственных средств. При выборе антигипертензивной терапии следует предусматривать вероятность взаимодействия препаратов, стоимость лечения и факторы риска, влияющие на приверженность к антигипертензивной терапии [8]. Клиническая практика свидетельствует, что большинство больных с АГ нуждаются в приеме двух- или трехкомпонентной терапии, особенно пациенты высокого риска, которым показано более быстрое достижение контроля АД [34].

В экспериментальных исследованиях Н. Tan et al. (2008) показано уменьшение инфильтрации макрофагами стенки аорты под влиянием фелодипина, что отражало менее выраженные признаки воспаления в сосудистой стенке. Потенциальными механизмами антиагрегантного действия фелодипина могут быть уменьшение экспрессии факторов, приводящих к оксидантному стрессу и экспрессии интерлейкинов [36].

В развитии АГ большую роль играет избыточное потребление пищевой соли. Многим пациентам пожилого возраста с изолированной систолической АГ, особенно женщинам в постменопаузе, свойственна повышенная чувствительность к хлориду натрия. Терапия фелодипином оказалась более эффективной в группе солечувствительных пациентов — целевой уровень офисного АД у них был достигнут в 79% случаев [4].

Почки вовлечены в патологический процесс у значительного числа пациентов с АГ. Среди препаратов, которые назначают при хронических заболеваниях почек в целях замедления прогрессирования их поражения, снижения риска развития сахарного диабета 2 типа и коррекции АГ рекомендован фелодипин [5, 6].

С.В. Недогода (2008) отмечал усиление антигипертензивного эффекта и снижение частоты побочных действий при сочетании фелодипина с эналаприлом, значительное уменьшение выраженности гипертрофии левого желудочка при сочетанном приеме с ирбесартаном [15].

Как свидетельствуют данные исследований Т.В. Феофановой (2009), **применение фелодипина в амбулаторных условиях позволяет достичь выраженного антигипертензивного эффекта у больных АГ как в период подбора дозы, так и в процессе дальнейшего лечения** [22].

Включение фелодипина в комплексное лечение больного с тяжелой стадией АГ позволяет уменьшить количество антигипертензивных препаратов в терапевтической комбинации, что снижает лекарственную нагрузку на пациента и делает терапию экономичной [1]. Более 90% пациентов с тяжелой формой АГ благодаря приему препаратов отмечают улучшение самочувствия [10].

Препарат фелодипин обладает не только выраженным и длительным антигипертензивным эффектом, но и органопротекторным и антиангинальными свойствами, а также доказанным влиянием на прогноз у пациентов с АГ. Выраженные нефропротективные свойства фелодипина и хорошая переносимость обуславливают выбор этого препарата для лечения больных АГ с дисфункцией почек [3].

Показатели АД в разные периоды суток, вариабельность АД, циркадность суточного ритма АД у больных с ЭГ имеют большое прогностическое значение. Нарушение суточного профиля АД по типу non-dipper проявляется уже на ранних стадиях лечения ГБ и не зависит от ее тяжести, давности и возраста пациента, и возникает вследствие изменений в обоих отделах вегетативной нервной системы. Феномен non-dipper формируется на фоне повышенной активности сим-

патической нервной системы и недостаточного снижения этой активности в ночное время. Активность парасимпатической нервной системы у таких больных недостаточно компенсирует ночную симпатикотонию, что указывает на первичность нарушения функционирования автономной нервной системы при нарушении суточного ритма АД [20]. В клинических исследованиях А.М. Русиной и др. (2009) обнаружено превалирующее влияние на суточный профиль АД на фоне терапии фелодипином [17].

С учетом вышесказанного можно сделать вывод, что совершенствование рациональной фармакотерапии АГ является чрезвычайно важным в кардиологической практике. Фелодипин в монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными средствами является эффективным и безопасным препаратом для лечения больных кардиоваскулярного риска.

Литература

1. Агеев Ф. Т., Фофанова Т. В., А. Д. Деев. Применение фелодипина в амбулаторной практике: оценка клинической эффективности и приверженности к лечению больных с артериальной гипертензией // Кардиология — 2009. — Т. 49, № 1 — С. 30-33.
2. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология в 2-х томах. Том 1, Киев: Здоровье, Книга-плюс, 1998. — 704 с.
3. Арутюнов Г. П. Нефропротекция как неотъемлемая часть терапии пациентов группы высокого риска — Здоров'я України — 2010. — № 3 — С. 69.
4. Бабкин А.П., Гладких В.В., Курбатова Т.Л. Солечувствительность артериальной гипертензии как предиктор эффективности антигипертензивной терапии // Международный медицинский журнал. — 2010. — Т. 16, № 3. — С. 49-52.
5. Беловол А.Н., Князькова И.И. Блокаторы кальциевых каналов: фокус на фелодипин // Здоров'я України: мед. газета. — 2010. — № 21. — С. 25-27.
6. Беловол А.Н., Князькова И.И. Блокаторы кальциевых каналов: фокус на фелодипин (продолжение) // Здоров'я України: мед. газета. — 2010. — № 22. — С. 29-30.
7. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 401 с.
8. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. — Иркутск: РИО ИГМАПО, 2011. — 308 с.
9. Березин А.Е. Терапевтический потенциал фелодипина — дигидропиридинового производного блокаторов медленных кальциевых каналов — у пациентов с артериальной гипертензией // Украинский медицинский часопис. — 2012. — № 6. — С. 36-41.
10. Дзяк Г.В., Ханиюков А.А. Опыт использования антагониста кальция фелодипина в лечении больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 5. — С. 64-67.
11. Коломиец В.В., Бобрышев К.А., Мищенко С.В. Эффективность антигипертензивной терапии фелодипином у больных с эссенциальной гипертензией с различной чувствительностью артериального давления к солевой нагрузке // Украинский кардіологічний журнал. — 2005. — № 1. — С. 44-48.
12. Котовская Ю.В., Багманова Н.Х., Мильто А.С., Рябова А.В., Плавунов Н.Ф., Кобалава Ж.Д. Эффективность и переносимость антигипертензивной терапии, основанной на фелодипине, у больных артериальной гипертензией в условиях стационара // Кардиология — 2004. — № 3. — С. 47-51.
13. Котовская Ю.В., Багманова Н.Х., Мильто А.С., Рябова А.В., Плавунов Н.Ф., Кобалава Ж.Д. Эффективность и переносимость антигипертензивной терапии, основанной на фелодипине // Новости медицины и фармации — 2008. — № 20 (262). — С. 1-4.
14. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Изд. 2-е. М.: Издательство БИНОМ. — СПб.: Невский Диалект, 2002. — 926 с.
15. Недогода, С.В. Возможности фелодипина в лечении артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал: Кардиология. — 2008. — Т. 16, № 21. — С. 1416-1418.
16. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В. и др. Современная терапия артериальной гипертензии (Рекомендации Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2003 г.) // Кардиология — 2003. — № 12. — С. 91-103.
17. Русиная А.М., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю. и др. Нормализующее влияние фелодипина на показатели суточного профиля артериального давления // Сибирский медицинский журнал — 2009. — Том 24, № 1. — С. 29-34.

18. Свищенко Е. П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия: практическое руководство / Под ред. В.Н. Коваленко. — К.: Морион, 2001. — 528 с.
19. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В. и др. Антигипертензивная эффективность фелодипина у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «ФАУСТ») // Укр. Кардиол. Журнал — 2005. — № 6. — С. 56-62.
20. Тихонов П.П., Соколова Л. А. Особенности регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных артериальной гипертензией с нарушением суточного профиля артериального давления (типа non-dipper) // Вестник аритмологии — 2005. — № 40. — С.50-54.
21. Ткаченко Л.А. Место фелодипина в кардиологической практике // Therapia. Український медичний часопис — 2012 — № 12. — С.43-47.
22. Феофанова Т.В. и др. Фелодипин в амбулаторной практике: что может влиять на эффективность лечения и приверженность к терапии больного артериальной гипертензией // Русский медицинский журнал — 2009. — № 5. — С. 392-396.
23. Чурсина Т.Я., Михалев К.А. Оптимальный антигипертензивный препарат в амбулаторной практике: преимущества фелодипина пролонгированного действия // Український медичний вісник. — Український медичний вісник — 2012. — № 4. — С.54-59.
24. Casarini D.E., Carmona A.K., Plavnik F.L. et al. Calcium channel blockers as inhibitors of angiotensin I-converting enzyme // Hypertension. — 1995. — Vol. 26. — P. 1145-1148.
25. Christensen P.K., Akram K., Konig K.B. et al. Autoregulation of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes during isradipine therapy // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 156-162.
26. Csiki Z., Garai I., Shemirani A.H. et al. The effect of metoprolol alone and combined metoprolol-felodipin on the digital microcirculation of patients with primary Raynaud's syndrome // Microvasc. Res. — 2011. — Vol. 82 (1). — P. 84-87.
27. Doumas M., Anyfanti P., Lazaridis N. Effects of antihypertensive therapy on female sexual dysfunction: clinically meaningful // J. Hypertens. — 2012. — 30 (6). — P. 1263-1264.
28. Furukawa T., Nukada T., Miura R. et al. Differential blocking action of dihydropyridine Ca²⁺ antagonists on a T-type Ca²⁺ channel (alpha1G) expressed in xenopus oocytes // J. Cardiovasc. Pharmacology. — 2005. — Vol. 45. — P. 241-246.
29. Gelal A., Balkan D., Ozzybek D. et al. Effect of menthol on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects // Eur. J. Clin. Pharmacology. — 2005. — Vol. 60. — P. 785-790.
30. Jonsson B., Hansson L., Stalhammar N.O. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension // J. Intern. Med. — 2003. — Vol. 253. — P. 472-480.
31. Kokkas B., Papadopoulos C., Mironidou M. et al. Comparison of felodipine and nitroglycerin actions on vasomotion physiology // Int. J. Immunopathol. Pharmacology. — 1999. — Vol. 12. — P. 37-42.
32. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P. et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the antihypertensive treatment and lipid profile in a north of sweden efficacy evaluation (ALPINE study) // J. Hypertension. — 2003. — Vol. 21. — P. 1563-1574.
33. Ma R., Yu J., Xu D. et al. Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension // J. Hypertens. — 2012. — Vol. 30 (1). — P. 210-216.
34. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // Journal of Hypertension — 2009. — Vol. 27. — P. 2121-2158.
35. Marras C., Gruneir A., Rochon P. et al. Dihydropyridine calcium channel blockers and the progression of parkinsonism // Ann. Neurol. — 2012. — Vol. 71 (3). — P. 362-369.
36. Tan H.W., Xing S.S., Bi X.P., Li L., Gong H.P., Zhong M., Zhang Y., Zhang W. Felodipine attenuates vascular inflammation in a fructose-induced rat model of metabolic syndrome via the inhibition of NF-kappaB activation // Acta Pharmacol Sin. — 2008. — Vol. 29 (9). — P. 1051-1059.
37. Weinberger M.H. / Salt sensitivity is associated with an increased mortality in both normal and hypertensive humans // J. Clin. Hypertension. 2002. — Vol.4. — P.274-276.
38. Yang L.Q., Yu J., Ma R.X. et al. Effect of different combined antihypertensive regimen on the erectile function in male hypertensive patients // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi — 2011. — Vol. 39 (7). — P. 636-641.

**НАРЕШТІ
ВИ МОЖЕТЕ
ВИГЛЯДАТИ
СТИЛЬНО
І НА РОБОТІ!**



Київ

вул. Басейна, 4-10,
ТЦ «Бессарабський квартал»
тел.: 044 209-49-86



Одеса

вул. Середньофонтанська, 19Г,
ТЦ «Кристал»
тел.: 068 337-87-32



Doktoram.com

сучасний медичний одяг

2 магазини

стильного, модного та практичного
одягу для лікарів в Україні!

+ ІНТЕРНЕТ-МАГАЗИН

Доставка по всій Україні: www.doktoram.com
Тел.: 098 106-03-03, 066 106-03-03

**ПЕРЕВІРЕНА ЯКІСТЬ
ВИЩОГО СВІТОВОГО РІВНЯ**



Ми повертаємо 100 грн*
кожному покупцеві медичного одягу в
наших магазинах в Києві та Одесі.

Виріжте або сфотографуйте цей купон, покажіть його на касі магазину —
економте 100 грн!
Київ, вул. Басейна, 4-10, Підземний ТЦ «Бессарабський квартал», тел.: 044 209-49-86
Одеса, вул. Середньофонтанська, 19Г, ТЦ «Кристал», тел.: 068 337-87-32



Doktoram.com



- ❑ Дихаючі тканини
- ❑ Широка палітра кольорів
- ❑ Якість і комфорт для лікарів
- ❑ Великий вибір фасонів
- ❑ Регулярне оновлення колекцій
- ❑ До 200 прань

* — Сума покупки має становити не менше ніж 350 грн. Акція діє до 1 липня 2015 року.

cherokee

— світовий лідер з виробництва одягу для лікарів,
40 років успіху у всьому світі. Віднедавна — в Україні.

Хологенная диарея: подходы к лечению

Желчные кислоты (ЖК), играющие значительную роль в абсорбции липидов в тонком кишечнике, продуцируются в печени. Синтез ЖК из холестерина происходит в несколько этапов, на первом из которых задействован фермент CYP7A1. Затем они конъюгируют в печени с таурином и глицином, образуя первичные ЖК: таурохолат, таурохенодезоксихолат, гликохолат и гликохенодезоксихолат. После участия в процессе мицеллообразования в тонком кишечнике ЖК, как правило, эффективно реабсорбируются в подвздошной кишке, поглощаются клетками печени из портальной крови (воротной вены) и секретируются повторно в двенадцатиперстную кишку (рис. 1).



Синтез в печени из холестерина с участием CYP7A1
Конъюгация с глицином или таурином
Секреция через желчные протоки в кишечник
Солублизация липидов в мицеллах для поглощения
Активная абсорбция в подвздошной кишке
Повторное поглощение гепатоцитами и повторная секреция

Рисунок 1. Кишечно-печеночная циркуляция желчных кислот. Этапы их синтеза, секреции, поглощения и повторной секреции

Энтерогепатическая циркуляция ЖК весьма эффективна, как правило, более чем 95% ЖК подвергается обратному всасыванию в тонком кишечнике. Оценка кинетики ЖК приведена в **таблице 1**.

Таблица 1. Типичные характеристики кинетики желчных кислот у взрослых лиц (A.F. Hofmann, 2009; S.S. Pattni and J.R.F. Walters, 2009)

Секреция желчных кислот	12 г/сутки	30 ммоль/сутки
Размер пула желчных кислот	2-3 г	5,0-7,5 ммоль
Частота циклов циркуляции желчных кислот	4-6 в сутки	
Количество абсорбированных желчных кислот на цикл	~ 95%	
Потери желчных кислот с фекалиями	< 0,5 г/сутки	~ 1 ммоль/сутки
Средний период полувыведения желчных кислот	~ 3 суток	

История открытия роли ЖК и их физиология рассмотрены одним из главных специалистов в этой области, Аланом Хофманном, в обзоре «Желчные кислоты: попытка понять их химию и биологию с надеждой на оказание помощи пациентам» (Bile acids: trying to understand their chemistry and biology with the hope of helping patients), опубликованном в 2009 г. в журнале «Hepatology».

Небольшая часть секретируемых ЖК не реабсорбируется в подвздошной кишке и достигает толстой кишки. Здесь в результате деконъюгации (отщепления таурина или глицина) и дегидроксилирования (удаления 7-гидроксигруппы) под действием бактерий образуются вторичные ЖК, дезоксихолаты и литохолаты. ЖК, в частности дигидроксилированные хенодезоксихолаты и дезоксихолаты, стимулируют в толстой кишке секрецию электролитов и воды. Это способствует повышению ее перистальтики, сокращению времени толстокишечного транзита, приводя к развитию диареи, сопровождающейся другими желудочно-кишечными симптомами, такими как вздутие живота, позывы к дефекации и недержание кала. Достижения последних лет улучшили понимание этого состояния — **хологенной диареи** (ХД), называемого также мальабсорбцией желчных солей или желчных кислот.

Состояния, ассоциированные с хологенной диареей

Для эффективного оказания помощи пациенту с ХД необходимо предположить наличие этого диагноза: к сожалению, многие гастроэнтерологи не принимают его во внимание. Многие состояния способствуют развитию мальабсорбции ЖК и диареи. Эффективная в нормальном состоянии кишечно-печеночная циркуляция желчных солей наиболее явно нарушается

при патологии подвздошной кишки. После резекции подвздошной кишки, типичной при болезни Крона, ЖК не поглощаются эффективно, в результате чего развивается четко выраженная мальабсорбция ЖК, впервые описанная Аланом Хофманном в 1967 году и названная хологенной диареей, или энтеропатией, связанной с холереей. Диарею, вызванную увеличением содержания ЖК в фекалиях, можно лечить секвестрантами желчных кислот (описано ниже). Болезнь Крона (терминальный илеит), при которой резекция не проводится, также нарушает абсорбцию ЖК. На сегодня очевидно, что другие состояния, вызванные патологией подвздошной кишки или ее резекцией, могут «имитировать» ХД. К 1 типу мальабсорбции ЖК относят желчную диарею, являющуюся вторичной и обусловленную заболеваниями подвздошной кишки или последствиями ее резекции, идиопатическую желчную диарею, впервые описанную Е.Н. Thaysen и L. Pedersen (1976, 1973), Н. Fromm и М. Malavolti (1986) отнесли его ко 2-му типу мальабсорбции ЖК.

Многие другие патологические состояния кишечника, такие как холецистэктомия, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке или панкреатическая недостаточность, могут препятствовать нормальной реабсорбции ЖК; они были отнесены к 3-му типу мальабсорбции ЖК. Очень распространена ситуация, когда мальабсорбция ЖК не распознается и вызывает значительное ухудшение состояния здоровья у пациентов, получавших лечение по поводу злокачественных новообразований, имеющих радиационный илеит, панкреатит, резекцию и/или избыточный бактериальный рост в тонкой кишке.

У большинства пациентов с мальабсорбцией ЖК гистологические изменения немногочисленны, однако ее выявляют у до 40% лиц с микроскопическим (коллагенозным или лимфоцитарным) колитом. У большей части таких пациентов следует ожидать ответа на терапию секвестрантами ЖК и будесонидом (стероидом с высоким пресистемным метаболизмом¹ в печени, который эффективен при обеих патологиях).

Диагностические тесты

Наиболее точный способ доказать, что ЖК являются причиной диареи, — определить увеличение их содержания в фекалиях, однако сделать это можно лишь в немногих научных центрах. Фекальные тесты непопулярны и сложны для выполнения. К счастью, был разработан SeHCAT-тест (тест с применением ⁷⁵Se-гомохолилтаурина) для измерения потерь ЖК простым и надежным способом. SeHCAT-тест был впервые проведен в 1981 году и может быть использован в любом отделении, где применяются методы ядерной медицины и есть гамма-камера. Благодаря этому он гораздо проще в использовании, чем применявшийся ранее ¹⁴C-гликохолатный дыхательный тест. SeHCAT подвергается такой же кишечно-печеночной циркуляции, как природные ЖК, что дает возможность отслеживать их сохранение и потери. Несмотря

на то, что были определены потери SeHCAT с фекалиями и полный полупериод ретенции (задержки) ЖК в организме был рассчитан, обычно измеряют фракцию, задерживающуюся в течение 7 дней. Она легко рассчитывается по значениям, полученным вскоре после приема капсулы SeHCAT и после повторного сканирования через неделю. Нормальный показатель 7-дневной ретенции SeHCAT > 15%, а значение < 10% является высокодостоверным предиктором успешного ответа на терапию секвестрантами желчных кислот, применяемым во многих центрах. На рисунке 2 показаны прогнозируемые показатели ретенции SeHCAT и суммарные потери ЖК с фекалиями, рассчитанные с помощью компьютерной имитационной модели для нормальной ситуации с 95%-м поглощением (рис. 2А) и для ситуации с несколько ослабленным (90%-м) поглощением (рис. 2Б), при котором потери ЖК с фекалиями удваиваются, а показатель 7-дневной ретенции SeHCAT составляет около 5%.

Несмотря на удобство, безопасность и относительно низкую стоимость SeHCAT-теста, многие гастроэнтерологи не могут его использовать. Он не доступен во многих странах и никогда не был лицензирован в США. Это препятствовало признанию мальабсорбции ЖК как часто обнаруживаемого состояния у пациентов с хронической диареей. Некоторые врачи применяют секвестранты желчных кислот с диагностической целью, но поскольку они часто плохо переносятся (описано ниже), трудно оправдывать продолжение такой терапии в ситуации недостаточной приверженности к лечению, когда диагноз не был однозначно установлен с помощью независимого теста, например SeHCAT.

В качестве альтернативного теста может использоваться измерение содержания в крови предшественника желчной кислоты, 7- α -гидрокси-4-холестен-3-она (С4), с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения. Для компенсации растущих потерь ЖК с фекалиями растет интенсивность их синтеза в печени. Доказано, что содержание ЖК натошак у пациентов с мальабсорбцией желчных кислот увеличено. К сожалению, это исследование требует довольно много времени, специальных знаний и не является широкодоступным. Оно демонстрирует повышенную продукцию желчных кислот и может применяться в таких странах, как США, где не используется SeHCAT-тест.

Распространенность хологенной диареи

Использование SeHCAT-теста позволило четко оценить распространенность ХД. Начиная с середины 80-х годов прошлого века, многие исследователи сообщали об опыте его применения у пациентов с хронической диареей. Например, в 2000 г. по результатам одного из крупнейших исследований включавшего в общей сложности 304 пациента, группа ученых из Великобритании сообщала о ретенции < 10% SeHCAT у 97% из 37 пациентов с болезнью Крона, которым

¹ Пресистемный метаболизм, или эффект первого прохождения, — процесс биотрансформации препарата, который приводит к его инактивации еще до попадания в системный кровоток.

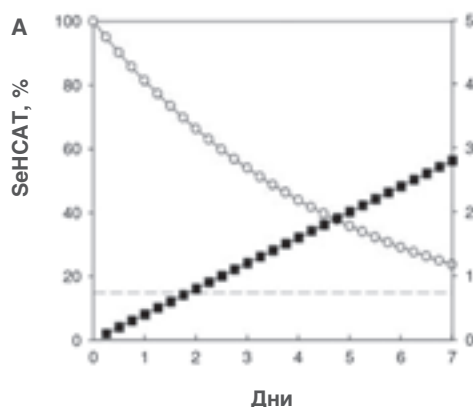
произвели резекцию; у 54% из 44 пациентов с болезнью Крона без резекции; у 58% из 26 пациентов с хирургическими вмешательствами на желудке и/или холецистэктомией; у 33% из 197 пациентов с идиопатической хронической диареей неустановленной этиологии, которые в иных случаях были бы классифицированы как страдающие синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи (СРК-Д). Эта последняя группа пациентов с так называемой идиопатической мальабсорбцией ЖК была самой обширной.

В 2009 г. был проведен систематический обзор исследований, посвященных оценке с помощью скинтиграфии с SeHCAT распространенности идиопатической мальабсорбции ЖК у пациентов с хронической диареей, которым, как правило, был поставлен диагноз СРК-Д. Результаты 18 исследований (15 из них проспективные) с участием в общей сложности 1223 пациентов представлены в **таблице 2**.

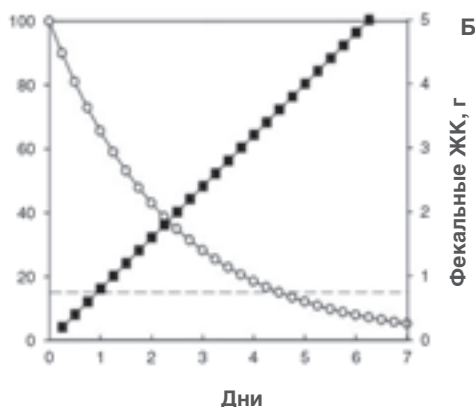
В разных исследованиях по-разному определяли показатели ретенции SeHCAT (< 5%, < 10% или < 15%). При значении с наилучшим доверительным интервалом (ретенция SeHCAT < 10%) почти у трети больных были выявлены аномальные потери желчных кислот с фекалиями.

Эти цифры позволяют оценить распространенность ХД в популяции. До 3,9 млн взрослых лиц в Великобритании (примерно 10% населения) проходят лечение по поводу СРК. Если принять, что треть их страдают СРК-Д, а у трети страдающих СРК-Д присутствует идиопатическая мальабсорбция ЖК, то распространенность последней в общей популяции составляет более 1%. Это означает, что данной патологией страдают примерно 500 000 человек в Великобритании и многие миллионы лиц в западном мире, что превышает частоту лучше изученных заболеваний, таких как болезнь Крона или язвенный колит

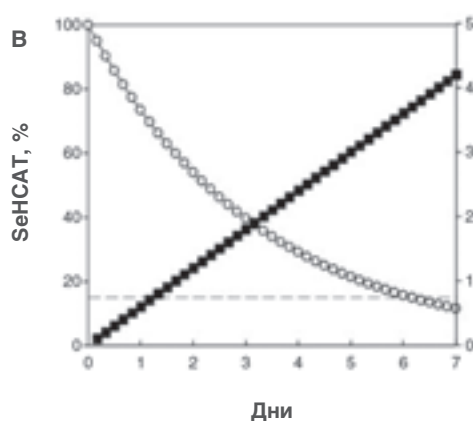
Пул ЖК = 2,0 г
Частота циклов циркуляции ЖК = 4 в сутки
Абсорбированные ЖК на цикл (%) = 1,9 г (95)



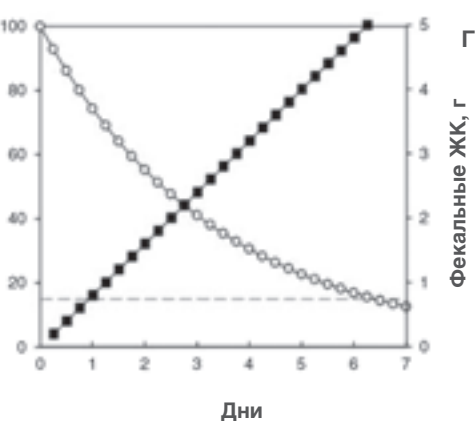
Пул ЖК = 2,0 г
Частота циклов циркуляции ЖК = 4 в сутки
Абсорбированные ЖК на цикл (%) = 1,8 г (90)



Пул ЖК = 2,0 г
Частота циклов циркуляции ЖК = 6 в сутки
Абсорбированные ЖК на цикл (%) = 1,9 г (95)



Пул ЖК = 2,8 г
Частота циклов циркуляции ЖК = 4 в сутки
Абсорбированные ЖК на цикл (%) = 2,6 г (93)



Примечания. ЖК – желчные кислоты.

Представлены результаты прогнозов, полученные с помощью компьютерной имитационной модели кинетики желчных кислот. Показаны значения ретенции SeHCAT (незакрашенные символы, левая ось) и суммарной потери желчных кислот с фекалиями (закрашенные символы, правая ось) в течение 7 дней. Пунктирная линия соответствует 10% ретенции SeHCAT. А – типичные нормальные значения; Б – последствия снижения поглощения желчных кислот в каждом цикле с 95 до 90%; В – влияние увеличения количества циклов с 4 до 6 в сутки; Г – влияние увеличения общего пула желчных кислот с 2 до 2,8 г. Поглощение увеличивается с 1,9 до 2,6 г; относительное поглощение немного уменьшается – с 95 до 93%.

Рисунок 2. Последствия определенных изменений, влияющих на кишечно-печеночную циркуляцию желчных кислот, на показатели ретенции таурин-75Se-гомохолевой кислоты (SeHCAT) и потери желчных кислот с фекалиями

Таблица 2. Резюме результатов исследований, в которых сообщалось об аномальных значениях ретенции SeHCAT у пациентов, страдающих синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи (L. Wedlake et al. 2009)

Сообщаемый показатель ретенции SeHCAT	< 5%	< 10%	< 15%	Всего
Количество исследований	5	17	7	18
Общее количество пациентов	429	1073	618	1223
Количество пациентов с аномальными показателями	43	339	163	
Доля пациентов с аномальными показателями (95% доверительный интервал)	10% (7-13)	32% (29-35)	26% (23-30)	
Доля пациентов, ответивших на лечение холестираминам	96%	80%	70%	

(показатели их распространенности — около 0,2 и 0,3% соответственно) и примерно равно частоте целиакии. **Поэтому мнение о том, что мальабсорбция ЖК является редкой причиной СРК, — это миф, который, к сожалению, до сих пор ошибочно поддерживается.**

Механизм первичной хологенной диареи

Таким образом, первичная хологенная диарея является на удивление распространенным, но недостаточно распознаваемым заболеванием. Ранее, из-за неясных механизмов, ее называли идиопатический мальабсорбцией ЖК. Однако недавние исследования показали возможный механизм этого заболевания, что делает использование прежнего термина неточным.

Очевидные гистологические изменения в подвздошной кишке при ХД отсутствуют. У некоторых пациентов триггерным фактором может быть желудочно-кишечная инфекция, но выяснение связи с возбудителями или изменениями в воспалительных клетках требует дальнейших исследований.

У некоторых пациентов с мальабсорбцией ЖК обнаруживаются аномальные транспортеры желчных кислот в подвздошной кишке. В одной семье была описана редкая мутация апикального натрий-зависимого транспортера желчной кислоты (ASBT, ген SLC10A2), но у большинства пациентов она не обнаружена. При исследовании мутантной формы цитоплазматического илеального белка, связывающего желчную кислоту (IBABP, ген FABP6), не было обнаружено существенных различий по частоте IBABP-полиморфизмов между пациентами и группой контроля. Полиморфизмы комплекса, ответственного за транспорт органических растворенных веществ через базолатеральную мембрану (транспортеры OST α и OST β) пока не изучены.

Попытки найти различия в уровне экспрессии транскриптов этих белков-переносчиков при биопсии подвздошной кишки были большей частью отрицательными, без обнаружения различий в целом. Определенные различия были обнаружены лишь в отношении некоторых транскриптов ключевых транскрипционных факторов.

На сегодняшний день данные нескольких исследований свидетельствуют об отсутствии дефектов транспорта ЖК при идиопатической мальабсорбции ЖК. В других работах не удалось обнаружить различий между пациентами с данной патологией и здоровыми лицами по поглощению ЖК в слизистой оболочке

подвздошной кишки или везикулах щеточной каймы. Высказывались даже предположения о несколько более высокой способности к поглощению ЖК у этих больных. Необходимо рассматривать альтернативные механизмы, которые могли бы приводить к развитию этого синдрома.

Одним из них может быть увеличение частоты кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот. На **рисунке 2 (В)** показан смоделированный компьютером прогноз относительно того, что изменение частоты циркуляции ЖК от 4 до 6 циклов в день приведет к увеличению их потери с фекалиями и уменьшению ретенции SeHCAT. Есть также предположение, что мальабсорбция ЖК может быть результатом более быстрого тонкокишечного транзита, возможно, в связи с увеличением секреции в подвздошной кишке, в пользу чего есть доказательства.

Однако предположение о неполном суммарном поглощении ЖК в подвздошной кишке из-за сокращения времени для реабсорбции не согласуется с результатами исследования, в котором было показано увеличение пула ЖК у типичных пациентов с первичной идиопатической мальабсорбцией жирных кислот. Истощение пула было обнаружено у больных со вторичной по отношению к резекции мальабсорбцией ЖК. Увеличение пула противоречило ожидаемым данным о мальабсорбции, и поскольку этот результат был опубликован в дополнении, он не получил должного внимания. Однако он является ключом к интерпретации полученных в дальнейшем данных. На **рисунке 2 (Г)** показан прогноз компьютерной модели относительно того, что пул ЖК большего размера, но без изменения частоты циклов и при увеличении абсолютного поглощения ЖК в подвздошной кишке (хотя и с некоторым уменьшением относительного поглощения) может быть причиной снижения ретенции SeHCAT и увеличения выхода желчных кислот с фекалиями.

На основании этих данных J.R. Walters et al. предложили новое объяснение механизма первичной ХД. Авторы предположили, что это состояние является результатом избыточного производства ЖК вследствие нарушения отрицательной обратной связи со стороны подвздошно-кишечного гормона, фактора роста фибробластов 19 (FGF19). Его концентрация в сыворотке натошак примерно вдвое меньше у лиц с повышенными уровнями предшественника желчных кислот 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она, чем в группе

Таблица 3. Сравнение содержания фактора роста фибробластов 19 и кинетики желчных кислот у пациентов с первичной хологенной диареей и в группе контроля

Исследование		Первичная хологенная диарея	Контроль
J.R.F Walters et al., 2009	Концентрация в сыворотке натошак	n = 13	n = 19
	FGF19 (пг/мл)	103 ± 53**	268 ± 145
	7α-гидрокси-4-холестен-3-он (нг/мл)	91 ± 74**	17 ± 9
A.J. van Tilburg et al., 1992	Кинетика желчных кислот	n = 8	n = 8
	Потери желчных кислот с фекалиями (ммоль/сутки)	2,5 ± 1,0*	1,0 ± 0,1
	Пул желчных кислот (ммоль)	7,0 ± 4,4*	3,7 ± 1,0
	Ретенция SeHCAT, полупериод, сутки (среднее значение для 7 суток, %)	2,1 ± 1,1 (9)	2,6 ± 0,7 (16)

Примечания. Значения даны в виде средних арифметических ± стандартное отклонение. * p < 0,05; ** p < 0,0005 (U-критерий Манна – Уитни); FGF19 – фактор роста фибробластов 19; SeHCAT – таурин-⁷⁵Se-гомохолевая кислота.

контроля. Возможно, поглощение ЖК илеальным энтероцитом не позволяет достичь соответствующего уровня FGF19. Основные результаты J.R. Walters et al. относительно первичной ХД представлены в **таблице 3** вместе с показателями кинетики ЖК.

Открытие роли FGF19, сначала в кишечно-печеночной циркуляции ЖК, а в настоящее время – в развитии первичной ХД, по-видимому, является важным шагом вперед. Недавно установлено, что FGF19 у человека и его ортолог – FGF15 – у мышей является негативным регулятором синтеза ЖК в печени, действуя через рецептор FGFR4 и корецептор β-Klotho. В илеальных энтероцитах поглощенные ЖК связываются с фарнезоеидным X-рецептором (FXR) и трансактивируют промотор FGF15/FGF19. GW4064, синтетический агонист FXR, увеличивает транскрипцию гена FGF15 в большей степени, чем любого другого гена клеток подвздошной кишки, а у мышей с генотипом FXR-/- производство FGF15 снижено. У мышей с генотипом FGF15-/- концентрация фекальных ЖК увеличена, а FGF15 эффективно уменьшает проявления водянистой диареи у мышей с генотипом ASBT -/-.

Содержание человеческого FGF19 обычно колеблется в течение дня в зависимости от приема пищи, что соответствует его роли в обратной связи с синтезом ЖК. Интересно, что у некоторых пациентов с ХД, а также имеющих низкое содержание FGF19 натошак, этот показатель совсем не увеличивается после еды. Возможно, за базальную и стимулированную секрецию FGF19 могут быть ответственны различные механизмы. Еще одна возможная причина сверхсинтеза ЖК у некоторых пациентов может заключаться в аномальной клеточной передаче сигнала FGF19 в печени через изменения FGFR4, β-Klotho или других последующих молекул.

Подходы к лечению

Основой лечения хологенной диареи было применение анионообменных смол, связывающих ЖК с высокой степенью родства. Холестирамин применяли в течение многих лет для лечения диареи у пациентов с резекцией подвздошной кишки. До появления статинов холестирамин и коlestипол широко

использовались при лечении гиперхолестеринемии в качестве секвестрантов желчи в кишечнике, что способствовало увеличению превращения холестерина в ЖК в печени. Принцип их использования при диарее заключается в связывании свободных ЖК, уменьшении их количества в толстой кишке, что в свою очередь уменьшает секреторные процессы в ней. Они эффективны и, как упоминалось выше, большинство пациентов с аномальными значениями ретенции SeHCAT будут отвечать на лечение этими препаратами, причем эффективность терапии вероятнее при более низких значениях SeHCAT (< 5%), чем при более высоких (< 15%).

Высокий уровень терапевтического ответа на секвестранты ЖК обусловил их использование для терапевтических исследований у пациентов с подозрением на ХД. Хотя этот подход может быть конструктивным в таких странах, где SeHCAT-тесты не применяются (например, США), диагноз при этом не может быть четко установлен, что снижает вероятность успешного лечения. Многие пациенты считают холестирамин и коlestипол плохо переносимыми, часто из-за неприятной текстуры и вкуса порошковой смолы. Более половины пациентов, получающих секвестранты ЖК при гиперлипидемии, прекращают их прием в течение года; аналогичные результаты были описаны во время периода наблюдения пролеченных пациентов с идиопатической мальабсорбцией ЖК. Пациенты могут оценить лечение как очень эффективное (особенно если они принимают большие дозы, рекомендуемые ранее для снижения уровня холестерина), на фоне которого консистенция кала становится более твердой, а стул менее частым, однако при этом могут возникать жалобы на запор, вздутие живота, спазмы или тошноту. Подбор оптимальной дозы, наиболее хорошо переносимой конкретным пациентом, очень важен. Как ни удивительно это для препаратов, используемых на протяжении более 40 лет при состоянии с уровнем заболеваемости 1%, оптимальный режим дозирования для них до сих пор не определен. В частности, не ясно, когда они действуют эффективнее – при приеме на голодный желудок, перед сном или во время еды.

Все секвестранты ЖК способны связывать другие соединения, поэтому рекомендовано принимать другие препараты за 1 ч до или через 4-6 ч после их приема. Кроме того, возможно развитие дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), поэтому целесообразно периодически проверять их содержание. У пациентов с мальабсорбцией ЖК вследствие обширной резекции подвздошной кишки может также иметь место более генерализованное нарушение всасывания жиров, как проявление синдрома короткой кишки. У этих больных лучшей профилактикой стеатореи и диареи может быть диета с низким содержанием жиров, дополненная среднецепочечными триглицеридами и, возможно, холилсаркозином.

У пациентов с хологенной диареей, вследствие болезни Крона, эффективной будет терапия глюкокортикоидами, которая, как было показано, индуцирует экспрессию апикального натрий-зависимого транспортера желчной кислоты ASBT. При микроскопическом колите также эффективны стероиды и, возможно, задействован тот же механизм. Весьма эффективен будесонид, который интенсивно метаболизируется в печени, что обуславливает ряд системных эффектов. Пациентам с мальабсорбцией желчных кислот, возникающей вследствие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, необходима антибактериальная терапия.

Реферативный обзор подготовила Наталия Купко по материалам: Walters J.R., Pattni S.S. Managing bile acid diarrhoea (Ther Adv Gastroenterol. 2010; 3 (6): 349-357)

ПМС-ХОЛЕСТИРАМИН

ЕДИНСТВЕННЫЙ В УКРАИНЕ СЕКВЕСТРАНТ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ^{1,2}

*Американская
Гастроэнтерологическая
Ассоциация рекомендует:
«Эмпирическое назначение
секвестрантов желчных кислот,
таких как холестирамин –
наиболее рациональный путь
диагностики хологенной диареи»³*

- ✓ Воздействует на источник проблемы – желчные кислоты¹
- ✓ Снижает частоту стула⁴
- ✓ Со вкусом и запахом апельсина



PC № UA/9786/01/01

1. Более детальная информация в инструкции по медицинскому применению препарата
2. Государственный реестр лекарственных средств Украины
3. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Diarrhea. GASTROENTEROLOGY 1999;116:1461-1463.
4. Thompson W.G., Tse G.N., Beattie W.G. Cholestyramine treatment of ileal exclusion diarrhea. Can.J.Surg. 1972; 15(5): 302-5.



Представительство «Фармасайнс Инк» в Украине:
тел. (044)-288-03-63, e-mail: product@pms.kiev.ua

www.OLESTYR.com

Эффективность и переносимость инфузионной терапии дорипенемом в сравнении с терапией меропенемом у взрослых пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями: проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы

C. Lucasti¹, A. Jasovich², O. Umeh³, J. Jiang⁴, K. Kaniga³, I. Friedland³,

¹ South Jersey Infectious Disease, Сомерс Пойнт, Нью-Джерси, США;

² санаторий «Guemes», Буэнос-Айрес, Аргентина;

³ Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC, Маунтин-Вью, штат Калифорния, США;

⁴ Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC, Паритан, Нью-Джерси, США

Статья впервые опубликована в *Clinical Therapy* 2008; 30 (5): 868-83. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.019.

Осложненные интраабдоминальные инфекции (оИАИ), встречающиеся в хирургической практике, распространяются в брюшной полости за пределы первичных очагов, приводя к развитию перитонита или абсцесса [1]. Для эффективного ведения пациента необходима ранняя диагностика, хирургический дренаж и резекция инфицированных/некротических тканей, а также антибактериальная терапия (АТ) [2]. Эмпирическую антибактериальную терапию следует начинать сразу же при возникновении подозрения на оИАИ, до установления точного диагноза и получения результатов культурального исследования [1]. В развитие оИАИ, как правило, полимикробных по природе, в зависимости от места их возникновения в брюшной полости вовлечен широкий спектр бактериальных патогенов: грамположительные и грамотрицательные аэробы и анаэробы, в том числе кишечная палочка (*Escherichia coli*) и другие энтеробактерии, бактероиды и различные грамположительные кокки [3-6]. Поэтому эмпирическая АТ должна обеспечивать покрытие широкого спектра аэробных и анаэробных микроорганизмов. Невозможность обеспечения адекватного охвата при эмпирической АТ сопряжена с неэффективностью лечения и неблагоприятными клиническими исходами [7, 8].

Карбапенемы являются классом β-лактамов антибиотиков широкого спектра и рекомендованы для монотерапии при оИАИ в руководствах, разработанных группой экспертов на основе принципов доказательной медицины и соответствующих требованиям к разработке рекомендаций Американского общества специалистов по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America, IDSA). Эти руководства одобрены IDSA, Ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям, Американским

обществом микробиологов и Ассоциацией фармацевтов — специалистов по инфекционным заболеваниям (Society of Infectious Disease Pharmacists) [1]. На рынке доступны такие карбапенемы, как имипенем/циластатин, меропенем и эртапенем. Последний из-за ограниченного спектра антибактериальной активности не применяется при тяжелых оИАИ, связанных с оказанием медицинской помощи (инфекциях, развивающихся после плановых или экстренных операций; вызванных более устойчивой микрофлорой, обычно встречающейся в учреждениях здравоохранения) [9].

Применение дорипенема — карбапенема с широким спектром активности против грамотрицательных и грамположительных патогенов, было одобрено для лечения взрослых пациентов с оИАИ и осложненными инфекциями мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрита [10, 11]. Тестирование чувствительности к препарату *in vitro* показало, что дорипенем обладает большей, чем другие карбапенемы, активностью против современных штаммов основных грамотрицательных возбудителей, в том числе широкого спектра продуцирующих β-лактамазы штаммов *E. coli* и продуцирующих β-лактамазы AmpC штаммов других энтеробактерий [12-14]. Есть данные о том, что дорипенем в большей мере, чем другие карбапенемы, активен против синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) и менее уязвим для современных механизмов резистентности этого важного внутрибольничного возбудителя [12, 13, 15]. В экспериментальных условиях дорипенем с меньшей вероятностью, чем меропенем или имипенем, способствовал возникновению карбапенем-устойчивых мутантов *P. aeruginosa* [14, 16]. Сообщалось также, что активность дорипенема в отношении бактероидов и других анаэробов сравнима с активностью других карбапенемов или чуть ниже, чем у них [17]. Применение карбапенемов

(особенно имипенем в высоких дозах (> 2 г в сутки) может вызывать судороги [18]. Однако данные исследований *in vitro*, исследований на животных и клинических испытаний показывают, что по сравнению с другими карбапенемами дорипенем, по-видимому, редко индуцирует судороги [10, 19].

Судя по характеристикам, дорипенем должен быть эффективным для лечения пациентов с оИАИ. Исследование специалистов из Нью-Джерси и Калифорнии (США) и Буэнос-Айреса (Аргентина) было посвящено сравнению эффективности и профиля безопасности дорипенема и меропенема у госпитализированных взрослых пациентов с оИАИ.

Пациенты и методы

Это исследование было проведено с учетом этических принципов Хельсинкской декларации [20], в соответствии с руководством по Надлежащей клинической практике [21] и нормативными требованиями к проведению исследований. Протокол, включая все поправки, и форма информированного согласия были одобрены экспертными советами или независимыми комитетами по этике в каждом центре исследования. Все пациенты или их законные представители дали письменное информированное согласие до начала каких-либо процедур в рамках исследования.

Критерии включения и исключения

В исследовании принимали участие мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет с клиническими признаками оИАИ, подвергшиеся хирургическому вмешательству в течение 24 часов до включения в исследование, если им в дополнение к хирургическому лечению требовалась антибактериальная терапия. Приемлемые диагнозы пациентов с оИАИ включали:

- холецистит с разрывом, перфорацией стенки желчного пузыря или распространением инфекции за его пределы;
- дивертикулит с перфорацией или абсцессом; перфорация аппендикса или периаппендикулярный абсцесс;
- острые перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки (только если операция была проведена более чем через 24 часа после прободения [1], поскольку больным, прооперированным менее чем через 24 часа, полный курс лечения антибиотиками не требуется [1]);
- травматическая перфорация кишечника (только если операция была проведена более чем через 12 часов);
- перитонит, вызванный перфорацией внутреннего органа в послеоперационном периоде или связанный с другим очагом инфекции;
- и/или интраабдоминальный абсцесс, в том числе в печени или селезенке.

Пациентов с послеоперационной инфекцией и тех, у кого предшествующая антибактериальная терапия оказалась неэффективной, включали в исследование, если:

- им требовалось дальнейшее хирургическое вмешательство;
- и в материале, взятом из очага интраабдоминаль-

ной инфекции в начале исследования, был выделен ≥ 1 патоген (а кроме того, ≥ 1 из этих патогенов был чувствителен к обоим исследуемым препаратам).

Из исследования исключали пациентов с неосложненной интраабдоминальной инфекцией (например, заболеваниями кишечника без перфорации), абсцессом брюшной стенки или процессами в брюшной полости, вряд ли вызванными инфекционной этиологией, а также тех, у кого проводилась поэтапная абдоминальная пластика или применялся открытый метод лечения перитонита.

Другими критериями исключения были:

- инфицированный некротический панкреатит;
- абсцедирующий панкреатит;
- оценка состояния пациента > 30 баллов по Шкале острых и хронических функциональных изменений II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II);
- быстро прогрессирующие или опасные для жизни состояния (например, острая печеночная недостаточность, дыхательная недостаточность, септический шок);
- низкая вероятность выживания к концу 6-8-недельного периода исследования (т. е., по мнению исследователя, высокая вероятность смерти до завершения исследования, несмотря на лечение антибиотиками);
- инфекции патогенами с подтвержденной резистентностью к исследуемым препаратам;
- необходимость в сопутствующей антимикробной терапии (за исключением терапии ванкомицином или амикацином);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 10 мл/мин);
- заболевания печени (превышение более чем в 4 раза верхнего предела нормальной активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, гематокрит $< 25\%$, содержание гемоглобина < 8 г/дл);
- абсолютное количество нейтрофилов < 1000 клеток/мкл (допустимо до 500 клеток/мкл при острой инфекции);
- количество тромбоцитов $< 75\,000$ клеток/мкл (допустимо до 50 000 клеток/мкл, если история болезни подтверждает стабильность этого показателя);
- иммунодефицит или получение иммуносупрессивной терапии;
- недавнее (≤ 30 дней) участие в исследовании какого-либо изучаемого препарата или устройства;
- системная антибиотикотерапия по поводу оИАИ длительностью ≥ 24 ч в течение 48-часового периода до получения первой дозы исследуемого препарата.
- подтвержденная гиперчувствительность к карбапенемам, пенициллинам, другим β -лактамам антибиотикам или ингибиторам β -лактамаз.

Дизайн исследования

Основной задачей было сравнение клинической эффективности дорипенема и меропенема у госпитализированных пациентов с оИАИ во время визитов оценки излеченности (test-of-cure visit, ТОС-визит), запланированных на 21-60-й день после завершения курса фармакотерапии.

Дополнительные задачи — сравнить:

- клинические ответы к концу инфузионной терапии, во время начального визита последующего наблюдения, запланированного через 1-2 недели после курса лечения;
- микробиологические ответы на момент окончания инфузионной терапии, начального визита последующего наблюдения и ТОС-визитов;
- профили безопасности препаратов.

В рамках скрининга, проводившегося в течение 24 часов до рандомизации, оценивали критерии включения/исключения, истории болезней, данные полного физикального осмотра с клинической оценкой признаков и симптомов оИАИ, хирургической оценкой состояния раны, определением балльной оценки по шкале APACHE II и лабораторным исследованием. Образцы материала из интраабдоминальных очагов инфекции отбирали для проведения культуральных исследований (в аэробных и анаэробных условиях), идентификации патогена и определения чувствительности к антибиотикам во время начальной процедуры и, при необходимости, в дальнейшем. Образцы крови для культуральных исследований получали при скрининге и, в случае положительного результата, далее ежедневно до получения двух отрицательных результатов последовательно.

Пациенты, включенные в исследование, были стратифицированы по регионам, а в каждом регионе — по первичным очагам инфекции (на осложненный локализованный аппендицит и другие типы оИАИ) и по тяжести заболевания (≤ 10 баллов по шкале APACHE II и > 10 баллов). Затем пациенты были случайным образом, с помощью системы с интерактивным голосовым ответом, распределены в соотношении 1:1 для получения терапии дорипенемом или меропенемом. Дорипенем вводили в виде внутривенной (в/в) инфузии (500 мг в 100 мл каждые 8 часов) в течение 1 часа, а меропенем — в виде болюсной в/в инъекции (1 г в 20 мл каждые 8 часов) в течение 3-5 минут. Для поддержания условий двойного слепого дизайна исследования использовали двойную имитацию с нормальным физиологическим раствором: вначале вводили меропенем или соответствующее плацебо, затем — 100 мл инфузионного раствора, содержащего дорипенем или соответствующее плацебо. Дозы обоих исследуемых препаратов были скорректированы для пациентов с почечной недостаточностью: дорипенем вводили в дозе 250 мг каждые 8 или 12 часов пациентам с клиренсом креатинина 30-50 или 10-29 мл/мин соответственно; меропенем же вводили каждые 12 часов в дозе 1 г или 500 мг пациентам с клиренсом креатинина 26-50 или 10-25 мл/мин соответственно. Дополнительная антибиотикотерапия немаскированным ванкомицином была разрешена в случае подозреваемой или подтвержденной на начальном этапе инфекции *Enterococcus* spp. или любым штаммом метициллин-устойчивого стафилококка.

После получения ≥ 9 доз исследуемого препарата внутривенно (после 3 дней терапии или эквивалентного времени получения соответствующей

дозы при корректировке для пациентов с нарушением функции почек) пациенты могли быть переведены на прием амоксициллина/клавулатана перорально в дозе 875/125 мг два раза в сутки (500/125 мг два раза в сутки при клиренсе креатинина < 30 мл/мин). Необходимыми условиями для этого были уменьшение температуры тела и количества лейкоцитов (повышенного в начале исследования) до уровня ниже исходных значений, уменьшение (или отсутствие) симптомов оИАИ и возобновление нормального функционирования кишечника. Терапия исследуемым препаратом (только в/в или в/в с последующей пероральной) продолжалась в общей сложности от 5 до 14 дней. Пациенты возвращались в исследовательский центр для начального визита последующего наблюдения, запланированного через 1-2 недели после введения последней дозы исследуемого препарата, а затем для ТОС-визита — через 21-60 дней после введения последней дозы.

Обследования

Клинические параметры пациентов, состояние послеоперационных ран и переносимость препаратов оценивались ежедневно в слепом режиме, с проведением лабораторных исследований на исходном уровне, на 2-й день, затем каждые 3 дня во время в/в терапии исследуемым препаратом, а также во время начального визита последующего наблюдения и ТОС-визита. В случаях, если лечение было неэффективным, отбирали образцы крови, материалов из интраабдоминального очага инфекции или других очагов для культуральных исследований (в аэробных и анаэробных условиях) с целью выявления возбудителя и определения чувствительности к антибиотикам.

Исследователи классифицировали клинические ответы, как *излечение*, *неблагоприятный исход* или *неопределенный исход*.

Клиническое излечение было определено как полное разрешение или настолько значительное улучшение признаков/симптомов маркерной инфекции, что потребность в дополнительной антибактериальной терапии или хирургическом/чрескожном вмешательстве отсутствовала.

К *неблагоприятным* исходам относили:

- смерть, связанную с оИАИ (наступившую по прошествии ≥ 48 часов терапии изучаемым препаратом);
- сохранение или рецидив инфекции в брюшной полости, подтвержденные при повторном вмешательстве;
- послеоперационное инфицирование раны, определяющееся как открытая рана с признаками местной инфекции, требующее дополнительной антимикробной терапии или нестандартного ухода за раной;
- или необходимость в дополнительной антибиотикотерапии продолжающихся проявлений оИАИ.

Проведение процедур по закрытию раны не свидетельствовало о неэффективности лечения.

О *неопределенном исходе* шла речь, если по любой причине невозможно было оценить эффективность лечения или некие обстоятельства исключали иные определения исхода.

Микробиологические исследования

Образцы крови и материалов, собранных из очагов интраабдоминальной инфекции, культивировали в аэробных и анаэробных условиях. Все изоляты были сохранены и позже отправлены в США, в центральную лабораторию (FOCUS BioInova, Inc., Херндон, штат Вирджиния) для идентификации и тестирования чувствительности в соответствии с процедурами Института клинических и лабораторных стандартов США.

Микробиологические ответы были классифицированы на основе данных, полученных во время начальных визитов последующего наблюдения и ТОС-визитов. Для обозначения наличия или отсутствия возбудителя в полученных надлежащим образом материалах из очага инфекции использовали понятия эрадикации и персистенции соответственно. При отсутствии материала для культуральных исследований предположения об эрадикации или персистенции основывались на клиническом ответе.

Группа экспертов по хирургии

Независимая группа экспертов, состоящая из хирургов и интервенционных радиологов, была создана в ходе исследования до проведения процедуры расслепления (раскрытия данных о пациентах). Эксперты вслепую в отношении исследуемого препарата оценивали адекватность хирургических процедур по борьбе с очаговой инфекцией и клинических оценок исходов (классифицированных как «неблагоприятный исход» или «излечение») у всех пациентов, перенесших повторное вмешательство. Эксперты также определяли пациентов с неадекватно оцененной первичной инфекцией; эффективность лечения у таких пациентов не подлежала оценке.

Анализ эффективности лечения

Все пациенты, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата, составили выборку intent-to-treat (ИТТ-выборку), и у них оценивали переносимость терапии в период до 30 дней после прекращения приема препарата (в/в или перорально).

Комбинированными основными конечными точками в оценке эффективности были:

- частота клинически излечившихся в выборке пациентов, подлежащих микробиологическому анализу (microbiologically evaluable population, ME) на момент ТОС-визита (21–60 дней после приема последней дозы исследуемого препарата);
- и частота клинически излечившихся в выборке микробиологически модифицированных ИТТ-пациентов (microbiological modified ITT, mMITT) в период ≤ 60 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

Вторичной конечной точкой была частота клинически излечившихся в выборках пациентов, подлежащих клинической и микробиологической оценке, по окончании инфузионной терапии, во время начального визита последующего наблюдения и ТОС-визита.

Выборку клинически модифицированных ИТТ-пациентов (clinical modified ITT, cMITT) составили пациенты с подтвержденными оИИАИ (включая гинекологические инфекции или воспалительные заболевания органов таза), получившие ≥ 1 дозы исследуемо-

го препарата, у которых на исходном уровне не обязательно был идентифицирован возбудитель. Пациенты сMITT-выборки, у которых на исходном уровне был идентифицирован возбудитель (независимо от его чувствительности к исследуемому препарату), составили mMITT-выборку.

Выборку пациентов, подлежащих клиническому анализу (clinically evaluable population, CE-выборку), составили пациенты с оИИАИ, получившие адекватный курс терапии исследуемым препаратом, относительно которых было накоплено достаточно информации для определения степени клинического исхода во время ТОС-визита и не наблюдалось событий, препятствующих достижению такого исхода. Пациенты CE-выборки, у которых в культуре материала, взятого на исходном уровне из очага интраабдоминальной инфекции, был обнаружен ≥ 1 возбудитель, чувствительный к инфузионной терапии обоими исследуемыми препаратами, составили выборку пациентов, подлежащих микробиологическому анализу (ME-выборку).

Статистический анализ

Размер выборки был основан на ожидаемой частоте клинического излечения 80% как для группы дорипенема, так и меропенема. При одностороннем 2,5% уровне значимости для демонстрации не меньшей эффективности одного препарата относительно другого с мощностью 90% требуемый размер выборки для каждого препарата составил ~ 153 пациента, подлежащих оценке. Кроме того, предполагалось, что из включенных в исследование пациентов 65% будут подлежать оценке, и, следовательно, требуемый размер выборки для каждого препарата составил ≥ 236 пациентов.

При первичном анализе эффективности проверялась гипотеза о не меньшей эффективности дорипенема, чем меропенема. Вывод о не меньшей эффективности делается, если нижний предел 2-стороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для разницы (дорипенем минус меропенем) в долях пациентов, классифицированных как клинически излечившиеся, составляет $\geq -15\%$. Именно такая разница исторически использовалась для демонстрации не меньшей эффективности одного препарата в сравнении с другим (noninferiority) при лечении пациентов с оИИАИ в предыдущих испытаниях. Выбор разницы в -15% для данного исследования был основан на руководстве, полученном от Комитета по патентованным лекарственным средствам; серьезности оИИАИ (часто угрожающих жизни); исторических прецедентах и низкой ожидаемой частоте излечения в группе плацебо [22]. Эта разница и 95% ДИ были получены при использовании нормального приближения (с поправкой на непрерывность) к разнице между двумя биномиальными соотношениями по методу Вальда. Был также проведен анализ чувствительности для каждой конечной точки путем корректировки с учетом исходного диагноза и тяжести заболевания посредством использования критерия Кохрана–Мантеля–Хензеля с поправкой на непрерывность, взвешенного по размерам выборок [23, 24].

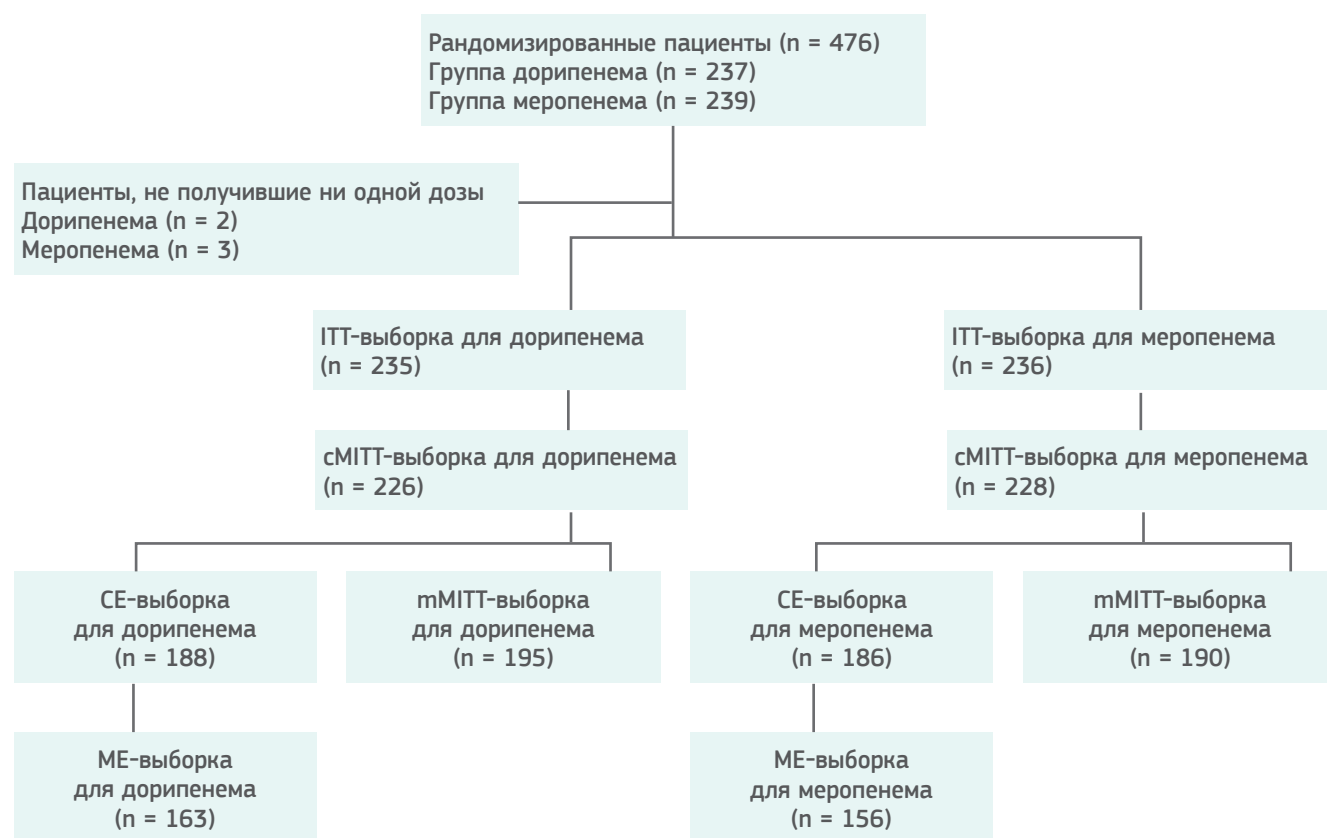
Результаты

Распределение пациентов и их демографические характеристики

В общей сложности 476 пациентов с оИАИ были задействованы в исследовании за период с мая 2004 г. по январь 2006 г. и рандомизированы для лечения (237 пациентов в группу дорипенема и 239 в группу меропенема) (рис. 1). Причины исключения из обеих групп лечения были сходными. Большинство пациентов (414 [87%]) в обеих группах лечения завершили исследование; из завершивших пациентов 32% получали исследуемый препарат только в/в, 68% — исследуемый препарат в/в с последующей терапией амоксициллином/клавулатом перорально.

МЕ-выборки в обеих группах лечения были хорошо подобраны по демографическим признакам и

исходным характеристикам заболевания (табл. 1). Из 319 пациентов, средний возраст которых составил 46,7 лет (17,9% были в возрасте ≥ 65 лет; большинство — мужчины [62,7%]; представители белой расы [67,7%]; со средней массой тела 77,2 кг; у 91,2% балл по АРАСНЕ II ≤ 10), исходно 39,8% страдали диффузным перитонитом, у 22,9% были нарушения функции почек. Большинство пациентов (46,4%) были включены в исследование в Южной Америке. Наиболее распространенными анатомическими очагами инфекции были аппендикс (59,9%) и толстая кишка (20,1%); в 9,7% случаев инфекции были послеоперационными. У 12 пациентов (3,8%) была выявлена бактериемия. Открытая лапаротомия выполнялась чаще (у 79,9%), чем чрескожная (у 11,0%) или лапароскопическая (у 9,4%) процедуры для контроля источников инфекции.



Примечания:

ИТТ-выборка (intention-to-treat population) — выборка всех рандомизированных пациентов, получивших исследуемый препарат хотя бы один раз;

сМИТТ-выборка (clinical modified ITT population) — выборка клинически модифицированных ИТТ-пациентов; пациенты с подтвержденными оИАИ (включая гинекологические инфекции или воспалительные заболевания органов таза), получившие ≥ 1 дозы исследуемого препарата, у которых на исходном уровне не обязательно был обнаружен возбудитель;

СЕ-выборка (clinically evaluable population) — выборка пациентов, подлежащих клиническому анализу; пациенты, страдающие предусмотренными протоколом исследования оИАИ, получившие адекватный курс терапии исследуемым препаратом, относительно которых накоплено достаточно информации для определения степени клинического исхода во время визита оценки излеченности (ТОС-визита) и не наблюдалось событий, препятствующих достижению такого исхода;

mМИТТ-выборка (microbiological modified ITT population) — выборка микробиологически модифицированных ИТТ-пациентов; пациенты сМИТТ-выборки, у которых на исходном уровне был обнаружен возбудитель (независимо от его чувствительности к исследуемому препарату);

МЕ-выборка (microbiologically evaluable population) — выборка пациентов, подлежащих микробиологическому анализу; пациенты, СЕ-выборки, у которых в культуре материала, взятого на исходном уровне из очага интраабдоминальной инфекции, был обнаружен ≥ 1 возбудитель, чувствительный к инфузионной терапии обоими исследуемыми препаратами.

Рисунок 1. Алгоритм исследования

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов МЕ-выборки

Характеристика	Дорипенем (n = 163)	Меропенем (n = 156)
Возраст		
• М (SD), лет	46,9 (18,1)	46,4 (17,5)
• Диапазон, годы	18-93	18-84
• ≥ 65 лет, а.к. (%)	28 (17,2)	29 (18,6)
Пол, а.к. (%)		
• Мужчины	106 (65,0)	94 (60,3)
• Женщины	57 (35,0)	62 (39,7)
Раса, а.к. (%)		
• Белые	109 (66,9)	107 (68,6)
• Латиноамериканцы	39 (23,9)	37 (23,7)
• Черные	14 (8,6)	10 (6,4)
• Азиаты	1 (0,6)	2 (1,3)
Рост, М (SD), см	170,7 (9,8)	169,2 (9,6)
Масса тела, кг		
• М (SD)	76,6 (17,0)	77,9 (18,1)
• Диапазон	38,6-135,5	40-160
• ИМТ, М (SD), кг/м ²	26,3 (5,3)	27,2 (5,6)
Балл по шкале APACHE II ≤ 10, а.к. (%)	148 (90,8)	143 (91,7)
Анатомический очаг инфекции**, а.к. (%)		
• Аппендикс	100 (61,3)	91 (58,3)
• Толстая кишка	32 (19,6)	32 (20,5)
• Желчные протоки/желчный пузырь	11 (6,7)	11 (7,1)
• Тонкая кишка	10 (6,1)	8 (5,1)
• Желудок/двенадцатиперстная кишка	3 (1,8)	5 (3,2)
• Паренхима печени	4 (2,5)	4 (2,6)
• Другие	8 (4,9)	9 (5,8)
Характер инфекции, а.к. (%)		
• Диффузный перитонит	74 (45,4)	53 (34,0)
• Единичный абсцесс***	44 (27,0)	41 (26,3)
• Локализованная инфекция****	38 (23,3)	54 (34,6)
• Множественные абсцессы	6 (3,7)	7 (4,5)
• Другие	1 (0,6)	1 (0,6)
Аппендикс (анатомический очаг + диффузный перитонит), а.к. (%)	54 (33,1)	35 (22,4)
Аппендикс (анатомический очаг + недиффузный перитонит), а.к. (%)	46 (28,2)	56 (35,9)
Послеоперационная инфекция, а.к. (%)	21 (12,9)	10 (6,4)
Тип интраабдоминального вмешательства а.к. (%)*		
• Открытая лапаротомия	128 (78,5)	127 (81,4)
• Чрескожное вмешательство	128 (78,5)	127 (81,4)
• Лапароскопическое вмешательство	16 (9,8)	14 (9,0)
• Другие	2 (1,2)	2 (1,3)
Бактериемия, а.к. (%)	4 (2,5)	8 (5,1)
Исходный клиренс креатинина****, а.к. (%)		
• Нормальный (≥ 80 мл/мин)	122 (74,8)	124 (79,5)
• Легкая недостаточность (50- $<$ 80 мл/мин)	34 (20,9)	23 (14,7)
• Умеренная недостаточность (30- $<$ 50 мл/мин)	4 (2,5)	8 (5,1)
• Тяжелая недостаточность ($<$ 30 мл/мин)	3 (1,8)	1 (0,6)
Регион, а.к. (%)		
• Южная Америка	81 (49,7)	67 (42,9)
• Северная Америка	42 (25,8)	48 (30,8)
• Европа	40 (24,5)	41 (26,3)

Примечания: МЕ-выборка – см. пояснения к рис. 1; М (SD) – среднее значение (среднеквадратическое отклонение); ИМТ – индекс массы тела; * выборка пациентов, подлежащих микробиологическому анализу, подробнее см. примечания к рис. 1; а.к. – абсолютное количество; ** пациенты могли иметь несколько анатомических очагов инфекции и подвергаться нескольким вмешательствам; *** включая возникший из-за перфорации внутреннего органа; **** включая локализованный перитонит; ***** рассчитывается по формуле Кокрофта – Голта и фактической массе тела пациента.

Патогены

Характер распределения возбудителей и их чувствительности существенно не различались между двумя группами лечения (табл. 2). У 293 пациентов были полимикробные инфекции (в среднем по 3 патогена на пациента). Выделенные патогены согласовывались с сообщениями о возбудителях оИАИ: *E. coli*, другие энтеробактерии, грамотрицательные анаэробы и грамположительные кокки. Выявлено также 43 изолята *P. aeruginosa*. От 71 до 100% исследованных штаммов в каждой группе лечения были чувствительны к исследуемым препаратам.

Клиническая эффективность

Первичный анализ эффективности показал, что 85,9 и 85,3% МЕ-пациентов достигли клинического излечения на момент ТОС-визита после лечения дорипенемом и меропенемом соответственно (разница между методами лечения 0,6%; 95% ДИ, -7,7-9,0). Поскольку нижний предел 95% ДИ превысил предопределенную noninferiority-разницу (-15%), был сделан вывод о не меньшей, чем у меропенема, эффективности дорипенема в лечении оИАИ. Аналогичным образом, в выборке mMITT клинические показатели эффективности лечения составили 77,9 и 78,9% для дорипенема и меропенема соответственно (разница между методами лечения 1,0%; 95% ДИ, -9,7-7,7).

Частота клинического излечения при терапии дорипенемом и меропенемом в МЕ-выборке пациентов существенно не различалась между анализируемыми подгруппами, когда в каждой из них было ≥ 30 пациентов (табл. 3). В частности, частота клинического излечения для каждого препарата не зависела достоверно от возраста, пола, расы пациентов или факторов, используемых для их стратификации (баллы по шкале APACHE II, основной очаг инфекции). Однако, как и ожидалось, у больных 75 лет и старше, а также у пациентов с перфорацией толстой кишки клинические исходы были хуже по сравнению с остальной частью когорты. В подгруппах пациентов, подвергшихся открытым (лапаротомным) процедурам или страдавших диффузным перитонитом, общие показатели излечения существенно не отличались для групп дорипенема и меропенема. Частота клинического выздоровления зависела от типа процедуры, так как при проведении лапароскопических процедур было больше неблагоприятных исходов, чем при открытых (лапаротомных) процедурах. Частота клинического выздоровления различалась по регионам и была выше в Южной Америке по сравнению с Европой и Северной Америкой, однако различия не были статистически значимыми. Дальнейший анализ показал, что в целом пациенты из Южной Америки были моложе и доля случаев инфекций, сопряженных с высоким риском, среди них была самой низкой (средний возраст 42,4 против 48,6 и 52,8 лет соответственно; доля больных младше 65 лет — 86,6 против 76,8 и 77,0% соответственно; а доля пациентов с инфекцией толстой кишки — 8,7 против 24,8 и 35,5% соответственно) (данные не показаны).

Частота клинического излечения в СЕ- и МЕ-выборках к окончанию инфузионной терапии, во время начального визита последующего наблюдения и ТОС-визита показана на рисунке 2. В каждой из этих конечных точек частота клинического излечения существенно не различалась внутри или между группами дорипенема и меропенема.

Результаты микробиологических исследований

Результаты микробиологических исследований были благоприятными (эрадикация или предполагаемая эрадикация) и существенно не различались между группами лечения (табл. 4), в том числе в отношении успешного излечения при инфекции *P. aeruginosa* у 94,7% (18/19) и 78,9% (15/19) пациентов, получавших дорипенем и меропенем соответственно.

Таблица 2. Микроорганизмы, выделенные у пациентов mMITT-выборки

Микроорганизм	Дорипенем (n = 195)	Меропенем (n = 190)
	Абсолютное количество (%)	
Грамотрицательные аэробы		
<i>Escherichia coli</i>	121 (62,1)	115 (60,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22 (11,3)	21 (11,1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 (9,2)	14 (7,4)
<i>Citrobacter spp.</i>	18 (9,2)	6 (3,2)
<i>Enterobacter spp.</i>	9 (4,6)	10 (5,3)
<i>Proteus spp.</i>	8 (4,1)	13 (6,8)
Другие виды <i>Klebsiella</i>	6 (3,1)	6 (3,2)
Другие виды <i>Pseudomonas</i>	2 (1,0)	4 (2,1)
Другие	13 (6,7)	13 (6,8)
Грамотрицательные анаэробы		
<i>Bacteroides fragilis</i>	33 (16,9)	28 (14,7)
Другие виды <i>Bacteroides</i>	20 (10,3)	39 (20,5)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	20 (10,3)	22 (11,6)
<i>Prevotella spp.</i>	19 (9,7)	18 (9,5)
<i>Bacteroides caccae</i>	15 (7,7)	8 (4,2)
<i>Bacteroides uniformis</i>	11 (5,6)	15 (7,9)
<i>Fusobacterium spp.</i>	9 (4,6)	7 (3,7)
Другие	5 (2,6)	7 (3,7)
Грамположительные аэробы		
Другие виды <i>Streptococcus</i>	43 (22,1)	49 (25,8)
Группа <i>Streptococcus viridans</i>	22 (11,3)	15 (7,9)
<i>Streptococcus intermedius</i>	21 (10,8)	15 (7,9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	20 (10,3)	14 (7,4)
Другие виды <i>Enterococcus</i>	11 (5,6)	16 (8,4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (4,1)	12 (6,3)
Другие виды <i>Staphylococcus</i>	8 (4,1)	10 (5,3)
<i>Enterococcus faecium</i>	6 (3,1)	12 (6,3)
Другие	4 (2,1)	2 (1,1)
Грамположительные анаэробы		
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	13 (6,7)	16 (8,4)
<i>Clostridium spp.</i>	10 (5,1)	9 (4,7)
Другие	18 (9,2)	16 (8,4)

Примечание: mMITT-выборка — см. пояснения к рис. 1.

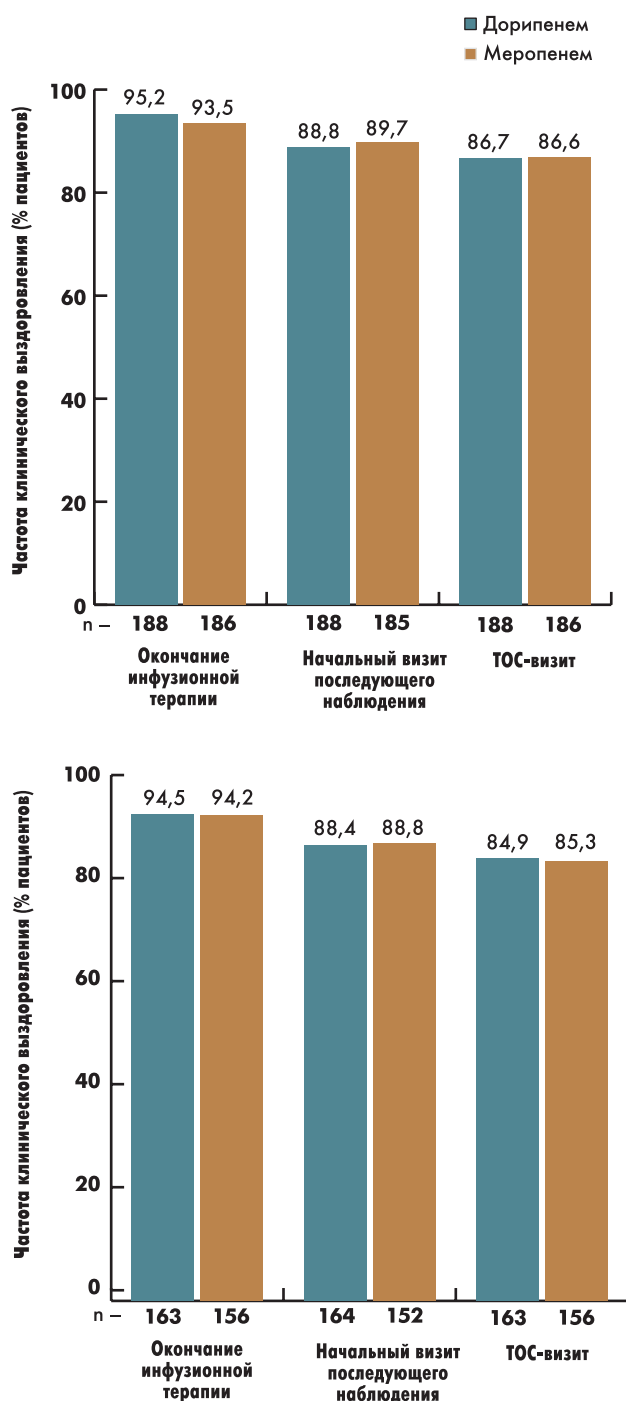


Рисунок 2. Благоприятные клинические исходы в последний день инфузионной терапии исследуемыми препаратами, в день начального визита последующего наблюдения и в день ТОС-визита (визита оценки излеченности) у пациентов СЕ-выборки (А) и МЕ-выборки (Б) (см. примечания к рис. 1)

Суперинфекции (выделение во время лечения исследуемыми препаратами патогенов, отсутствовавших на момент начала исследования) были обнаружены у 2 пациентов в группе дорипенема и у 5 в группе меропенема. Новые инфекции (выделение патогенов, отсутствовавших на момент начала исследования, из культуры материала, взятого после лечения) были обнаружены у 3 пациентов в группе дорипенема и у 5 в группе меропенема. Патогены с развившейся устойчивостью к дорипенему не были обнаружены у пациентов группы дорипенема. У двух пациентов, лечившихся

меропенемом, были обнаружены суперинфекции резистентными патогенами, у одного — *Acinetobacter baumannii* и у одного — метициллин-устойчивым *Staphylococcus aureus*. Микроорганизмов с приобретенной устойчивостью к любому из исследуемых препаратов выявлено не было.

Переносимость препаратов

Средняя продолжительность всего курса терапии (инфузионной плюс дополнительной пероральной) достоверно не различалась между группами лечения: $10,3 \pm 3,7$ и $10,4 \pm 3,9$ дня в ИТТ-группах дорипенема и меропенема соответственно. Продолжительность инфузионной терапии дорипенемом составила $6,8 \pm 3,1$ дня; меропенемом — $6,6 \pm 2,9$ дня. Длительность перорального лечения антибиотиками составила $6,4 \pm 2,5$ и $6,8 \pm 3,3$ дня в группах дорипенема и меропенема соответственно.

Доля пациентов с побочными реакциями (ПР) существенно не различалась между группами лечения дорипенемом и меропенемом (83,0% [195/235] против 78,0% [184/236]). Наиболее частыми ПР были тошнота, лихорадка, диарея, анемия, флебит. В группе дорипенема 5 (2,1%) и в группе меропенема 3 пациента (1,3%) прекратили инфузионную терапию из-за ПР, связанных с препаратами, и по 1 пациенту в каждой группе лечения прекратили прием исследуемого препарата из-за тошноты. Лабораторные оценки переносимости отражали основные клинические условия и существенно не различались между группами лечения. Судороги, предупреждение о возможности возникновения которых есть в инструкциях ко всем препаратам класса карбапенемов [25–27], не были зарегистрированы ни в одной из групп лечения. Доли пациентов с серьезными ПР были сходными между группами лечения дорипенемом и меропенемом (13,2% [31/235] против 14,0% [33/236]), однако ни одна из них не была связана с исследуемыми препаратами. ПР привели к смерти 2,1 и 3,0% пациентов в группах лечения дорипенемом и меропенемом соответственно.

Обсуждение

Исследование показало, что дорипенем (в дозе 500 мг каждые 8 часов) был столь же эффективен при лечении оИАИ, как меропенем (в дозе 1 г каждые 8 часов). Пациенты могли переходить с инфузионной терапии (дорипенемом или меропенемом) на пероральную терапию амоксициллином/клавуланатом после получения минимум 9 доз карбапенема (или эквивалентного дозирования у пациентов с почечной недостаточностью), если признаки и симптомы оИАИ исчезали или улучшались по сравнению с исходным уровнем. В целом, 68% пациентов были переведены на пероральную терапию. Клинические показатели эффективности лечения к концу в/в терапии в обеих группах были превосходными, что указывало на весьма благоприятный ответ на в/в терапию.

Микробиологический ответ на терапию дорипенемом и меропенемом (эрадикация и предполагаемая эрадикация патогенных микроорганизмов из очагов оИАИ) существенно не различался. Резистентности к

Таблица 3. Частота клинического излечения на момент ТОС-визита в МЕ-выборке пациентов

Подгруппа	Дорипенем	Меропенем	Разница, %*
	Абсолютное количество (%)		
Всего	140/163 (85,9)	133/156 (85,3)	0,6
Пол			
• Мужчины	94/106 (88,7)	80/94 (85,1)	3,6
• Женщины	46/57 (80,7)	53/62 (85,5)	-4,8
Возрастная группа			
• < 65 лет	116/135 (85,9)	111/127 (87,4)	-1,5
• ≥ 65 лет	24/28 (85,7)	22/29 (75,9)	9,9
• ≥ 75 лет	8/11 (72,7)	9/12 (75,0)	-2,3
Раса			
• Белые	92/109 (84,4)	90/107 (84,1)	0,3
• Латиноамериканцы	36/39 (92,3)	32/37 (86,5)	5,8
• Черные	11/14 (78,6)	9/10 (90,0)	-11,4
• Азиаты	1/1 (100)	2/2 (100)	0
Регион			
• Южная Америка	75/81 (92,6)	59/67 (88,1)	4,5
• Европа	33/40 (82,5)	37/41 (90,2)	-7,7
• Северная Америка	32/42 (76,2)	37/48 (77,1)	-0,9
Балл по шкале APACHE II			
• ≤ 10	129/148 (87,2)	123/143 (86,0)	1,1
• > 10	11/15 (73,3)	10/13 (76,9)	-3,6
Рандомизационный стратум			
• Аппендицит	46/55 (83,6)	53/61 (86,9)	-3,2
• Другое	94/108 (87,0)	80/95 (84,2)	2,8
Тип вмешательства			
• Открытая лапаротомия	110/128 (85,9)	112/127 (88,2)	-2,3
• Лапароскопическое вмешательство	15/16 (93,8)	8/14 (57,1)	36,6
• Чрескожное вмешательство	14/18 (77,8)	15/17 (88,2)	-10,5
• Другие	2/2 (100)	2/2 (100)	0
Анатомический очаг инфекции			
• Аппендикс	86/100 (86,0)	81/91 (89,0)	-3,0
• Толстая кишка	25/32 (78,1)	24/32 (75,0)	3,1
• Желчные протоки/желчный пузырь	11/11 (100)	11/11 (100)	0
• Тонкая кишка	9/10 (90,0)	5/8 (62,5)	27,5
• Желудок/двенадцатиперстная кишка	3/3 (100)	4/5 (80,0)	20,0
• Паренхима печени	3/4 (75,0)	3/4 (75,0)	0
• Другие	8/8 (100)	7/9 (77,8)	22,2
Характер инфекции			
• Диффузный перитонит	67/74 (90,5)	47/53 (88,7)	1,9
• Множественные абсцессы	5/6 (83,3)	6/7 (85,7)	-2,4
• Единичный абсцесс, включая возникший из-за перфорации внутреннего органа	35/44 (79,5)	31/41 (75,6)	3,9
• Локализованная инфекция, включая локализованный перитонит	32/38 (84,2)	48/54 (88,9)	-4,7
• Другие	1/1 (100)	1/1 (100)	0
Послеоперационные инфекции			
• Есть	124/142 (87,3)	124/146 (84,9)	2,4
• Нет	16/21 (76,2)	9/10 (90,0)	-13,8

Примечания: МЕ-выборка – см. пояснения к рис. 1; ТОС-визит – визит оценки излеченности (test-of-cure visit); * частота излечившихся в группе дорипенема минус частота излечившихся в группе меропенема; разница статистически недостоверна.

дорипенему или меропенему выявлено не было (в отличие от исследований применения имипенема/циластатина для лечения пациентов с оИАИ, результаты которых показали развитие такой резистентности) [28–32]. Как и ожидалось по результатам других клинических испытаний у больных оИАИ, часто выявляемыми возбудителями были *E. coli* и другие энтеробактерии, а также анаэробы и, в частности, бактероиды [4, 6]. Терапия дорипенемом была ассоциирована с благоприятным микробиологическим ответом у 89% пациентов, у которых в начале исследования выделяли энтеробактерии, и у 89% пациентов с исходными изолятами бактероидов. Кроме того, в отношении важного внутрибольничного патогена *P. aeruginosa*, выделенного у 11% пациентов, терапия дорипенемом была связана с благоприятным микробиологическим ответом в 94,7% случаев, по сравнению с 78,9% для меропенема. Данные о более высокой эффективности дорипенема в отношении инфекции *P. aeruginosa* согласуются с результатами нескольких исследований *in vitro*, посвященных чувствительности возбудителя [12, 13, 15].

Эффективное лечение пациентов с оИАИ требует хирургического вмешательства (для контроля исходного очага инфекции) и антибактериальной терапии (для эрадикации возбудителя, снижения вероятности рецидива, а также уменьшения симптомов инфекции) [1]. В идеале, антибактериальная терапия должна быть начата до хирургического вмешательства для предотвращения инфицирования послеоперационной раны [1]. При выборе эмпирической антибактериальной терапии важно принимать во внимание данные о вероятных

Таблица 4. Благоприятные микробиологические результаты в отношении некоторых выделенных на исходном уровне интраабдоминальных патогенов у пациентов МЕ-выборки

Патоген	Дорипенем	Меропенем	Разница, %*
	Абсолютное количество (%)		
Грамположительные аэробы			
• Стрептококки группы <i>Viridans</i>	50/54 (92,6)	35/41 (85,4)	7,2
<i>Streptococcus intermedius</i>	15/16 (93,8)	8/10 (80,0)	13,8
• Другие	27/33 (81,8)	32/38 (84,2)	-2,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	9/12 (75,0)	8/9 (88,9)	-13,9
Грамположительные анаэробы	27/33 (81,8)	30/37 (81,1)	0,7
Грамотрицательные аэробы			
• <i>Enterobacteriaceae</i>	140/157 (89,2)	122/141 (86,5)	2,6
<i>Escherichia coli</i>	91/104 (87,5)	84/100 (84,0)	3,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14/15 (93,3)	9/9 (100)	-6,7
• Неферментирующие бактерии	22/23 (95,7)	17/24 (70,8)	24,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18/19 (94,7)	15/19 (78,9)	15,8
Грамотрицательные анаэробы			
• Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	67/75 (89,3)	75/89 (84,3)	5,1
• <i>B. fragilis</i>	23/27 (85,2)	16/22 (72,7)	12,5
• <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	14/16 (87,5)	19/20 (95,0)	-7,5
• <i>Bacteroides caccae</i>	11/12 (91,7)	8/8 (100)	-8,3
• <i>Bacteroides uniformis</i>	10/11 (90,9)	8/11 (72,7)	18,2
• Другие	21/27 (77,8)	28/30 (93,3)	-15,6

Примечания: МЕ-выборка – см. пояснения к рис. 1; * благоприятные микробиологические результаты в группе дорипенема минус частота излечившихся в группе меропенема; разница статистически недостоверна; анализ проводился в группе дорипенема для изолятов, выделенных на исходном уровне у пациентов МЕ-выборки, содержащих не менее 10 патогенов, квалифицируемых как возбудители интраабдоминальных инфекций.

патогенах, а также о локальной резистентности микроорганизмов. При внебольничных оИАИ, причинными патогенами, как правило, являются представители нормальной флоры кишечника, которые могут включать как грамотрицательные, так и грамположительные аэробные и анаэробные бактерии [1]. Внутрибольничные же оИАИ обычно являются осложнениями предшествующих хирургических вмешательств, и их причиной часто становятся нозокомиальные патогены. В целом, внутрибольничные оИАИ связаны с более устойчивыми патогенными микроорганизмами, в том числе *P. aeruginosa*, различными энтеробактериями и грамположительными кокками [1].

Карбапенемы рекомендованы современными практическими руководствами в качестве одного из вариантов эмпирической антибактериальной терапии при оИАИ [1]. Меропенем и имипенем/циластатин считаются подходящими для пациентов с тяжелой оИАИ, а также при наличии иммуносупрессии, вызванной лекарственной терапией или сопутствующим забо-

леванием [1]. Тем не менее, по результатам рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования, в котором сравнивали эффективность ципрофлоксацина (в дозе 400 мг каждые 12 часов) в сочетании с метронидазолом (в дозе 500 мг каждые 6 часов) с эффективностью имипенема/циластатина (в дозе 500 мг каждые 6 часов) для лечения пациентов с оИАИ, не достигших излечения, относительно часто выявляли грамотрицательные патогены при культуральном исследовании (у 13/14 в группе имипенема против 4/11 в группе ципрофлоксацина/метронидазола) [3]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором сравнивали эффективность клинафлоксацина и имипенема/циластатина (для дополнительной терапии оИАИ), 14 из 18 пациентов (77,8%), инфицированных чувствительными штаммами, но не достигших клинического ответа на терапию имипенемом (в дозе 500 мг каждые 6 часов), были инфицированы грамотрицательными микроорганизмами [33]. Исследование, посвященное сравнению эффективности дорипенема и меропенема, показало, что оба препарата обладают высокой эффективностью против грамотрицательных бактерий, что, возможно, отражает их более высокую эффективность в отношении этих патогенов по сравнению с имипенемом [13]. Применять препарат эртапенем рекомендуется только при оИАИ легкой и средней степени тяжести из-за более ограниченного спектра его антибактериальной активности [9].

Дорипенем может применяться и у пациентов с тяжелой оИАИ. С ростом распространенности резистентности к антибиотикам среди ключевых возбудителей, вовлеченных

в патогенез оИАИ, карбапенемы могут представлять более надежный выбор для эмпирической терапии. В медицинских центрах США 99% энтеробактерий, изолированных в рамках программы MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection, 2005), были чувствительны к карбапенемам, в то время как чувствительность к пиперациллину/тазобактаму, цефалоспорином третьего поколения и азтреонам составила 90–92%, а к ципрофлоксацину и левофлоксацину – лишь ~85% [34]. Среди цефалоспоринов лишь чувствительность к цефепиму была сопоставима с таковой для карбапенемов.

Дорипенем показал последовательно хорошую клиническую эффективность в подгруппах пациентов независимо от возраста, пола, расы, исходного балла по шкале APACHE II и основного очага инфекции. В подгруппах, количество пациентов в которых (≥ 30) позволяло сравнивать их с другими подгруппами, клинические показатели эффективности лечения дорипенемом существенно не отличались от достигнутых при терапии меропенемом. Неясно, как влияют на

результаты региональные различия, наблюдаемые в этом исследовании, поскольку есть сообщения о том, что данные о возрасте пациентов и о том, какие именно органы инфицированы, могут влиять на результаты исследования.

В более ранних исследованиях имипенем/циластатин [6, 33] и эртапенем [4] диффузный перитонит, перфорация толстой кишки и высокий балл по шкале АРАСНЕ II были предикторами неэффективности терапии у пациентов с оИАИ. Тем не менее, сравнительное исследование дорипенема и меропенема показало, что терапия дорипенемом у таких пациентов эффективна. К сожалению, небольшая частота послеоперационных инфекций в обеих группах исследования не дает возможности сделать однозначный вывод об эффективности препаратов в этих подгруппах.

Результаты исследования согласуются с антибактериальным профилем дорипенема в отношении спектра современных клинических изолятов [11-13, 15], причем дорипенем более эффективен при лечении инфекций *E. coli* и *P. aeruginosa*, чем имипенем [12, 13].

Дорипенем и меропенем хорошо переносились пациентами с оИАИ. По сообщениям, прием карбапенемов (особенно имипенема в высоких дозах [18]) может вызывать судороги [25-27], однако в исследовании по сравнению эффективности дорипенема и меропенема проявлений судорог не было зарегистрировано. В экспериментальных моделях было показано, что судорожный потенциал дорипенема низок по сравнению с другими карбапенемами [19].

Заключение

Исследование показало, что лечение дорипенемом (в дозе 500 мг каждые 8 часов) было не менее клинически эффективным для пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями, чем терапия меропенемом (в дозе 1 г каждые 8 часов). Профиль безопасности дорипенема для данной популяции пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями существенно не отличался от профиля безопасности меропенема.

Литература

- Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J. et al., for the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 997-1005.
- Blot S., De Waele J.J. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs*. 2005; 65: 1611-1620.
- Solomkin J.S., Reinhart H.H., Dellinger E.P. et al., for the Intra-Abdominal Infection Study Group. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg*. 1996; 223: 303-315.
- Solomkin J.S., Yellin A.E., Rotstein O.D. et al., for the Protocol 017 Study Group. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections: Results of a double-blind, randomized, comparative phase III trial. *Ann Surg*. 2003; 237: 235-245.
- Luke D.R., Peterson J. Treatment of complicated intraabdominal infections: Comparison of the tolerability and safety of intravenous/oral trovafloxacin versus intravenous imipenem/cilastatin switching to oral amoxicillin/clavulanic acid. *Int J Clin Pract*. 1999; 53: 166-173.
- Barie P.S., Vogel S.B., Dellinger E.P. et al., for the Cefepime Intra-Abdominal Infection Study Group. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Arch Surg*. 1997; 132: 1294-1302.
- Weigelt J.A. Empiric treatment options in the management of complicated intra-abdominal infections. *Cleve Clin J Med*. 2007; 74 (Suppl 4): S29-S37.
- Tellado J.M., Wilson S.E. Empiric treatment of nosocomial intra-abdom-

- inal infections: A focus on the carbapenems. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005; 6: 329-343.
- Keating G.M., Perry C.M. Ertapenem: A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 2005; 65: 2151-2178.
- Doribax (Doripenem) [package insert]. Raritan, NJ: Ortho-McNeil; 2007.
- Fritsche T.R., Stilwell M.G., Jones R.N. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): A global surveillance report (2003). *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11: 974-984.
- Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48: 3136-3140.
- Jones R.N., Sader H.S., Fritsche T.R. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005; 52: 71-74.
- Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugates of Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with characterized beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48: 1313-1319.
- Jones R.N., Stilwell M.G., Sader H.S., Fritsche T.R. Uniformly enhanced activity of doripenem compared to other carbapenems (imipenem, meropenem) when testing *P. aeruginosa* isolates: Results from three continents. *Int J Infect Dis*. 2006; 10 (Suppl 1): S127-S128. Abstract.
- Sakyo S., Tomita H., Tanimoto K., et al. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: The high potency of a new carbapenem doripenem. *J Antibiot (Tokyo)*. 2006; 59: 220-228.
- Wexler H.M., Engel A.E., Glass D., Li C. In vitro activities of doripenem and comparator agents against 364 anaerobic clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49: 4413-4417.
- Norby S.R. Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. *Drug Saf*. 1996; 15: 87-90.
- Horiuchi M., Kimura M., Tokumura M. et al. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics. *Toxicology*. 2006; 222: 114-124.
- World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>. Accessed April 2, 2008.
- Guidance for Industry. E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. <http://www.fda.gov/cder/guidance/959fnl.pdf>. Accessed April 2, 2008.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Guideline on the Choice of the Non Inferiority Margin. London, United Kingdom; 2005.
- Cochran W.G. Some methods for strengthening the common 2 tests. *Biometrics*. 1954; 10: 417-451.
- Mantel N., Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959; 22: 719-748.
- Primaxin IV (imipenem and cilastatin for injection) [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc; 2005.
- Merrem IV (meropenem for injection) [package insert]. Wilmington, Del: AstraZeneca Pharmaceuticals; 2005.
- Invanz (ertapenem for injection) [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc; 2006.
- Kager L., Nord C.E. Imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections: A review of worldwide experience. *Rev Infect Dis*. 1985; 7 (Suppl 3): S518-S521.
- Winston D.J., McGrattan M.A., Busuttill R.W. Imipenem therapy of *Pseudomonas aeruginosa* and other serious bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984; 26: 673-677.
- Marier R.L. Role of imipenem/cilastatin in the treatment of soft tissue infections. *Am J Med*. 1985; 78: 140-144.
- Zajac B.A., Fisher M.A., Gibson G.A., MacGregor R.R. Safety and efficacy of high-dose treatment with imipenem/cilastatin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985; 27: 745-748.
- Bodey G.P., Elting L., Jones P. et al. Imipenem/cilastatin therapy of infections in cancer patients. *Cancer*. 1987; 60: 255-262.
- Solomkin J.S., Wilson S.E., Christou M.V. et al. Results of a clinical trial of clinafloxacin versus imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg*. 2001; 233: 79-87.
- Rhomberg P.R., Jones R.N. Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 57: 207-215.

Реферативный обзор подготовила Наталия Купко по материалам Lucasti C., Jasovich A., Umeh O. et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in aults with complicated intra-abdominal infection: A phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. Clinical Therapeutics. 2008; 30 (5): 868-883.



Глицирризиновая кислота в лечении заболеваний печени

Все чаще в современном мире приходится обращаться за помощью к природе, в том числе и к препаратам природного происхождения. Особенно актуально это в тех случаях, когда заболевание трудно поддается лечению, а эффективность обычных препаратов гораздо меньше, чем их токсическое влияние на организм. К таким клиническим ситуациям можно отнести нозологии, связанные с поражением печени. Многие препараты, защищающие печень от повреждения, так называемые гепатопротекторы, имеют природное происхождение. Но лишь немногие из них обладают еще и терапевтической эффективностью. Примером именно такого препарата природного происхождения, обладающего противовоспалительным действием, является глицирризиновая кислота (ГК).

В китайской традиционной медицине очень часто используется средство Gan Cao — высушенные корни солодки таких видов, как *Glycyrrhiza uralensis*, *G. inflata* или *G. glabra*. Впервые средство Gan Cao было описано еще в 200 г. до н. э. в книге «Shen Nong Ben Cao Jing» («Классический труд по траволечению»). В этом труде указывалось, что Gan Cao может использоваться в качестве антидота к токсическим веществам и обезболивающего средства, а также при лечении различных других заболеваний. Gan Cao может дополнять другие лекарства для уменьшения токсичности и повышения эффективности лечения. При традиционном использовании Gan Cao представляет собой отвар из высушенных корней и стеблей солодки. К лечебным свойствам Gan Cao относятся противоревматический, противоаллергический, противовирусный, дезинтоксикационный, противовоспалительный и противокарциногенный эффекты. Это средство широко используется при лечении острых и хронических поражений печени, вирусного гепатита,

гепатостеатоза, фиброза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, вирусного миокардита, псориаза, рака простаты и других заболеваний.

Химический состав Gan Cao включает сапонины (в основном ГК, 3,63-13,06%), флавоноиды (1,5%), кумарин, алкалоиды, ситостерол и аминокислоты. Хорошо изучены такие компоненты Gan Cao, как ГК (рис. 1) и глицирретовая кислота. На основе ГК в Китае и Японии были созданы гепатопротекторные препараты. В Украине единственным препаратом, в состав которого входит глицирризиновая кислота, является Фосфоглив. В процессе метаболизма в человеческом организме ГК может преобразовываться в глицирретовую кислоту. Фармакологические свойства последней такие же, как и у ГК. ГК, или глицирризин, является тритерпеновым гликозидом и состоит из одной молекулы 18β-глицирретовой кислоты и двух молекул глюкуроновой кислоты (18β-глицирретовая кислота-3-O-β-D-глюкуронопиранозил-(1→2)-β-D-глюкуронид). Глицирризин — основное действующее вещество Gan Cao, что было показано в экспериментальных и клинических исследованиях.

ГК существует в форме двух эпимеров: α-ГК и β-ГК. α-ГК образуется из β-ГК путем изомеризации. Следует отметить, что α- и β-изоформы отличаются только положением атома водорода в положении C18: соответственно являются транс- и цис-изомерами. Экспериментальные исследования показали, что после внутривенного введения концентрация α-ГК в печени и поджелудочной железе достоверно больше, чем концентрация β-ГК. В то же время концентрация α-ГК в других органах была такой же, как β-ГК, или ниже, и очень быстро уменьшалась. Это может указывать на то, что α-ГК обладает более выраженным протективным и противовоспалительным действием на печень, чем β-ГК.

В Китае и Японии ГК применяется уже более 20 лет в клинической практике при лечении пациентов с хроническими гепатитами. В клинических исследованиях также отмечена эффективность ГК при лечении других патологий.

ГК наиболее изучена в лечении заболеваний печени. ГК улучшает клиническое состояние пациента, уменьшает выраженность стеатоза и некроза гепатоцитов, подавляет воспаление и развитие фиброза, а также способствует регенерации клеток. Благоприятные эффекты ГК отмечены и при других заболеваниях. Так, ГК используется при лечении патологии легких, почек, кишечника и спинного мозга. В исследованиях доказана противоаллергическая, противовирусная и противовоспалительная активность ГК. ГК также

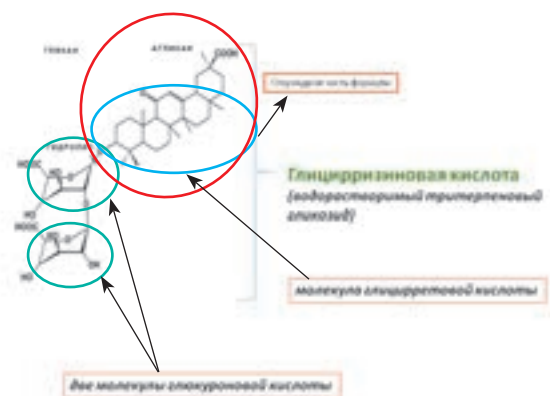


Рисунок 1. Химическая структура глицирризиновой кислоты ($C_{42}H_{61}O_{16}NH_4$)

способна подавлять повышение уровня глюкозы крови натошак и инсулина, снижает толерантность к глюкозе. Количество побочных реакций, наблюдаемых при применении ГК, невелико. Поэтому ГК является средством, заслуживающим внимания при рассмотрении стратегии лечения заболеваний печени.

Механизмы действия ГК

Ингибирование апоптоза и некроза гепатоцитов

ГК осуществляет свое противовоспалительное и противоапоптотическое действие путем супрессии TNF- α и каспазы-3. Фактор некроза опухолей α (TNF- α) — один из главных провоспалительных цитокинов, являющийся также ключевым медиатором в процессах апоптоза и некроза гепатоцитов, что было показано при изучении экспериментальной печеночной недостаточности. О роли этого цитокина в заболеваниях печени свидетельствуют также и клинические исследования. Так, например, концентрация TNF- α повышена у пациентов с хроническим гепатитом В и острым алкогольным гепатитом. Известно, что активация каспазы-3 является индикатором включения почти всех путей апоптоза. Таким образом, супрессивное воздействие ГК на TNF- α и каспазу-3 является одним из механизмов, объясняющих ее противовоспалительный и гепатопротективный эффект. ГК существенно подавляет высвобождение цитохрома С в цитоплазму. Противовоспалительная активность ГК может быть связана с ингибированием активности миелопероксидазы и транслокации ядерного фактора κ B (NF- κ B) в ядро. ГК также повышает экспрессию ядерного антигена клеточной пролиферации, и это может свидетельствовать о способности ГК благоприятно влиять на поражение печени. Известно, что протеин B1 группы белков с высокой подвижностью (high-mobility group protein B1, HMGB-1), продуцируемый купферовскими клетками, является звеном в механизмах развития поражений печени, спровоцированных ишемией. Показано, что ГК может угнетать выработку HMGB-1 и предотвращать повреждения печени вследствие ишемии. Кроме того, ГК обладает свойством связывать свободные радикалы, чем может объясняться ее защитное действие на печень. Например, в экспериментальных исследованиях ГК предотвращала окислительный стресс, вызванный ацетатом свинца, путем связывания этого элемента. ГК также уменьшает воспаление и прогрессирование фиброза печени, вызванные токсинами, в том числе и алкоголем. Это осуществлялось посредством ингибирования пролиферации CD4⁺ T-клеток в ответ на токсическое воздействие.

Противовоспалительное действие и регуляция иммунных реакций

В экспериментальных исследованиях установлено, что ГК подавляет выработку интерлейкина (IL-6) и TNF- α , индуцируемую липидом А липополисахаридов. ГК подавляет индуцированную липидом А активацию NF- κ B в макрофагах, культивированных из клеток костного мозга, и клетках Ba/F3, экспрессирующих толл-подобный рецептор 4 (TLR4) / белок миелоидной дифференциации 2 (MD-2), CD14. ГК

также подавляет митоген-активируемые протеиновые киназы, включая JNK, белок p38 и ERK в макрофагах из клеток костного мозга. Кроме того, ГК ингибирует активацию NF- κ B и продукцию IL-6, индуцируемую небактериальным лигандом TLR4. Под влиянием ГК формирование комплекса липополисахарид-TLR4/MD-2 ослабляется, что приводит к подавлению гомодимеризации TLR4. Таким образом, ГК модулирует образование комплекса TLR4/MD-2 на рецепторном уровне, приводя к супрессии сигнальных каскадов и выработки цитокинов, индуцированных липополисахаридом. Это свидетельствует о том, что ГК может ослаблять воспалительные реакции и модулировать врожденный иммунный ответ. Более того, ГК может предотвращать активацию сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 3 (STAT-3), снижать экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и селектина Р, уменьшать образование полимера АДФ-рибоза и нитротирозина, а также снижать инфильтрацию полиморфноядерными нейтрофилами. Есть предположения, что широкий спектр противовоспалительной активности ГК обусловлен взаимодействием с липидным бислоем и, в свою очередь, ослаблением рецептор-опосредованных сигналов. ГК ингибирует литический путь системы комплемента и может предотвращать повреждение ткани, вызванное мембраноатакующим комплексом. Таким образом, ГК может выступать мощным средством для подавления повреждения тканей, опосредуемого комплектом, при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. Посредством ингибирования продукции СС-хемокинового лиганда 2 периферическими мононуклеарами ГК может подавлять проявления противовоспалительного ответа, ассоциированного с синдромом системной воспалительной реакции. ГК также может угнетать противовоспалительные реакции, ассоциированные с оппортунистическими инфекциями, у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции в критическом состоянии.

Противовирусное действие

Антивирусное действие ГК заключается в основном в ингибировании вирусной репликации и регуляции иммунных реакций. ГК влияет на такие клеточные сигнальные пути, как протеинкиназа С и казеинкиназа II, а также на такие факторы транскрипции, как активирующий белок 1 и NF- κ B. Мощное противовоспалительное действие ГК обуславливает ее эффективность в лечении различных видов гепатита, например вирусного и неалкогольного гепатитов. Механизмом действия ГК при лечении вирусного гепатита С является дозозависимое ингибирование первичных непротессированных частиц вируса гепатита С, а также подавление экспрессии или функции основного ядерного белка; при этом ГК и интерферон оказывают синергическое воздействие. Кроме того, ГК влияет на выработку и выделение желчи. ГК повышает содержание глутатиона в печени, подавляя выделение глутатиона с желчью. Это осуществляется путем ингибирования MRP2 — эффлюксного переносчика в мембране гепатоцита, который переносит глутатион, LTC₄, билирубин, метотрексат, глюко-

ронины, сульфаты и другие органические анионы из гепатоцита в желчные каналы.

ГК способна усиливать некоторые иммунные функции, такие как продукция интерферона и активность натуральных киллеров, а также модулировать реакции роста лимфоцитов путем повышения выработки IL-2. В экспериментальных исследованиях на мышах показано, что введение ГК достоверно дозозависимо снижает в крови содержание IgE, IL-4, IL-5, IL-6, оксида азота, TNF- α и активность синтазы оксида азота. ГК также приводит к повышению уровня IgA, IgG, IgM, IL-2 и IL-12 в крови у мышей с аллергическим ринитом. ГК является мощным ингибитором клеток Gr-1+CD11b. Эти клетки ответственны за многие патологические процессы и, в частности, дисфункцию клеток Т после серьезной травмы или значительного хирургического вмешательства, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям. Угнетая функции этих клеток, ГК повышает содержание MBD-1 (белок группы дефензинов – пептидов, активных против многих микроорганизмов) и таким образом восстанавливает функции Т-клеток. У мышей с термическими повреждениями ГК регулирует ответ клеток Т, ассоциированный с ожогом, способствуя восстановлению выработки IL-12 и функционирования поврежденных клеток. ГК является также стимулятором поздней передачи сигнала лимфоцитам Т для выработки IL-2. Баланс между усиливающими и супрессирующими эффектами может зависеть от уровня стимуляции и клеточной стадии. Таким образом, это предопределяет количественные и качественные эффекты иммуномодулирующего воздействия ГК. При аллергическом рините ГК снижает в крови и слизистых оболочках носа активность антиоксидантных ферментов, выраженность перекисного окисления липидов, содержание глутатиона и IL-4 и усиливает продукцию интерферона γ , защищая таким образом слизистые оболочки от окислительного повреждения и улучшая активность иммунитета.

ГК может ингибировать репликацию некоторых вирусов, например вируса японского энцефалита 4 (семейство Flaviviridae), вируса, ассоциированного с синдромом атипичной пневмонии, вируса гриппа H5N1. Ингибирование репликации и вирус-индуцированной экспрессии генов, ответственных за развитие воспаления, заключается в подавлении выработки реактивных соединений кислорода, спровоцированной вирусом, и уменьшении активации NF- κ B, JNK и p38 – редокс-чувствительных сигналов, ответственных за репликацию.

Противоопухолевое действие

Введение ГК приводило к повышению содержания цитохромов P450 (CYP) в печени. Эти белки, которые находятся в основном в печени и кишечнике, ответственны за метаболизм ксенобиотиков, включая пищевые токсины, канцерогены, мутагены и лекарственные препараты. Таким образом, влияя на CYP, ГК снижает вероятность развития неопластического процесса. ГК также оказывает защитное действие при окислительном стрессе, индуцированном афлатокси-

ном. Протективный эффект обусловлен ее способностью ингибировать метаболическую активацию гепатотоксина – ключевого фактора в патогенезе химически индуцированного канцерогенеза. Наночастицы О-оксикарбоксиметила хитозана, модифицированные ГК с разной степенью замещения, могут эффективно доставлять паклитаксел в клетки гепатоцеллюлярной карциномы. Такие модифицированные частицы способствуют накоплению паклитаксела в опухолевой ткани печени и целевой доставке паклитаксела в клетки гепатокарциномы, что приводит к значительному усилению цитотоксичности *in vitro* и противоопухолевой эффективности *in vivo*. У мышей с диэтилнитрозамин-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномой ГК приводила к модуляции клеточной пролиферации и апоптозу, что может обуславливать подавление неопластического процесса. Таким образом, применение ГК может подавлять возникновение гепатоцеллюлярной карциномы.

Влияние на активность ферментов печени

В некоторых исследованиях показано повышение активности CYP3A под влиянием ГК. Поэтому при назначении ГК необходимо обращать внимание на другие лекарственные средства, катализируемые CYP3A (особенно с узким терапевтическим диапазоном, как, например, циклоспорин А), во избежание клинически значимых нежелательных последствий их взаимодействия. ГК может увеличивать время выведения из организма метотрексата и, соответственно, увеличивать выраженность его побочных эффектов. К побочным реакциям на метотрексат – препарат, используемый для химиотерапии при раковых заболеваниях, а также для лечения ревматоидного артрита и тяжелого псориаза, – относятся тошнота, рвота, диарея и гепатоксичность. Имеется одно сообщение о том, что комбинированное применение ГК и циклостазола приводит к псевдоальдостеронизму, поэтому сопутствующее использование этих лекарств не рекомендуется. Еще в одном исследовании сообщалось о случае гипокалиемического рабдомиолиза вследствие хронической интоксикации ГК. Пероральный прием ГК может усугублять гипокалиемию у пациентов с хроническим злоупотреблением слабительными средствами, поэтому при гипокалиемии ГК следует использовать с осторожностью.

Функции ГК и ее производных представлены в **таблице 1**.

Производные ГК

Глицирретовая кислота обладает многими биологическими эффектами, включая противовоспалительный, противовирусный, противоаллергический и ингибирующий пролиферацию опухолей. Она стимулирует глюкозо-индуцированную секрецию инсулина в изолированных панкреатических островках. Введение глицирретовой кислоты повышает уровень инсулина в плазме и снижает уровень ферментов глюконеогенеза в печени. Кроме того, глицирретовая кислота сдерживает пролиферацию клеток опухолей кожи и рака молочной железы, а также индуцирует апоптоз раковых клеток, механизм которого может

Таблица 1. Механизмы действия глицирризиновой кислоты и ее производных

Соединение	Механизм действия	Фармакологическая активность
Глицирризиновая кислота	- Регуляция экспрессии факторов, связанных с воспалением - Ингибирование репликации вирусной мРНК	- Противовоспалительная - Противовирусная - Ингибирование фиброза печени
Комбинированные таблетки, содержащие глицирризин	- Регуляция экспрессии факторов, связанных с воспалением - Благоприятное влияние на рост гепатоцитов - Ингибирование репликации вирусной мРНК	- Улучшение функции печени - Ослабление цитотоксических функций, реализуемых печеночными лимфоцитами - Ингибирование каскада реакций, приводящих к апоптозу
Глицирретовая кислота	- Регуляция экспрессии факторов, связанных с воспалением - Ингибирование репликации вирусов - Подавление экспрессии сенсibilизирующих факторов и фактора, ассоциированного с опухолью	- Противовоспалительная - Противовирусная - Противоаллергическая - Подавление пролиферации опухолевых клеток
18β-Глицирретовая кислота	- Регуляция экспрессии факторов, связанных с воспалением - Ингибирование репликации вирусной мРНК	- Противовирусная - Противовоспалительная
Глицирризинат диаммония	- Регуляция экспрессии факторов, связанных с воспалением - Регуляция окисления, связанного с ферментными реакциями	- Противовоспалительная - Улучшение устойчивости к окислению и защита клеточных мембран - Нейропротективный эффект
Глицирризинат калия	Регуляция экспрессии факторов, связанных с воспалением	Противовоспалительная

реализовываться через повышение уровня свободного Ca^{2+} в клетках. Глицирретовая кислота оказывает также противовоспалительный эффект, связанный с ингибированием полимераз, в частности ДНК-полимеразы λ , а также с подавлением образования $\text{TNF-}\alpha$ и активации $\text{NF-}\kappa\text{B}$.

18β-Глицирретовая кислота способна связывать HMGB-1 и препятствовать реализации его провоспалительных способностей, таким образом ингибируя зависимую от HMGB-1 активацию циклооксигеназы 2. Кроме того, 18β-глицирретовая кислота может влиять на реакции воспаления через ингибирование активации $\text{NF-}\kappa\text{B}$. Показана также антивирусная активность 18β-глицирретовой кислоты: она способна подавлять репликацию ротавирусов. Кроме того, это соединение может влиять на активность тирозина и меланогенез; устранять дисфункцию глутаматного транспорта, что реализуется, возможно, путем ингибирования протеинкиназы C.

Лекарственные препараты ГК

На фармацевтическом рынке Китая и Японии препараты ГК представлены уже много лет, и большинство из них имеет большое значение для клинической практики. Изоглицирризинат магния применяется в форме инъекций и является эффективной и безопасной терапией хронических заболеваний печени. Также этот препарат способен замедлять прогрессирование фиброза легких. Глицирризинат диаммония (капсулы с кишечнорастворимой оболочкой и инъекции) используют для лечения острого и хронического гепатита, ассоциированного с повышенной активностью аланинаминотрансферазы. Комбинированный препарат, содержащий ГК, глицин и гидрохлорид L-цистеина, применяется для терапии хронических заболеваний печени. Этот препарат способен улучшать функции

печени, обладает противовоспалительным, противоаллергическим, стероидоподобным, противокомплементарным и иммунорегулирующим эффектами.

В комбинации с матрином — алкалоидом, содержащемся в растениях рода софора — ГК может оказывать защитное действие на клетки печени, уменьшать гепатотоксичность и ингибировать фиброз печени, таким образом уменьшая выраженность этой патологии. Кроме того, упомянутая комбинация может оказывать положительный эффект при лечении нетяжелой апластической анемии. В Украине ГК представлена в комбинации с фосфатидилхолином.

Влияние препаратов ГК на заболевания печени

Как уже упоминалось выше, ГК имеет высокую эффективность и хороший профиль безопасности при лечении заболеваний печени. В таблице 2 приведены результаты некоторых клинических исследований по применению ГК и ее производных.

Другие фармакологические эффекты

ГК является эффективным средством в борьбе с гипергликемией и ассоциированными с ней осложнениями: гиперлипидемией, аномальной гистоархитектоникой разных органов и окислительным стрессом, включая гемоглобин-индуцированные железо-опосредованные реакции свободных радикалов. Влияние ГК на изменения, ассоциированные с диабетом, почти сравнимы с эффектом глибенкламида (стандартного средства для коррекции гипергликемии). Это свидетельствует о потенциальных возможностях этого растительного препарата в предотвращении осложнений диабета. ГК регулирует почечную функцию путем влияния на аквапорины (каналы клеточной мембраны, ответственные за транспорт

Таблица 2. Результаты клинических исследований по использованию ГК и ее производных

Диагноз, n (группа лечения/контроль)	Симптомы (показания к назначению лечения)	Доза и продолжительность курса	Позитивный контроль	Эффективность	Побочные реакции	Источник
Глицирризин						
Острый аутоиммунный гепатит, 31/14	Лихорадка, общее недомогание, утомляемость, тошнота, рвота и дискомфорт в правом верхнем квадранте живота	200 мг* + NaCl 100 мл, в/в, ежедневно, 4 недели	Глицирризин и кортикостероиды	Частота выздоровления была выше в группе ГК, чем в группе ГК + кортикостероиды ($p = 0,035$)	Нет	S. Yasui et al., 2011
Хронический гепатит С, 374/129	Признаки воспаления	200 мг, в/в, ежедневно, 52 недели	Плацебо	Доля пациентов со снижением активности АЛТ на $\geq 50\%$ была выше в группе, получающей ГК 5 раз в нед. (28,7%, $p < 0,0001$), и группе, получающей ГК 3 раза в нед. (29,0%, $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо (7,0%)	Нет	M. P. Manns et al., 2012
Хронический гепатит С, 69/13	Позитивные результаты тестов на РНК вируса гепатита С; повышение активности АЛТ не менее чем в 1,5 раза; фиброз или цирроз печени	200 мг + NaCl 100 мл, в/в, 3-6 раз в нед., 4 недели	Плацебо	У пациентов, получающих ГК 3 или 6 раз в нед., активность АЛТ к концу лечения снизилась соответственно на 26 и 47% (для обеих групп $p < 0,001$ по сравнению с плацебо)	Нет	T.G. van Rossum et al., 2001
Хронический гепатит С, с положительным тестом на РНК вируса, 453/109	Воспалительные проявления	200 мг + NaCl 100 мл, в/в, ежедневно 8 нед., затем 2-7 раз в нед. в течение 2-16 лет	Другой фитопрепарат	Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в течение ближайших 10 лет и 15 лет при приеме ГК (соответственно 7 и 12%) был ниже, чем при приеме другого растительного средства (12 и 25%)	Нет	Y. Arase et al., 1997
Гепатит С, резистентный к лечению интерфероном, 1249/796	Проявления хронического гепатита	200 мг + NaCl 100 мл, в/в, ежедневно, 0,1-14,5 года	Отсутствие лечения ГК	Общая частота карциногенеза в группе ГК и в группе без ГК составляла соответственно 13,3 и 26 в течение 5 лет; 21,5 и 35,5% в течение 10 лет ($p = 0,021$)	Повышение артериального давления, кожная сыпь без зуда	K. Ikeda et al., 2007
Глицирризинат диаммония						
Хронический гепатит, цирроз печени, 629/127	Усталость, гастроинтестинальные симптомы, дискомфорт в области печени	150 мг + 250 мл раствора для инъекций с 5-10% глюкозой, в/в, ежедневно, один месяц, 1-2 курса	Комбинированный препарат с глицирретатом аммония	На 17-й день терапии в группе лечения было 93,3% пациентов с нормализацией показателя АЛТ, а в группе сравнения – 73,3% ($p < 0,05$). На 10-й день в группе лечения было 86,7% больных с восстановлением показателя билирубина, а в группе сравнения – 40% ($p < 0,01$)	Головная боль, отек лица, повышение артериального давления	H.-F.Wang et al., 2004

β-Глицирретовая кислота

Хронический гепатит В, 80/40	Проявления хронического гепатита	80 мг + 250 мл раствора для инъекций с 10% глюкозой, в/в, ежедневно, 4 нед.; 100 мг перорально 3 раза в день, 12 недель	β-Глицирризиновая кислота	В группе лечения показатели общего билирубина, АЛТ, АСТ, гиалуроновой кислоты и коллагена типа IV снизились по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$)	Отек, повышение артериального давления, незначительное увеличение уровня калия в сыворотке	Y. Cao et al., 2002
------------------------------	----------------------------------	---	---------------------------	--	--	---------------------

Изоглицирризинат магния

Хронический гепатит В, 80/40	Усталость, гастроинтестинальные симптомы, дискомфорт в области печени	80 мг + 250 мл раствора для инъекций с 10% глюкозой, в/в, ежедневно, 4 недели**	Глицирризинат диамония	В группе лечения показатели общего билирубина, АЛТ и АСТ снизились по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$)	Головная боль, повышение артериального давления	Q.-T. Xu et al., 2007
Тяжелый хронический гепатит, 60/30	Усталость, гастроинтестинальные симптомы, дискомфорт в области печени, изменение цвета мочи	150 мг + 250 мл раствора для инъекций с 5-10% глюкозой, в/в, ежедневно, 4 недели	Препарат на основе продуктов синтеза гепатоцитов	В группе лечения показатели общего билирубина, протромбинового времени, АЛТ и АСТ снизились по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$)	Нет	X.-J. Shen et al., 2007
Повреждения печени, спровоцированные химиотерапией при раке, 56/28	Проявления поражения печени	150 мг + 250 мл раствора для инъекций с 5-10% глюкозой, в/в, ежедневно, 2 недели	Глицирризинат диамония	В группе лечения показатели общего билирубина, протромбинового времени, АЛТ и АСТ снизились по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$)	Нет	H.-C. Ni et al., 2009

* Терапия в комбинации с преднизолоном (20-60 мг).
АЛТ – аланинаминотрансфераза.

воды); у мышей с острой почечной недостаточностью на ранней стадии вследствие ишемии ГК ослабляла концентрационную способность почек и структурные повреждения почечных тканей. В качестве ингибитора реакций восстановления ГК уменьшает терапевтическую потерю метилпреднизолона, образующегося из метилпреднизолона-21-сульфата натрия, в толстой кишке, таким образом повышая терапевтический потенциал пролекарства при лечении воспалительного заболевания кишечника. Выявлен также защитный эффект ГК при повреждениях вследствие ультрафиолетового излучения. Поэтому ГК может быть потенциальным компонентом в составе препаратов для местного применения, употребляемых с целью предотвращения рака кожи. ГК существенно ослабляет выраженность симптомов бронхиальной астмы, ингибирует воспаление в легких и купирует острое повреждение легких. Помимо этого, ГК может прямо влиять на работоспособность сердца и играет роль в защите миокарда и венечных сосудов при сердечно-сосудистых заболеваниях. ГК способна предотвращать повреждение тканей мозга, а также может рассматриваться в качестве потенциального средства при нейродегенеративных патологиях, ассоциированных с когнитивным дефицитом и воспалением (болезнь Альцгеймера). ГК может быть полезным средством и в офтальмологии, поскольку она снижает глазную гипертензию. Также показано, что ГК улучшает устойчивость к инфекции *C. albicans* путем

супрессии выработки цитокинов Т-хелперами 2 типа. ГК подавляет образование альтернативно активированных макрофагов (макрофаги М2-типа, М2М), стимулированное нейтрофилами. Регуляция нейтрофилов, ассоциированных с образованием М2М, может быть новой терапевтической стратегией при лечении некоторых тяжелых инфекций с образованием М2М.

Выводы

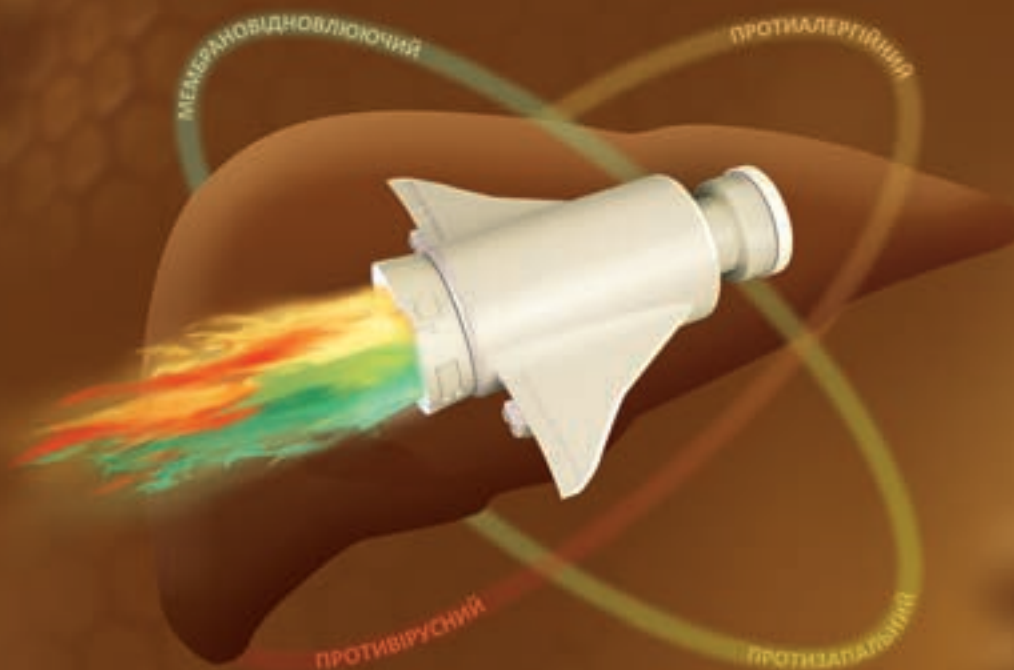
Глицирризиновая кислота является одним из основных химических компонентов солодки – растения, играющего важную роль в традиционной медицине на протяжении почти 2000 лет. Во многих странах проводятся дальнейшие клинические исследования терапевтических возможностей ГК в качестве монотерапии и в комбинации с другими веществами. Тем не менее, в этом обзоре приведено немало данных, раскрывающих механизмы действия глицирризиновой кислоты *in vitro* и *in vivo*, а также показывающих эффективность в клинической практике препаратов, содержащих глицирризиновую кислоту. Имеющиеся на сегодня данные доказывают, что глицирризиновая кислота может модулировать различные патогенетические пути при заболеваниях печени. Это все свидетельствует о большом потенциале глицирризиновой кислоты при лечении поражений печени.

Реферативный обзор подготовлен по материалам: Li J.Y., Cao H.Y., Liu P., Cheng G.H., Sun M.Y. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review. *Biomed Res Int.* 2014; id 872139



Перший НАНОгепатопротектор ФОСФОГЛІВ

есенціальні фосфоліпіди /
гліциризинова кислота



КВАДРОефект
ідеальної стиковки



Фосфоглів® (PHOSPHOGLIV®) ОАТ «Фармстандарт» А05В А50 Склад та форма випуску. Капсули № 50.** Фосфатидилхолін: 65 мг. Тринатрієва сіль гліциризинової кислоти: 35 мг. **Ліофілізат для приготування розчину для в/в введення 2,5 г № 5.** Фосфатидилхолін: 500 мг. Тринатрієва сіль гліциризинової кислоти: 200 мг. **Покази.** Вірусний гепатит (гострий та хронічний), стеатогепатоз, стеатогепатит, токсичне враження печінки, цироз печінки, інтоксикації, псоріаз, нейродерміт, екзема. **Протипокази.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності й годування груддю, діти в віці до 12 років. **Побічні ефекти.** Можливі прояви шкірного висипу, зникають після відміни препарату. При недотриманні техніки в/в введення й попаданні розчину в підшкірну жирову клітковину в місці введення можлива

гіперемія, набряк и біль. **Використання. Капсули,** вживають всередину в дорослих та дітей в віці старше 12 років під час їжі, по 1-2 капсули 3-4 рази на добу. Курс лікування при гострих захворюваннях складає 30 днів, при хронічних враженнях печінки – не менше 6 міс. **Ліофілізат для приготування розчину для в/в введення.** Використовують у дорослих та дітей в віці старше 12 років в/в, попередньо розчинивши порошок в 10 мл води для ін'єкцій. Вводять повільно, по 10 мл 2 рази на добу вранці та ввечері протягом 10 днів з наступним переходом на вживання пероральної форми препарату в формі капсул. Курс лікування може бути продовженим. Р.С. № UA/10768/01/01 від 23.06.2010 до 23.06.2015. Р.С. № UA/10259/01/01 від 18.11.2009 до 18.11.2014.



VI Міжнародний Медичний Форум. Підсумки

З 15 по 17 квітня 2015 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» проходив VI Міжнародний Медичний Форум «Інновації в медицині – здоров'я нації» – головна подія галузі охорони здоров'я України, суспільно важлива платформа для спеціалістів, яка об'єднала потужну науково-практичну програму і насичену експозиційну частину та створила міжнародний базис для обміну досвідом та підвищення кваліфікації для понад 9000 фахівців охорони здоров'я.



У цьому році, незважаючи на складні часи, Форум відбувся з великим успіхом і не втратив своїх лідерських позицій за кількістю та географією учасників та відвідувачів-спеціалістів, насиченістю науково-практичної та ділової програм, кількістю професійних організаторів та співорганізаторів. Відзначився захід новими напрямками діяльності та результативністю.

Організатори: **Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Компанія LMT.**

Форум пройшов **за підтримки** Президента України та під патронатом Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я. **Офіційну підтримку** заходу надали Кабінет Міністрів України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна служба України з лікарських засобів, Київська міська державна адміністрація.

Сприяли проведенню заходу 140 медичних асоціацій, громадських об'єднань, соціальних фондів, 15 вищих медичних навчальних закладів, 2 медичні академії післядипломної освіти, 130 спеціалізованих видань України, СНД та зарубіжжя, 350 спеціалізованих Інтернет-ресурсів.

Цього року захід традиційно консолідував **IV Міжнародний Медичний Конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»**, Міжнародну виставку охорони здоров'я **MEDICAEXPO**, Міжнародну фармацевтичну виставку **PHARMAEXPO**. Паралельно відбулася **IV Міжнародна виставка медичного туризму, SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo**.

Вітаючи учасників Форуму на церемонії відкриття, Голова Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я **Ольга Богомолець** зауважила, що «Форум свідчить не тільки про те, що українська медицина розвивається, а й те, що ми сьогодні є тим ядром, навколо якого мають відбуватися реформи в охороні здоров'я. Форум має стати місцем, куди в наступні роки зможуть приїздити головні лікарі районних і обласних лікарень, фахівці галузі, щоб ознайомитися зі світовими новинками».

Свою чергою віце-президент Національної академії медичних наук України **Віталій Цимбалюк** привітав присутніх від імені академії та підкреслив: «Академія від самого початку заснування Форуму працювала над його створенням та є одним із організаторів, тому що здоров'я нації – надзвичайно важливе питання. Ми завжди проводимо науково-практичні конференції, де знайомимо всіх з науковими здобутками, новинками, які були розроблені в академії».

На переконання ректора Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика **Юрія Вороненка** *«Присутність на нашому Форумі такої значної кількості людей, причетних до охорони здоров'я, переконливо свідчить, що сьогодення і майбутнє охорони здоров'я неможливе без медичної науки і освіти. Сьогоднішній захід – конструктивний крок до змін в системі охорони здоров'я».*



Імпульс для впровадження новітніх науково-практичних розробок у галузь

Фахівці галузі охорони здоров'я з понад **100 медичних спеціалізацій** підвищили рівень кваліфікації, обмінялися досвідом, представили власні дослідження, перейняли останні методи та методики у діагностиці та лікуванні захворювань, долучившись до роботи **IV Міжнародного Медичного Конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»** (*«Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводимуться у 2015 році», розділ «Конгреси» №3, с. 8, затверджений МОЗ та НАМН України*).

Серед співорганізаторів: **80** провідних вітчизняних і закордонних медичних та фармацевтичних науково-дослідних осередків: **32** установи НАМН України, **13** кафедр НМАПО ім. П.Л. Шупика, **3** профільні установи МОЗ України, а також українські та зарубіжні асоціації, провідні професійні установи Міноборони України, Мінсоцполітики, вищі навчальні заклади, заклади післядипломної освіти. Спікерами стали **763 видатних вітчизняних та міжнародних фахівців галузі охорони здоров'я**.

У програму Конгресу увійшли **62** науково-практичних заходів (симпозіуми, конференції, семінари, круглі столи), **45** майстер-класів, **668** науково-практичних доповідей та лекцій, **10** практичних шкіл. У рамках заходів були представлені актуальні дослідження у лабораторній медицині, медичній радіології, онкології, медичні невідкладні станів, терапії (офтальмології, гастроентерології, кардіології і кардіохірургії, урології, гематології і трансфузіології, неврології), фізіотерапії та реабілітації, хірургії та нейрохірургії, педіатрії, акушерстві та гінекології, епідеміології, клінічній фармакології, загальній фармації та десятках інших напрямків медицини.

Новоспечені **Школа головного лікаря та Спеціальна програма «Дні приватної медицини»** зібрали повні зали керівників та менеджерів медичних закладів, головних лікарів та їх заступників у рамках низки заходів, присвячених тенденціям приватного сектору медицини, актуальним питан-





ням впровадження загально-обов'язкового страхування, останнім законодавчим ініціативам, проблематиці взаємодії зі страховими компаніями, системі управління якістю в закладах охорони здоров'я тощо.

Відбулися вже такі традиційні науково-практичні заходи, як **Українська лабораторна школа, Українська кардіологічна школа ім. М.Д. Стражеска, Школа ультразвукової та функціональної діагностики, Школа реабілітаційної медицини, Школа екстреної медичної допомоги, Українська школа медсестринства.**

В перший раз на платформі Конгресу спеціалісти мали змогу відвідати **Терапевтичну школу, семінар «Актуальні питання офтальмології» та майстер-класи з урології.**

Події на сході України неминуче вплинули на вітчизняну медицину і визначили пріоритетний напрямок роботи Конгресу. Вперше в Україні, на базі Конгресу, під час **Спеціальної програми «Військова медицина»** видатні фахівці галузі охорони здоров'я провели науково-практичні заходи, майстер-класи, з метою навчання та підвищення кваліфікації спеціалістів, які займаються наданням першої медичної допомоги в умовах бойових дій, лікуванням уражень, отриманих під час бойових дій, а також медико-соціальною реабілітацією військових.



22 установи НАМН України представили результати наукових і прикладних досліджень, які будуть впроваджуватися у методичну практику фахівців та допоможуть врятувати життя учасників АТО та постраждалого населення.

Значний інтерес викликали майстер-класи з тактичної медицини ТССС. Лекції, тренінги, відпрацювання окремих елементів надання допомоги пораненим в умовах бойових дій на відкритому просторі відвідали військові лікарі, волонтери, спеціалісти МОЗ України, МВС України, СБУ, ДСНС України та інших установ.

В цілому, у ході численних науково-практичних заходів, засідань позаштатних спеціалістів МОЗ України, головних лікарів та їх заступників, про-

фільних асоціацій та семінарів-нарад опорних кафедр НМАПО ім. П.Л. Шупика були розглянуті проблемні питання медицини та шляхи їх вирішення, окреслені стратегічні завдання розвитку галузі охорони здоров'я. Результати роботи Конгресу знайдуть практичне втілення та сприятимуть впровадженню інноваційних наукових розробок у медичну практику.

Новітні технології для медицини

Науково-практичні заходи відповідали тематиці найбільших в Україні виставок – **Міжнародній виставці охорони здоров'я MEDICAEXPO та Міжнародній фармацевтичній виставці PHARMAEXPO.**

Експозиційна частина була представлена високоякісним медичним обладнанням, повним спектром медичного інструментарію, товарів медичного призначення для медичних центрів та діагностичних лабораторій. Відвідувачі побачили техніку

в дії, ознайомилися з останніми лікарськими препаратами, обрали кращі пропозиції.

На стендах компаній в режимі нон-стоп проходили консультації, майстер-класи. Захід дав змогу підвищити впізнаваність бренду, вивести свої товари і послуги на вітчизняний ринок, зміцнити імідж та отримати нові ділові контакти, привернути увагу цільової аудиторії, покупців та інвесторів.

У експозиції взяли участь **300 учасників. Географія учасників та торгових марок:** Австрія, Болгарія, Чехія, Китай, Франція, Німеччина, Великобританія, Угорщина, Індія, Ізраїль, Іспанія, Італія, Японія, Литва, Малайзія, Польща, Росія, Словаччина, Словенія, Південна Корея, Швеція, Туреччина, США, Україна, Румунія, Канада, Молдова, Нідерланди, Аргентина, Данія, Швейцарія.

Генеральний партнер: **Toshiba Corporation**. Серед партнерів-учасників: **AMED, ELEKTA, Esaote, HEACO, ICF Україна, Mindray, RH, АВАНТИС, АЛТ Україна Лтд, БТЛ-Україна, Вектор-Бест-Україна, Віола Медтехніка, Експерт, ЕМСІ-МЕД, Мед Ексім, МЕДІО, Поліпромсинтез, Протек Солюшнз Україна, УКР ДІАГНОСТИКА, УМТ+, ХІМЛАБОРРЕАКТИВ.**

Серед постійних експонентів: **BCM Україна, Bio-rad, DX-Комплекси, ABIS-МЕД, АФС Медичинтехнік, БІОМЕД, Біо Тест Мед, Волсмайт, Діагностичні системи, Здровет, ЗРО «Квант», ЕКСІМКАРГО-ТРЕЙД, ЕРБА ЛАХЕМА, Інвасервіс, ІНДАР, Інтермедіка, КВО «МЕДАПАРАТУРА», Лабікс, ЛЕДУМ, Медгарант, Медігран, МЕДІКОМ-Україна, Медилайн, МЕДІТОРГ ГРУП, МК «КАРДІО», Медковісс, МЕДРАМ, Медтек, Медтехснаб, Модем 1, НВЛ «Гранум», НВП «ВІЛАН», НВП «ХіМеК», НВФ «Альціона», НВФ «Сіместа ВААЛ», ОНІКО, ОСД Східна Європа, Профімед – Сервіс, Реагент, Рамінтек, Рош Україна, Сканер, СПІКАРД, Такеда Україна, Телеоптик, ТехМедКонтракт, Українська Академія Біологічної Медицини/Неел, УТБ РЕСУРС, ФАРМАСКО, Хеалскеа, Фогт Медікал Фертріб Гмбх, Хелсі Стайл та багато інших.**

Новими учасниками Форуму стали: **Вінмедікал, ЛЕКХІМ, Меркатор Медікаль, Медісторе, Оскар-Медікал, СК «ПРОВІДНА», Цептер Україна, ЮТАС та інші.**

Благодійність на Форумі

Компанія LMT як один із організаторів Форуму та учасник ГО «Всеукраїнський волонтерський рух» допомагає людям, які постраждали внаслідок сьогоденної ситуації на сході України, зокрема, дітям-сиротам, людям літнього віку, переселенцям, учасникам АТО та інвалідам, сім'ям загиблих. У цьому році організатори виділили людям, які потребують реабілітації, путівки до провідних українських санаторно-курортних комплексів. Від імені Оргкомітету Форуму та Компанії ICF Україна дефібрилятор на потреби військових та постраждалих внаслідок АТО передано БФ «АСАП ЕМС ХОТТАБИЧ».



Медичний туризм стирає кордони для пацієнтів з усього світу

Відносно новий перспективний напрямок в Україні – медичний туризм продовжує розвиватися відповідно до сьогоднішніх реалій. До потоку українських пацієнтів додалися постраждалі внаслідок ведення АТО на сході України. Іноземців ваблять природні, лікувальні та оздоровчі можливості України, географічне положення та відсутність візового бар'єру. Така думка об'єднала учасників єдиної в Україні виставки, орієнтованої на практику надання високоякісних медичних та оздоровчих послуг на території України та за її межами – **IV Міжнародної виставки медичного туризму, SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo.**



Виставка проходила паралельно з Міжнародним Медичним Форумом та збирала операторів ринку медичного туризму, професійні агентства та асоціації, туристичні компанії, представників профільних органів влади, менеджерів охорони здоров'я, лікарів-фахівців. Подія сприяла встановленню ділових контактів, обміну досвідом із зарубіжними колегами, налагодженню двосторонньої співпраці.

Серед **75 учасників** експозиції: провідні міжнародні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні заклади, SPA&Wellness курорти **України, Польщі, Угорщини, Болгарії, Ізраїлю, Словаччини, Словенії, Туреччини, Південної Кореї, Малайзії, США, Румунії.**

Також під час виставки проходили **семінари та тренінги** для початківців і професіоналів медичного туризму, присвячені програмам стажування лікарів, ефективним моделям побудови бізнесу, секретам залучення пацієнтів, порадам для роботи з міжнародними клініками та компаніями, які розвивають напрямки медичного туризму.

Організатор Healthcare Travel Expo – Компанія LMT. Виставка відбулася **за підтримки** Комітету Верховної Ради України з питань сім'ї, молодіжної політики, спорту та туризму, МОЗ України, Державного Агентства України з туризму та курортів, НАМН України. **За сприяння** – Інформаційного бюро «Угорський туризм», Польської Туристичної Організації, Представництва Czech Tourism в Україні, Посольства Малайзії в Україні, Торгового відділу Посольства Австрії – ADVANTAGE AUSTRIA, Торгово-промислової палати Куби, Посольства Словацької Республіки в Україні, Американської торгівельної палати в Україні, Асоціації лікарів медичного туризму, Громадської Спільноти «Українсько-Словенська спілка підприємців», Румунської асоціації медичного туризму. **Міжнародні партнери:** Turkel Fair Organization Inc., Atlas

5169 м² експозиційної частини

300 учасників IMF та **75** учасників НТЕХРО

Географія експонентів та ТМ: Австрія, Болгарія, Чехія, Китай, Франція, Німеччина, Великобританія, Угорщина, Індія, Ізраїль, Іспанія, Італія, Японія, Литва, Малайзія, Польща, Росія, Словаччина, Словенія, Південна Корея, Швеція, Туреччина, США, Україна, Румунія, Канада, Молдова, Нідерланди, Аргентина, Данія, Швейцарія

9248 спеціалістів-відвідувачів із понад 30 країн: Австрія, Азербайджан, Англія, Білорусь, Грузія, Данія, Естонія, Ізраїль, Індія, Іспанія, Казахстан, Китай, Литва, Лівія, Македонія, Марокко, Німеччина, Польща, США, Таджикистан, Туреччина, Узбекистан, Чехія та інші.

80 організаторів та співорганізаторів

62 науково-практичних заходів

45 майстер-класів

668 науково-практичних доповідей та лекцій

10 практичних шкіл

Business Service Ltd, Intersana. **Спеціалізований партнер:** MEDWIO.

Цифри та факти:

До зустрічі на VII Міжнародному Медичному Форумі «Інновації в медицині – здоров'я нації»

19-21 квітня 2016 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (Україна, м. Київ, вул. Салютна, 2-Б)!

www.medforum.in.ua

www.htexpo.com.ua

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги

Алкогольний гепатит

Вступ

Цей уніфікований клінічний протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови «Алкогольна хвороба печінки», що базується на доказах і в якій наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам з алкогольним гепатитом. Положення уніфікованого клінічного протоколу спрямовані на створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із АГ та охоплюють усі етапи. Заходи з профілактики, ранньої (своєчасної) діагностики та лікування даного захворювання дають змогу суттєво поліпшити якість надання медичних послуг та зменшити витрати на медичну допомогу.

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз: алкогольний гепатит

1.2. Шифр згідно з МКХ-10: K70.1

1.3. Потенційні користувачі: лікарі загальної практики — сімейні лікарі, лікарі терапевти дільничні, лікарі гастроентерологи.

1.4. Мета протоколу: організація надання первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам від 18 років з алкогольним гепатитом.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Алкогольний гепатит (АГ) входить до структури «Алкогольна хвороба печінки» (АХП) та включає широкий спектр нозологій від неускладненого стеатозу до цирозу печінки, що викликані систематичним вживанням алкогольних напоїв.

Зловживання алкоголем є важливою медико-соціальною проблемою в усьому світі, особливо у США, в країнах Європи, зокрема і в Україні. Згідно зі статистичними даними, 4,65% американців відповідають критеріям зловживання алкоголем, а 3,81% — критеріям алкогольної залежності. Серед населення США у 2003 році 44% усіх летальних випадків від захворювань печінки були пов'язані із зловживанням алкоголем. Рівень захворюваності та смертності від АХП у популяції залежить від показника споживання алкоголю на одну особу. Щоденне вживання алкоголю у дозі більше 60 г на добу призводить до формування стеатозу печінки, який у 5-15% випадків прогресує у фіброз та цироз печінки. У 10-35% пацієнтів госпіталізованих з приводу алкоголізму діагностують АГ, який характеризується широким спектром морфологічних змін у тканинах печінки та, відповідно, варіацією ступеня тяжкості від середнього до тяжкого, значно погіршуючи короткостроковий прогноз захворювання.

Достовірних даних щодо поширеності АГ в Україні немає.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Діагноз «Алкогольна хвороба печінки» (АХП) рекомендується для визначення гетерогенних порушень структури та функції печінки, що розвинулися внаслідок тривалого систематичного вживання алкоголю. Спектр нозологій об'єднаних під назвою «Алкогольна хвороба печінки» включає: алкогольний гепатит, стеатоз, фіброз та цироз печінки. Діагноз АХП, в тому числі і АГ, має ґрунтуватися на комбінації характерних ознак, а саме на оцінці скарг хворого, анамнестичних даних щодо зловживання алкоголем, клінічних та лабораторних проявів захворювання печінки. Враховуючи складність виявлення алкогольної причини захворювання та неспецифічність клінічної симптоматики та лабораторних проявів АГ, лікарям доцільно підтверджувати алкогольний генез ураження печінки шляхом проведення анкетування пацієнта та членів його сім'ї.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА			
3.1 ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЩО НАДАЮТЬ ПЕРВИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ			
Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії лікаря	
1. Первинна профілактика 1.1. Підтримка здорового способу життя, не зловживання алкоголем. 1.2. Повноцінне, збалансоване харчування. 1.3. Заняття спортом та дотримання раціонального режиму праці та відпочинку	Є докази щодо виникнення АГ внаслідок систематичного, тривалого вживання алкоголю. Стандартна порція, прийнята як «безпечний» еквівалент, становить 8 г етанолу. Пацієнтам хоча б з одним епізодом АГ рекомендована повна відмова від вживання алкоголю	Обов'язкові: Надання рекомендацій щодо уникання впливу факторів ризику розвитку АГ, що пов'язані зі способом життя та зловживанням алкоголем	
2. Діагностика			
Діагностичні заходи спрямовуються на встановлення алкогольного генезу ураження печінки, диференційної діагностики щодо гепатитів неалкогольної етіології, пухлин та метастазів у печінку. Обов'язковим є визначення функціонального стану печінки за показниками біохімічного аналізу крові	Доведено, що у діагностиці АГ має значення ретельно зібраний анамнез, який дає змогу встановити факт зловживання алкоголем. З діагностичною метою застосовуються скринінгові тести	Обов'язкові: 2.1. Збір анамнезу , при цьому оцінити: 2.1.1. тривалість зловживання алкоголем; 2.1.2. результати діагностичних тестів SAGE, AUDIT; 2.1.3. симптоми та фактори, що свідчать про розвиток гепатиту іншої етіології (вірусної, токсичної, аутоімунної, медикаментозної). 2.2. Фізикальне обстеження: (див. розділ 4.2.). 2.3. Лабораторні методи обстеження: 2.3.1. загальний аналіз крові з формулою); 2.3.2. біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ та їхнього співвідношення, ГГТП, ЛФ, білірубін та його фракції, ЛДГ, загальний білок, альбумін, гамма-глобуліни, креатинін). 2.4. Інструментальні методи обстеження: 2.4.1. УЗД печінки та органів черевної порожнини; 2.4.2 ЕКГ; 2.5. Консультації: 2.5.1. гастроентеролог. 2.6. При необхідності консультації: 2.6.1. інфекціоніст (при позитивних маркерах вірусних гепатитів); 2.6.2. невропатолог (при ознаках енцефалопатії, полінейропатії); 2.6.3. нарколог (для надання допомоги щодо відмови від алкоголю)	
3. Лікування			
Лікування АГ та його ускладнень проводиться лікарем-гастроентерологом, водночас лікар загальної практики – сімейний лікар/ терапевт дільничний може призначати заходи з корекції способу життя, дотримання режиму харчування, праці та відпочинку, призначати симптоматичне лікування	Доведено, що повна відмова від прийому алкоголю є найбільш вагомою складовою успіху терапевтичного втручання при АГ, що дає змогу знизити темпи ураження печінки, поліпшити прогноз та мінімізувати ускладнення у пацієнтів. Обов'язковою умовою лікування пацієнтів з АГ є дотримання висококалорійної дієти з пропорцією білка 1,2-1,5 г/кг	Обов'язкові: 3.1. Призначити корекцію способу життя, зокрема режиму та калорійності харчування із дотриманням достатнього вмісту білків, вітамінів та мікроелементів. 3.2. Надати рекомендації щодо відмови від вживання алкоголю та скерувати на консультацію до нарколога. 3.3. Забезпечити медикаментозну корекцію супутніх захворювань	

4. Подальше спостереження / диспансеризація		
Пацієнти з АГ потребують подальшого спостереження у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/ділничного терапевта, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом плану лікування та рекомендацій спеціалістів. При необхідності призначає симптоматичне лікування	Доведено, що АГ, особливо при тяжкому перебігу, є фактором ризику госпітальної летальності. Продовження вживання алкоголю призводить до розвитку алкогольного стеатогепатиту (АСГ), надалі до хронічного гепатиту (жирова дистрофія з некрозами гепатоцитів, мезенхімальною реакцією), а за умови подальшого прогресування – цирозу печінки (незворотний процес у печінці із системними проявами алкоголізму: енцефалопатією, кардіоміопатією тощо)	Обов'язкові: 4.1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану лікування та диспансеризації. 4.2. Проведення диспансеризації пацієнта 1 раз на 6 місяців з метою контролю за дотриманням абстиненції, фізикального та лабораторного обстеження для виявлення клінічних та лабораторних ознак прогресування АГ. 4.3. Скерування до гастроентеролога при погіршенні стану та виникненні ускладнень. 4.4. Надання рекомендацій щодо здорового способу життя, необхідності абстиненції, режиму харчування та фізичних навантажень. Бажати: Оцінка стосовно скерування на санаторно-курортне лікування, після нормалізації функціонального стану печінки за показниками біохімічного аналізу крові та відсутності протипоказань
3.2. ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЩО НАДАЮТЬ ВТОРИННУ (СПЕЦІАЛІЗОВАНУ) МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ		
Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії лікаря
1. Профілактика		
Обов'язковою умовою попередження рецидиву або переходу АГ у хронічну форму є повна відмова від вживання алкоголю пацієнтів, у яких був хоча б один епізод АГ. Здоровий спосіб життя та повноцінне харчування є важливими доповненнями до абстиненції	Є беззаперечні докази стосовно прогресування хвороби при подальшому вживанні алкоголю навіть у незначних кількостях. Крім того, білково-калорійна незбалансованість раціону є фактором несприятливого прогнозу при АГ	Обов'язкові: 1.1. Призначити корекцію факторів ризику розвитку АГ, що пов'язані зі способом життя та зловживанням алкоголем. 1.2. Надавати рекомендації щодо здорового способу життя. 1.3. Рекомендувати пацієнтам із діагностованим АГ повну відмову від вживання алкоголю. 1.4. Надавати рекомендації щодо харчування пацієнтів із АГ (воно має бути повноцінним, підвищеної калорійності та збалансованим стосовно білків, вітамінів і мікроелементів)
2. Госпіталізація		
Госпіталізація здійснюється при: 2.1. алкогольному гепатиті помірної або високої активності; 2.2. неефективності амбулаторного лікування; 2.3. ускладненнях АГ (цироз печінки, портальна гіпертензія, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу)	Госпіталізація пацієнтів з АГ у стаціонар здійснюється при тяжкому протіканні АГ, що потребує призначення кортикостероїдів, гепатопротекторів та проведення адекватної дезінтоксикаційної терапії та парентерального харчування в умовах стаціонару	Обов'язкові: При плановій госпіталізації заповнюється відповідна медична документація: - направлення на госпіталізацію

3. Діагностика	Діагностичні заходи спрямовуються на: підтвердження алкогольного генезу ураження печінки, диференційної діагностики щодо гепатитів неалкогольної етіології (неалкогольний стеатогепатит, вірусний, токсичний, медикаментозний, аутоімунний гепатит), пухлин та метастазів печінки Для підтвердження діагнозу може бути проведена біопсія печінки, (враховуючи наявність типових гістологічних ознак алкогольного ураження печінки). Біопсія печінки виконується з урахуванням відсутності коагулопатії та передбачуваних факторів ризику розвитку ускладнень Обов'язкові: 3.1. Збір анамнезу, при цьому оцінити: 3.1.1. Тривалість зловживання алкоголем; 3.1.2. Результати скринінгових тестів CAGE, AUDIT; 3.1.3. Скарги (див. IV розділ); 3.1.4. Диференційна діагностика (див. IV розділ). 3.2. Фізикальне обстеження. (Див. підрозділ 4.2 розділу IV). 3.3. Лабораторні методи обстеження: (підрозділ 4.3.1) 3.3.1. Загальний аналіз крові; 3.3.2. Біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, білірубін та його фракції, ЛДГ, загальний білок, альбумін, гаммаглобулін, креатинін); 3.3.3. Коагулограма (фібриноген, ротромбіновий індекс, час МНО). За необхідності: 3.3.4. Маркери вірусних гепатитів (HbsAg, анти-HCV); 3.3.5. Маркери аутоімунних гепатитів: антитілохондральні антитіла (AMA), антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до гладких м'язів (SMA), антитіла до мікросом печінки та нирок (LKM1, LKM2), антитіла до розчинного печінкового антигену (SLA); 3.3.6. Кров на ВІЛ; 3.3.7. Кров на α-фетопротеїн. 4. Інструментальні методи обстеження: 4.1. ЕКГ; 4.2. УЗД печінки, органів черевної порожнини. За необхідності 4.3. МРТ органів черевної порожнини; 4.4. Біопсія печінки; 4.5. ФГДС (виключення варикозно розширених вен стравоходу); 4.6. Ректороманоскопія (виключення розширення гемороїдальних вен). 5. Направити на консультацію, за необхідності, до: 5.1. інфекціоніста; 5.2. невропатолога; 5.3. проктолога; 5.4. онколога; 5.5. кардіолога. (розд. IV, підрозділ 4.5; 4.6)	4. Лікування При лікуванні пацієнтів з АГ необхідним є оптимальне поєднання медикаментозних та немедикаментозних засобів. Лікування АГ здійснюється амбулаторно та стаціонарно залежно від ступеня тяжкості алкогольного ураження печінки та стратифікації факторів ризику несприятливого прогнозу Лікарям, які лікують таких пацієнтів, важливо пам'ятати, що АХП не є ізольованим захворюванням. Можлива також наявність порушень функцій інших органів, зумовлених вживанням алкоголю, зокрема кардіоміопатія, слабкість скелетних м'язів, порушення функцій підшлункової залози, алкогольна нейропатія. При клінічному обстеженні необхідно звернути увагу на виявлення цих порушень для призначення відповідного лікування Обов'язкові: 4.1. Немедикаментозне лікування 4.1.1. Надання рекомендацій щодо дотримання режиму праці та відпочинку; 4.1.2. Рекомендувати повну відмову від вживання алкоголю; 4.1.3. Надання рекомендацій щодо дотримання необхідної калорійності харчового раціону з високим вмістом білку, збалансованості за складом вітамінів та мікроелементів; 4.1.4. Призначення інтенсивної дезінтоксикаційної терапії та парентерального харчування у випадку тяжкого протікання АГ. 3.2. Медикаментозне лікування: 3.2.1. Засоби для полегшення дотримання абстиненції; 3.2.2. Кортикостероїди; 3.2.3. Периферичні вазодилататори (пентоксифілін); 3.2.4. Антиоксиданти; 3.2.5. Тяжкий ступінь АГ потребує медикаментозного лікування під контролем індексів: ДМФ, MELD, GANS
------------------------------	---	---

5. Виписка з рекомендаціями після госпіталізації	Виписка пацієнта планується відповідно до критеріїв: - значне зменшення або ліквідація клінічних проявів АГ та/або деструктивних змін у печінці; - усунення ускладнень АГ; - нормалізація або поліпшення результатів лабораторних тестів	Обов'язкові: 5.1. Оформити Виписка з медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027/о); 5.2. Надати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень, повної відмови від вживання алкоголю; 5.3. Надати інформацію щодо необхідності проведення періодичних обстежень відповідно до плану диспансеризації, повторного звернення при виникненні нових симптомів захворювання; 5.4. Надати рекомендації щодо обов'язкового лікування супутніх захворювань
6. Подальше спостереження	Пацієнти з АГ перебувають на диспансерному обліку у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/ділничного терапевта з метою контролю за дотриманням абстиненції, режиму харчування, фізичного навантаження та надання медикаментозної корекції, яка не відрізняється від такої при гепатиті іншої етіології	Обов'язкові: Проводити диспансеризацію пацієнта 1 раз на 6 місяців, що включає: 6.1. збір анамнезу; 6.2. фізикальне обстеження; 6.3. лабораторне обстеження з метою виявлення клінічних та лабораторних ознак прогресування АГ (див.розділ IV); 6.4. при необхідності: - УЗД печінки; - направлення до гастроентеролога; 6.5. надання рекомендацій щодо здорового способу життя, необхідності абстиненції, режиму харчування та фізичних навантажень. Бажати: Направлення на санаторно-курортне лікування, при показах та відсутності протипоказів

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

4. Загальний алгоритм діагностики та диференційної діагностики (рис. 1)

4.1. Анамнез

У діагностиці АГ важливим є:

4.1.1. **встановлення факту тривалого зловживання алкоголем**, що не завжди просто зробити на основі зібраного анамнезу. Проводять скринінг пацієнтів щодо зловживання алкоголем за допомогою опитувальника CAGE (Мічиганський алкогольний скринінг-тест), а для ідентифікації порушень, зумовлених вживанням алкоголю – тест AUDIT.

4.1.2. **скарги:** (на початкових стадіях характерні для усіх гепатитів): немотивована слабкість швидка втомлюваність, зниження працездатності, погіршення апетиту, нудота, погана переносимість жирної їжі, гіркота у роті, відчуття дискомфорту, іноді болю у правому підребер'ї, пожовтіння шкіри та білків очей.

4.1.3. фактори ризику розвитку алкогольного гепатиту (АГ):

– вживання алкоголю в небезпечних дозах (більше 30 г етанолу щодня для чоловіків та більше 20 г – для жінок);
– регулярні порушення режиму харчування, сну та відпочинку, «сидячий» спосіб життя, недостатнє фізичне навантаження що поєднується зі зловживанням алкоголем регулярно та у великих кількостях.

4.2. Фізикальне обстеження

При клінічному обстеженні пацієнта слід звернути увагу на зовнішній вигляд:

4.2.1. колір шкіри та склер (може бути жовтушність білків очей та шкіри);

4.2.2. оглянути шкіру на предмет висипань (спостерігаються судинні зірочки на шкірі в ділянці плечового пояса, передньої поверхні грудної клітки та черевної стінки, свербіння шкіри);

4.2.3. червоні долоні та/або яскраво червоний, «лакований» язик;

4.2.4. стан відживлення пацієнта (виснаження, схуднення);

4.2.5. загрозливі симптоми, що свідчать про тяжку форму та пізню стадію захворювання:

– печінкова енцефалопатія (тремор пальців кистей, погіршення пам'яті, агресивність);

– різке схуднення, сухість шкіри та землистий її відтінок;

– асцит.

4.3. Лабораторне обстеження:

4.3.1. **Загальний аналіз крові** (при алкогольному ураженні печінки може спостерігатися макроцитоз еритроцитів, тромбоцитопенія).

4.3.2. **Біохімічний аналіз крові** (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, білірубін та його фракції, ЛДГ, загальний білок, альбумін, гаммаглобуліни, креатинін):

– при тяжкому протіканні АГ, вміст АСТ в сироватці крові підвищений до 2-6 показників норми;

– характерне співвідношення активності АСТ/АЛТ > 2, або АСТ/АЛТ > 3;

– зниження рівня ГГТП (< 100) або значення співвідношення вмісту загального білірубину/ГГТП > 1, що є прогностичним фактором летального результату впродовж 1 року у пацієнтів, які страждають алкогольним цирозом печінки.

4.3.3. Коагулограма (фібриноген; протромбіновий індекс, час МНО).

За необхідності:

4.3.4. маркери вірусних гепатитів (HbsAg, анти-HCV);

4.3.5. маркери аутоімунних гепатитів: антимітохондріальні антитіла (AMA), антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до гладких м'язів (SMA), антитіла до мікросом печінки та нирок (LKM1, LKM2), антитіла до розчинного печінкового антигену (SLA);

4.3.6. кров на ВІЛ;

4.3.7. кров на α -фетопротейн.

4.4. Інструментальні методи обстеження

Неінвазивні

4.4.1. УЗД печінки та органів черевної порожнини;

4.4.2. ЕКГ.

За необхідності:

4.4.3. МРТ органів черевної порожнини;

4.4.4. КТ органів черевної порожнини.

Інвазивні:

4.4.5. біопсія печінки – при відсутності протипоказань з урахуванням відсутності коагулопатії, у разі тяжкої клініки гепатиту та неуточненого діагнозу. Гістологічні ознаки алкоголь-індукованого ураження печінки залежать від стадії патологічного процесу: великокрапельна жирова дистрофія, глобулярні запалення, перипортальний фіброз, наявність тілець Меллорі, вакуолізація ядер лейкоцитів, проліферація жовчних протоків.

За гістологічними критеріями виокремлюють:

- жировий гепатоз або неускладнений стеатоз;
- алкогольний гепатит та хронічний гепатит з фіброзом;
- цироз печінки.

За необхідності:

4.4.6. ФГДС (виключення варикозних вен стравоходу);

4.4.7. Ректороманоскопія (виключення розширення гемороїдальних вен).

4.5. Алгоритм диференційної діагностики

Диференційна діагностика АГ проводиться з метою виключення інших причини гострого та хронічного ураження печінки, що можуть супроводжуватися подібними порушеннями її функціонального стану:

- вірусні гепатити С, В;
- аутоімунні гепатити;
- ураження печінки при системних захворюваннях сполучної тканини;
- медикаментозно-індуковані ураження печінки;
- застійна серцева недостатність;
- токсичні ураження печінки;
- ураження печінки при ВІЛ;
- ураження печінки при онкологічних захворюваннях з метастазуванням у тканини печінки;
- гепатоцелюлярна карцинома.

4.6. Консультації спеціалістів

4.6.1. інфекціоніст (при позитивних маркерах вірусних гепатитів);

4.6.2. невропатолог (при явищах енцефалопатії, полінейропатії);

4.6.3. кардіолог (підозра на застійну серцеву недостатність);

4.6.4. проктолог (при розширенні гемороїдальних вен);

4.6.5. онколог (підозра на злоякісне новоутворення).

Клінічний діагноз АГ ґрунтується на наявності типової клінічної картини, поєднанні тяжких порушень функціонального стану печінки із зловживанням алкоголем за умов виключення інших причин гострого та хронічного ураження печінки.

Для стратифікації пацієнтів можуть бути запропоновані й інші системи:



Рисунок 1. Терапевтичний алгоритм ведення пацієнтів з алкогольним гепатитом

- індекс MELD (модель діагностики термінальної стадії захворювання печінки) (табл. 1),
- шкала Глазго для оцінки прогнозу алкогольного гепатиту (GAHS) (табл. 1).

Можливе одночасне застосування декількох індексів для уточнення прогнозу. Так, порогові значення індексів ДМФ ≥ 32 та індексу MELD > 11 є еквівалентними з однаковою чутливістю і специфічністю і свідчать про несприятливий прогноз. Динамічне тестування та розрахунку зазначених індексів в період госпіталізації (індексів MELD і ДМФ) впродовж 1-го тижня, і визначення їхньої зміни з часом характеризує прогноз захворювання. Зміна значення індексу MELD на ≥ 2 бали в період 1-го тижня стаціонарного лікування є незалежним прогностичним фактором госпітальної смертності. Прогностичну здатність нещодавно запропонованої шкали GAHS з методом ДМФ можна зіставити.

У зв'язку з тим, що завдання раннього виявлення пацієнтів максимального ризику несприятливого результату потребує максимально високої чутливості оцінки, для визначення пацієнтів, які потребують лікування, представляється обґрунтованим застосування методу ДМФ (при пороговому індексі, рівному 32 і/або наявності енцефалопатії).

4.7. АЛГОРИТМ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ТА МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ

4.7.1. Немедикаментозне лікування

- повна відмова від вживання алкоголю (при необхідності, за допомогою медикаментозних засобів);
- харчування при алкоголь-індукованому ураженні печінки за своїм кількісним та якісним складом та енергетичною цінністю повинно відповідати фізіологічним потребам людини. Рекомендований частий прийом їжі невеликими порціями з поживним сніданком та легкою вечерею, калорійність раціону 35-40 ккал/кг маси тіла із вмістом білка 1,2-1,5 г/кг.

Усім пацієнтам, які страждають на алкогольний гепатит або АХП пізньої стадії, а також мають дефіцит вітамінів та мінералів, необхідне визначення ступеня порушення білково-калорійної недостатності. Пацієнтам із високим ступенем недостатності та тяжким протіканням АГ показана інтенсивна дезінтоксикаційна терапія з подальшим проведенням парентерального харчування.

4.7.2. Медикаментозне лікування

Пацієнти, які страждають на алкогольний гепатит легкого та середнього ступеня тяжкості, визначений як індекс ДМФ < 32 , без печінкової енцефалопатії, у

Урсофальк®

урсодезоксихолевая кислота

референтный препарат урсодезоксихолевой кислоты в странах Евросоюза

Урсофальк®

- улучшает симптоматику
- замедляет прогрессирование
- защищает от осложнений
- увеличивает продолжительность жизни при холестатических заболеваниях печени



- 1 Цитопротективный
- 2 Холеретический
- 3 Антихолестатический
- 4 Антифибротический
- 5 Антиапоптотический
- 6 Гипохолестеринемический
- 7 Иммуномодулирующий
- 8 Антиоксидантный
- 9 Литолитический
- 10 Канцеропреventивный

Важно помнить: Урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк) — это препарат, который применяется для лечения заболеваний печени. Он не является лекарством, которое можно принимать самостоятельно. Его применение должно быть строго контролируемым врачом. Урсофальк — это препарат, который применяется для лечения заболеваний печени. Он не является лекарством, которое можно принимать самостоятельно. Его применение должно быть строго контролируемым врачом.



Alpen Pharma Group

Представительство «АльпенФарма Групп»
04075, Киев, Пуща Водича, ул. Лесная, 30-А
Тел. +38 (044) 401-81-03, +38 (044) 401-81-04
www.alpenpharma.ua
www.alpenpharma.com

Таблиця 1. Прогностичні системи, які застосовуються у випадку алкогольного гепатиту

Назва	Початкова вибірка	Складові	Прогноз
1. Дискримінантна функція Меддрей (модифікована) (ДМФ) (1989) (158)	n = 66	ДМФ = 4,6 × (ПВ пацієнта – ПВ контроль) + загальний білірубін в сироватці крові (мг/дл)	Несприятливий прогноз при індексі ≥ 32
2. Індекс MELD (2001)** (160)	n = 1179	Індекс MELD = 3,8 × log _e (білірубін, мг/дл) + 11,2 × log _e (МНО) + 9,6 × log _e (креатинін, мг/дл) + 6,4	Несприятливий прогноз при індексі > 18
3. Шкала Глазго для оцінки прогнозу алкогольного гепатиту (GAHS) (2005) (161)	n = 241	Оцінка*:	Несприятливий прогноз при індексі > 8 (розрахунок за показниками, що отримані в 1 або 7 день госпіталізації)
		Вік	
		Лейкоцити	
		Сечовина, ммоль/л	
		Протромбіновий час, Білірубін, ммоль/л	

* Індекс Глазго розраховується шляхом складання балів за 5-ма перемінними: вік, вміст лейкоцитів, вміст сечовини в крові, протромбінового часу, розрахованого, як співвідношення пацієнт/контроль та вміст білірубину. Розрахунок проводиться на підставі даних, отриманих у 1 або 7 день госпіталізації.

** Індекс MELD (модель діагностики термінальної стадії захворювання печінки) використовується для визначення ризику летального результату в 90-денний термін. Он-лайн калькулятор: www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.html.

випадку зниження рівня білірубину або індексу ДМФ впродовж 1-го тижня після госпіталізації потребують ретельного моніторингу. Залежно від стану, такі пацієнти інколи потребують специфічних медикаментозних втручань, але вони не завжди ефективні, за винятком нутритивної підтримки та абстиненції.

Тяжкий ступінь АГ потребує медикаментозного лікування під контролем індексів: ДМФ, MELD, GAHS.

Призначення кортикостероїдів:

— при значеннях індексів ДМФ < 32, без печінкової енцефалопатії або MELD < 18 або GAHS < 8 проводять нутритивну підтримку та дотримуються абстиненції, кортикостероїди не призначають;

— при значеннях індексів ДМФ ≥ 32, за наявності печінкової енцефалопатії та без неї (при відсутності протипоказань) застосовують кортикостероїди: преднізолон 40 мг/добу впродовж 28-ми днів, з подальшим поступовим зниженням дози впродовж 2 тижнів до повної відміни.

Призначення інгібітора фосфодіестерази (пентоксифіліну):

при значеннях індексів ДМФ ≥ 32, наявності печінкової енцефалопатії та без неї, за наявності протипоказань до прийому кортикостероїдів, можна розглянути доцільність призначення пентоксифіліну по 400 мг перорально, 3-чі на день впродовж чотирьох тижнів.

Призначення мембраностабілізуючих препаратів (гепатопротекторів)

1. s-аденозилметіонін 400 мг (2 ампули 800 мг/добу) внутрішньовенно струминно 10-14 днів, потім перорально 800 мг/добу (2 таблетки) до 2-х місяців;

2. урсодезоксихолева кислота в капсулах 250-500 мг, підрахунок дози 13-15мг/кг, 3-6 місяців.

Призначення антиоксидантів:

3. Токоферолу ацетат (вітамін Е) 200 МО по 1-2 капсули на добу (200-400 МО/добу).

4.8. ВИПИСКА З ПОДАЛЬШИМИ РЕКОМЕНДАЦІЯМИ

Виписка пацієнта планується відповідно до критеріїв:

- значне зменшення або ліквідація клінічних проявів АГ та/або деструктивних змін у печінці;
- усунення ускладнень АГ;
- нормалізація або поліпшення результатів лабораторних тестів.

При виписуванні пацієнту надається:

- виписка з медичної карти стаціонарного хворого встановленої форми (форма № 027/о), із зазначенням діагнозу та містить інформацію щодо отриманого лікування, особливості перебігу захворювання, рекомендації стосовно подальшого лікування та спостереження;
- рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень, повної відмови від вживання алкоголю;
- рекомендацій щодо проведення обов'язкового медикаментозного лікування супутніх захворювань відповідно до стандартів та протоколів, консультації кардіолога, хірурга (за показаннями).

4.9. ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА МЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ

Пацієнти, які успішно закінчили лікування алкогольного гепатиту, та у яких не розвинулися тяжкі ускладнення, повинні пам'ятати, що лише повна відмова від вживання алкоголю впродовж життя, повноцінне харчування, збалансоване за своїм кількісним та якісним складом, енергетичною цінністю, здоровий спосіб життя дає можливість уникнути нових загострень гепатиту, та запобігти тяжким ускладненням.

Пацієнти, у яких розвинулися ускладнення хвороби (хронічний алкогольний гепатит, портальна гіпертензія, цироз печінки) перебувають під наглядом у ліка-

ря загальної практики — сімейного лікаря/терапевта дільничного, який при необхідності, у разі погіршення стану скеровує на додаткові обстеження та консультацію до гастроентеролога.

Диспансерний огляд пацієнтів з АГ проводиться 2-чі на рік та включає:

4.9.1. **збір анамнезу**, при цьому оцінити загальний стан та вигляд пацієнта, провести детальне опитування щодо вживання алкогольних напоїв різної міцності;

4.9.2. **фізикальне обстеження**: колір шкірних покривів, слизових, об'єм живота, пальпаторно визначити розміри печінки;

4.9.3. **лабораторне обстеження** з метою виявлення клінічних та лабораторних ознак прогресування АГ:

- загальний аналіз крові;
- біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, білірубін та його фракції, ЛДГ, загальний білок, альбумін, гамаглобулін, креатинін).

4.9.4. **за необхідності**:

- УЗД печінки;
- направлення до лікаря гастроентеролога.

4.9.5. надання рекомендацій щодо здорового способу життя, необхідності абстиненції, режиму харчування та фізичних навантажень.

Бажані:

Направлення на санаторно-курортне лікування, при наявності показань та за відсутності протипоказань.

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі — ЛКПМД (КМП)) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛКПМД (КМП) та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України розміщений за електронною адресою

<http://www.drlz.kiev.ua/>.

5.1. Вимоги до закладів охорони здоров'я, що надають первинну медичну допомогу

5.1.1. Кадрові ресурси

Лікар загальної практики — сімейний лікар/лікар-терапевт дільничний; фельдшер, медична сестра загальної практики.

5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: лабораторне та інше обладнання відповідно до Табеля оснащення.

5.1.3. Лікарські засоби (нумерація не впливає на порядок призначення): Лікування алкогольного гепатиту проводиться лікарем гастроентерологом у закладах охорони здоров'я, що надають вторинну медичну допомогу.

5.2. Вимоги до закладів охорони здоров'я, що надають вторинну медичну допомогу

5.2.1. Кадрові ресурси

Лікарі: гастроентеролог, лікар з ультразвукової діагностики, лаборант. Для обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів інших спеціальностей: хірург, інфекціоніст, дієтолог, онколог, кардіолог, медичні сестри.

5.2.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: електрокардіограф багатоканальний, апарат ультразвукової діагностики, езофагогастродуоденоскоп, колоноскоп, лабораторне обладнання та інше, відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби (нумерація не впливає на порядок призначення):

1. **Кортикостероїди:** преднізолон;
2. **Периферичні вазодилататори:** пентоксифілін;
3. **Антиоксиданти:** токоферол.

Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 06 листопада 2014 року № 826.

Публікується в скороченому варіанті. З оригіналом документа можна ознайомитися на сайті Міністерства охорони здоров'я України (www.moz.gov.ua)

XVI Національний конгрес кардіологів України

23-25 вересня 2015 року, м. Київ

Вельмишановні колеги!



Цьогорічною темою Конгресу буде проблема стресу та серцево-судинних захворювань. У межах Конгресу проходитимуть пленарні засідання, на яких будуть представлені доповіді та лекції відомих вітчизняних та зарубіжних вчених, проведені секційні засідання, майстер-класи, симпозиуми, семінари, під час яких будуть висвітлені основні питання сучасної кардіології.

Уже стало доброю традицією проведення Спільного засідання Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, а також VIII Українсько-Французького форуму за участю провідних кардіологів України та Франції.

Традиційно буде проведений конкурс стендових доповідей та конкурс молодих вчених, організована виставка сучасних лікарських засобів, виробів медичного призначення і спеціалізованих видань.

Запрошуємо Вас до активної співпраці в організації XVI Національного конгресу кардіологів України. Чекаємо від Вас пропозицій у формуванні програми та тез доповідей на адресу оргкомітету.

Дякую за підтримку, з повагою
Президент Асоціації кардіологів України,
Директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ»,
Академік НАМН України, професор

В.М. Коваленко

Основні науково-практичні напрямки Конгресу:

- стрес та серцево-судинні хвороби;
- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації;
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця;
- артеріальна гіпертензія;
- інтервенційна кардіологія;
- легенева гіпертензія;
- кардіохірургія;
- хвороби міокарда, ендокарда та перикарда;
- аритмологія та електрофізіологія;
- функціональна діагностика та ехокардіографія;
- гостра та хронічна серцева недостатність;
- метаболічний синдром;
- дитяча кардіологія;
- профілактична кардіологія;
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження;
- медико-соціальні аспекти кардіології.

Адреса проведення Конгресу:

НСК «Олімпійський» (вул. Велика Васильківська, 55; метро «Олімпійська» або «Палац спорту»)

Адреса Оргкомітету:

03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ»,
Оргкомітет XVI Національного конгресу кардіологів України

Телефон для довідок: 249-70-03, факс: 249-70-03, 275-42-09.

E-mail: stragh@bigmir.net

*З більш детальною інформацією можна ознайомитися на сайті Інституту кардіології
(www.strazhesko.org.ua)*

ПОДПИСКА НА 2015 ГОД



Ефективність та безпека лікарських засобів

Уважаемые читатели! Оформить подписку на журнал «**Рациональная фармакотерапия**» можно в любом отделении связи по каталогу в разделе «Охрана здоров'я України. Медицина».

Подписной индекс – 96488.

Журнал издается 4 раза в год. Стоимость редакционной подписки на 6 мес. – 80 грн, на год – 160 грн.

Реквизиты

ООО «Инфомедиа ЛТД», ул. Фрунзе, 14-18, г. Киев, 04080; МФО 320649;
т/с 26007052613593;
банк: филиал «Расчетный центр» ПАО КБ «Приватбанк», г. Киев;
код ЄГРПОУ 38391807.

Отдел подписки

ул. Механизаторов, 2, г. Киев, 03035; тел./факс: (044) 364-40-29
e-mail: Parubec@id-zu.com

Внимание! При оформлении подписки через редакцию обязательно пришлите копию квитанции и укажите адрес, по которому Вы желаете получать журнал

