



Здоров'я нації – добробут держави

# Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

№ 4 (377) лютий 2016 р.

33 000 примірників\*

Доктор медичних наук, професор  
Михайло Лутай



**Стенокардія:  
не забуваймо класику**

Читайте на сторінці **34**

Член-корреспондент НАМН України  
Наталія Харченко



**Проблема ГЗРБ  
с годами будет  
усугубляться**

Читайте на сторінці **24**

Доктор медичних наук, професор  
Юрій Мостовой



**Anamnesis vitae: до 80-річчя кафедри  
пропедевтики внутрішньої медицини  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова**

Читайте на сторінці **42**



## 20 років довіри



**НОВА  
УПАКОВКА**

Р. П. UA/2931/01/02 від 18.02.2015 р. до 18.02.2020 р.;  
UA/5819/01/02 від 15.12.2011 р. до 15.12.2016 р.

**Діюча речовина:** 1 мл розчину містить морфолінієвої солі тіазотної кислоти у перерахуванні на 100 % речовину – 25 мг, що еквівалентно 16,6 мг тіазотної кислоти; 1 таблетка містить морфолінієвої солі тіазотної кислоти у перерахуванні на 100 % речовину – 200 мг, що еквівалентно 133 мг тіазотної кислоти.  
**Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** У комплексному лікуванні ішемічної хвороби серця: стенокардії, інфаркту міокарда, постінфарктного кардіосклерозу; як додатковий засіб у терапії серцевих аритмій.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до тіазотної кислоти та до інших компонентів препарату; ниркова недостатність.

**Побічні реакції.** Препарат зазвичай добре переноситься. У хворих із підвищеною індивідуальною чутливістю рідко можуть виникати свербіж, висипання, кропив'янка та ін.<sup>5</sup>

Тіотриазолін® вперше зареєстрований в 1994 р. та дозволений МОЗ до застосування у медичній практиці.  
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності.

1. Внутрішні дані відвантажень Корпорації «Артеріум», ПАТ «Київмедпрепарат», ПАТ «Галичфарм» за 2013 р., 2014 р.

2. Результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження у паралельних групах з оцінки ефективності та переносимості Тіотриазоліну у пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією II-III ФК. Дзяк Г.В. та група співавторів.

3. Звіт клінічного дослідження «Відкрите порівняльне, рандомізоване дослідження з оцінки ефективності та переносимості лікарського засобу Тіотриазолін, розчин для ін'єкцій виробництва ПАТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8) та таблеток виробництва ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139), у порівнянні з лікарським засобом Мілдронат, розчин для ін'єкцій та капсули, виробництва АТ «Гріндекс» (Литва/Польща/Латвія), у хворих на ішемічну хворобу серця, зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК». Ю.М. Спринко, А.Д. Ратченко, К.В. Міхалова, О.Л. Рековаць, П.М. Бабич, ННЦ «Інститут кардіології ім. М.І. Стрижеска» НАМН України, ДП «Державний експертний центр» МОЗ України, м. Київ, 2011 р.

4. Звіт з клінічного дослідження «Відкрите, порівняльне, міжнародне, багаточентрове, рандомізоване, проспективне дослідження з оцінки ефективності та переносимості препаратів Тіотриазолін, таблетки по 100 мг (ПАТ «Київмедпрепарат, Україна»), та Триметазидин-Ратіофарм, таблетки, криїті оболонкою, по 20 мг («Меркле ГмбХ», Німеччина), при курсовому застосуванні у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією напруги II-III ФК». Номер протоколу TTZ TAB RF, версія 1.0 від 29.06.2011, спонсор дослідження ПАТ «Київмедпрепарат», адреса: 01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139, тел.: (044) 490-75-22.

5. Інформацію наведено в скороченому вигляді згідно з інструкціями для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів. Повна інформація викладена в ІМЗ лікарських засобів Тіотриазолін®, розчин для ін'єкцій, та Тіотриазолін®, таблетки 200 мг.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
ARTERIUM



# ЛИРИКА

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕГАБАЛИН

БЫСТРЫЙ ЭФФЕКТ. СТОЙКИЙ РЕЗУЛЬТАТ.

✓ **Нейропатическая боль**

✓ **Генерализованное тревожное расстройство**



**ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2015<sup>6</sup>**



**ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2014<sup>5</sup>**

**Вырваться из замкнутого круга боли и тревоги**

- **Ощутимый эффект через 3 дня терапии<sup>1</sup>**
- **Значительное снижение боли – минимум на 60%<sup>2</sup> – и сохранение эффекта при длительном применении (более 1 года)<sup>3</sup>**
- **Удобное дозирование<sup>4</sup>**

**Литература:**

1. M. Rowbotham, J. Young, U. Sharma et al. Pregabalin shows reduction in pain by day three of treatment: Analysis of daily pain scores. Poster presented at APS, 2003, March 20-23.
2. M. Brasser, R. Mallison, C. Tilke et al. Efficacy and Tolerability of Pregabalin In Patients with Peripheral Neuropathic Pain in real-life Settings. Poster presented at EFNS-2006, September 2-5.
3. D'Urso De Cruz E., Dworkin R.H., Stacey B. et al. Long-term treatment of painful DPN and PHN with pregabalin in treatment-refractory patients. Poster presented at: American Diabetes Association; 2005, June 10-14; San Diego, Calif.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика. PC №UA/3753/01/02, №UA/3753/01/04 от 16.04.2015.
5. XV ежегодный конкурс профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея 2014», доступно по ссылке <http://panaceja.ua/>
6. Ежегодный конкурс профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея 2015» доступно по ссылке <http://panaceja.ua/>

**Лирика** (прегабалин) капсулы, по 75 и 150 мг, по 14 или по 21 капсуле в блистере, по 1 или по 4 блистера в картонной упаковке. **Краткая инструкция для медицинского применения препарата. Показания для применения:** Невропатическая боль у взрослых; эпилепсия (как способ дополнительной терапии парциальных (частичных) приступов с вторичной генерализацией и без нее); генерализованное тревожное расстройство у взрослых; фибромиалгия. **Способ применения и дозы:** Препарат Лирика принимают перорально независимо от приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата составляет 75 мг дважды в сутки. Лирика эффективна при применении в дозах от 150 до 600 мг/сутки. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к активной субстанции или какому-либо другому компоненту препарата. **Побочное действие:** Наиболее частыми проявлениями побочного действия были головокружение и сонливость. Побочные явления чаще были легко и умеренно выраженными. Наблюдались также увеличение аппетита, дезориентация, эйфорическое настроение, спутанность сознания, снижение либидо, раздражительность, атаксия, нарушения внимания, координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрия, парестезия, нечеткость зрения, диплопия, сухость во рту, запор, рвота, метеоризм, эректильная дисфункция, утомляемость, периферические отеки, ощущение опьянения, отеки, вертиго, конъюнктивит, гастроэнтерит, нарушения походки, увеличение массы тела (более подробно - см. инструкцию). **Особенности применения:** Данные о применении препарата Лирика для лечения беременных женщин в достаточном объеме отсутствуют. Препарат может вызывать головокружение и сонливость, потому пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления автомобилем и работать с техникой до тех пор, пока не станет известно, как именно препарат влияет на способность к такой деятельности. Не рекомендуется кормить ребенка грудью в период лечения прегабалином. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Поскольку Лирика в основном экскретируется в неизменном виде с мочой, поддается незначительному метаболизму в организме человека, не ингибирует *in vitro* метаболизм других препаратов и не связывается с белками крови, то маловероятно, что прегабалин может вызывать фармакокинетическое медикаментозное взаимодействие или быть объектом подобного взаимодействия. **Фармакологические свойства:** Прегабалин - аналог гамма-аминомасляной кислоты ((S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота), связывается с вспомогательной субъединицей ( $\alpha 2$ - $\delta$ -белок) потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе. **Условия отпуска:** По рецепту. **Регистрационные свидетельства:** №. UA/3753/01/02, UA/3753/01/04 от 16.04.2015 г. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.



За дополнительной информацией обращаться в Представительство «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. 03680, г.Киев, ул.Амосова, 12. Бизнес-Центр «Horizon Park» 12 этаж. Тел.(044) 291-60-50



Т. Тагучи, А. Игараші, С. Ватт и др., Япония, США

# Эффективность прегабалина в лечении хронической боли в спине, ассоциированной с болью в нижних конечностях (нейропатическим компонентом)

**Боль в нижней части спины (БНС) является одним из самых распространенных патологических состояний и ведущей причиной временной нетрудоспособности. БНС может наблюдаться в любом возрасте, при этом чем интенсивнее боль, тем больше возникает проблем со сном у пациента и тем сильнее снижается качество его жизни.**

Боль нижней части спины, продолжаясь  $\geq 3$  мес, называют хронической БНС (ХБНС), ее негативное влияние значительно сильнее по сравнению с таковым БНС более короткой продолжительности. В зависимости от клинической картины ХБНС может рассматриваться как сочетание трех болевых компонентов: ноцицептивного, нейропатического и центрального. В контексте ХБНС наиболее частым синдромом является нейропатическая боль (НБ), обусловленная вовлечением нервных корешков. По данным ряда европейских исследований, НБ присутствует примерно у трети пациентов с ХБНС (НБ-ХБНС).

Сон является важнейшим функциональным состоянием, оказывающим влияние на качество жизни человека. При хронических заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом, наблюдается реципрокная связь между болью и сном. Для этой связи, в частности, характерно нарушение сна вследствие снижения болевого порога. Систематический обзор показал, что ХБНС негативно влияет на различные параметры сна: снижаются продолжительность и качество ночного сна, нарушается дневное функционирование. В ходе исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики, было установлено, что нарушения сна являются наиболее частым сопутствующим эффектом НБ. Как и при других болевых синдромах с нейропатическим компонентом, боль у пациентов НБ-ХБНС отличается высокой интенсивностью, при этом нарушения сна отмечаются по крайней мере у 50% больных независимо от тяжести боли. Проблемы со сном у пациентов с НБ-ХБНС выражены значительно сильнее, чем при ХБНС без явных указаний на нейропатический компонент. Как боль, так и нарушения сна оказывают существенное негативное влияние на качество жизни.

В соответствии с современными руководствами основная роль в ведении ХБНС принадлежит фармакотерапии. Однако наличие НБ значительно усложняет лечение, поскольку большинство стандартных анальгетиков, таких как парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), не эффективны при НБ.

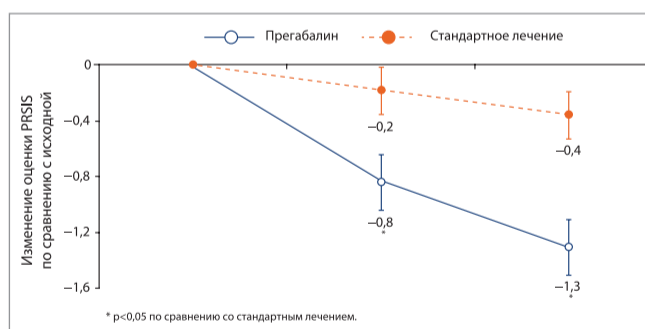


Рис. 1. Динамика нарушений сна по шкале PRSIS

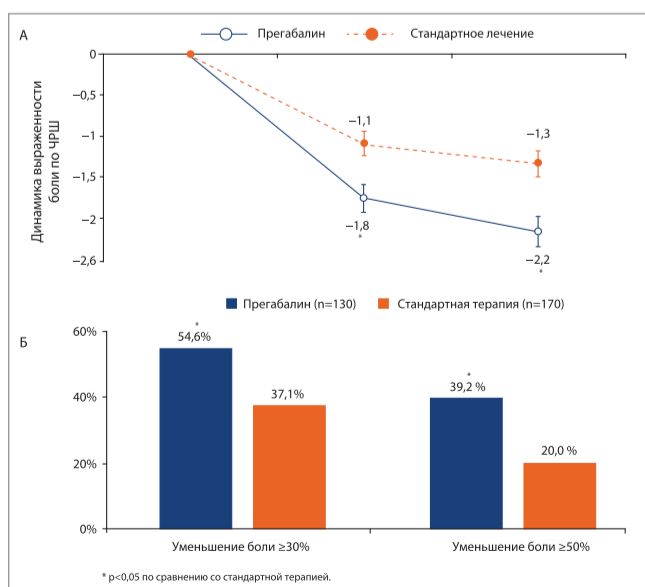


Рис. 2. Эффективность лечения в уменьшении боли по ЧРШ:  
А – изменения по сравнению с исходным показателем;  
Б – количество пациентов, сообщивших о значительном уменьшении боли после 8 нед терапии

В качестве первой линии терапии НБ применяется прегабалин – высокоаффинный лиганд  $\alpha_2\delta$ -субъединиц вольтажзависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе. Препарат был официально одобрен для лечения НБ на основании результатов клинических исследований, продемонстрировавших его эффективность у пациентов с различными нейропатическими заболеваниями, в том числе постгерпетической невралгией, периферической нейропатией и НБ, ассоциированной с повреждением спинного мозга. В рандомизированных клинических исследованиях прегабалин значительно уменьшал нарушения сна при многих патологических состояниях как опосредованно – за счет обезболивающего действия, так и благодаря прямому влиянию на сон. В исследованиях, проводившихся в условиях реальной клинической практики в Германии и Испании, также было продемонстрировано улучшение сна при лечении прегабалином у пациентов с НБ-ХБНС.

Целью настоящего исследования было оценить преимущества стандартной терапии с включением и без включения прегабалина у пациентов с НБ-ХБНС в различных клинических условиях.

## Методы

Проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование проводилось в 33 клинических центрах Японии и длилось 8 нед. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено этическим комитетом; все пациенты дали письменное информированное согласие на участие.

В исследование включали пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с ХБНС, сопровождающейся болью в нижних конечностях ниже колена длительностью  $\geq 3$  мес, с рефрактерностью к ранее назначенным анальгетикам  $\geq 3$  мес и тяжестью  $\geq 5$  баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ; 0 = нет боли; 10 = наиболее интенсивная боль). Пациенты, принимавшие прегабалин в последние 2 нед, из участия исключались.

На протяжении 8 нед пациенты получали стандартное лечение (традиционные анальгетики) или прегабалин (в монотерапии или в дополнение к стандартному лечению). Выбор варианта терапии осуществлял лечащий врач.

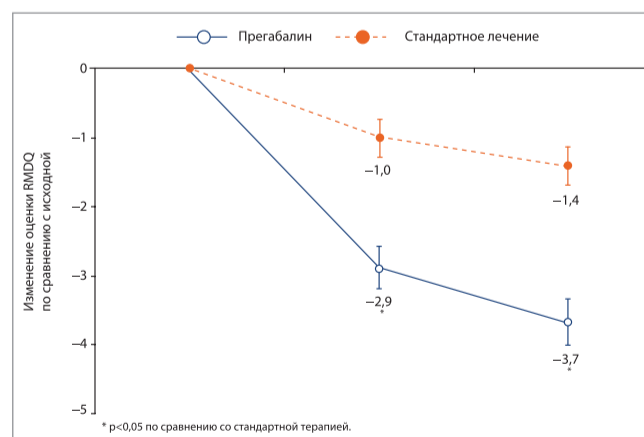


Рис. 3. Динамика функциональных нарушений согласно опроснику RMDQ

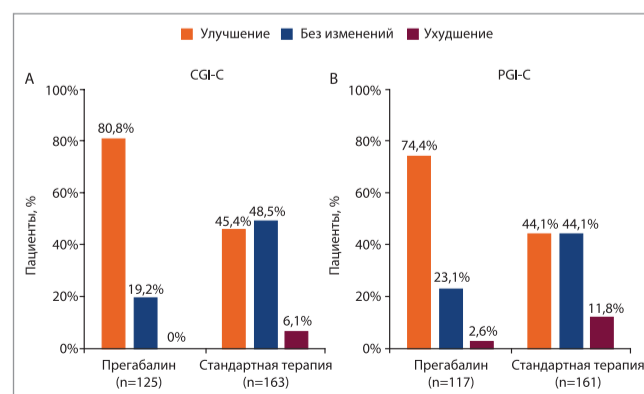


Рис. 4. Общее впечатление о лечении через 8 нед с точки зрения врача (А; CGI-C) и пациента (Б; PGI-C). В обоих случаях разница между группами статистически значима

Первичной конечной точкой было изменение оценки по шкале связанных с болью нарушений сна (PRSIS) после 8 нед лечения. Выбор оценки PRSIS как первичной конечной точки основывался на том, что нарушения сна являются значимым параметром для пациентов и находятся в реципрокной взаимосвязи с болью. Было также доказано, что ХБНС оказывает существенное негативное влияние на качество сна. Шкала PRSIS позволяет с точки зрения пациента оценить влияние боли на сон (0 = боль не влияет на сон, 10 = боль максимально сильно влияет на сон).

Вторичные конечные точки включали изменение боли по ЧРШ и функции по опроснику RMDQ через 4 и 8 нед. Опросник RMDQ позволяет оценить функциональные возможности пациента с ХБНС за последние 24 ч; возможный результат варьирует от 0 до 24 баллов, при этом более низкий балл означает лучшую функцию.

Кроме того, определяли количество пациентов, у которых боль уменьшилась на 30 и на 50%; оценивали качество жизни по опроснику EQ-5D-5L, общее впечатление от лечения с точки зрения пациента и врача (индексы PGI-C и CGI-C соответственно).

Учитывая неинтервенционный характер исследования, сравнение безопасности различных вариантов терапии не было основной задачей. Тем не менее безопасность прегабалина на основании частоты побочных эффектов оценивали у всех пациентов, получивших по крайней мере одну дозу препарата.

## Результаты

Из 331 пациента, включенного в исследование, завершили его 293. По исходным клинико-демографическим характеристикам группы не различались; среди больных преобладали женщины (59,8%), средний возраст составил 70 лет. Основными первичными диагнозами были стеноз (32,6%) и остеоартрит (32,6%) поясничного отдела позвоночника. Исходно выраженность боли и оценка RMDQ были значительно выше в группе прегабалина; по исходной оценке PRSIS группы не различались.

Все пациенты использовали разнообразные препараты для облегчения боли, чаще всего НПВП (96,8 и 95,4% в группе прегабалина и стандартной терапии соответственно), в обеих группах имела место полипрагмазия.

Прегабалин назначался в гибкой дозировке – до 300 мг/сут. Оценка PRSIS была значительно лучше в группе прегабалина после 4 и 8 нед лечения (рис. 1). В сравнении со стандартной терапией прегабалин обеспечивал достоверное уменьшение боли (рис. 2, А) через 4 и 8 нед; кроме того, значительно больше пациентов в группе прегабалина достигли клинически значимого уменьшения боли (39,2 vs 20,0%;  $p=0,002$ ; рис. 2, Б). Достоверные преимущества прегабалина также наблюдались в отношении функциональных возможностей (рис. 3). При этом как врачи, так и пациенты высоко оценили общую эффективность препарата (рис. 4).

Лечение прегабалином хорошо переносилось, серьезные побочные эффекты в группе не регистрировались.

## Выводы

Данные, полученные в настоящем исследовании, расширили доказательную базу эффективности прегабалина при НБ. В условиях реальной клинической практики у пациентов с НБ-ХБНС – трудно поддающейся лечению популяции – прегабалин, назначаемый в виде монотерапии или в комбинации со стандартной терапией, продемонстрировал значительно более высокую эффективность в уменьшении боли и связанных с болью нарушений сна по сравнению с одной стандартной терапией. Улучшение сна при лечении прегабалином сопровождалось не только уменьшением боли, но также улучшением функциональных возможностей и общего состояния здоровья, что в целом обеспечило значительное повышение качества жизни больных.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Taguchi T., Igarashi A., Watt S. et al. Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non-interventional study in Japan. *J Pain Res.* 2015 Aug 5; 8: 487-497.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



# Метаанализ эффективности и безопасности применения Тиотриазолина при стабильных формах ишемической болезни сердца

**Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – хроническое поражение миокарда вследствие уменьшения или прекращения поступления крови к сердечной мышце в связи с атеросклеротическим процессом в коронарных артериях, что нарушает равновесие между коронарным кровотоком и потребностями миокарда в кислороде [9]. Одним из основных клинических проявлений ИБС является стенокардия. У больных со стабильной стенокардией определяющим патогенетическим фактором, обуславливающим развитие клинической симптоматики и понижение качества жизни, является ишемия миокарда. В многоцентровых исследованиях показано, что по сравнению с общей популяцией у больных со стабильной стенокардией показатели качества жизни были достоверно ниже, что в значительной степени вызвано наличием клинических симптомов [15]. Следует отметить, что некоторые испытания демонстрируют влияние безболевого ишемии на повышение кардиальной смертности у пациентов со стабильной ИБС [14, 16].**

Традиционная медикаментозная терапия ИБС на протяжении многих лет основывается на применении гемодинамически активных препаратов (блокаторов β-адренорецепторов, антагонистов кальция, нитратов и др.). Последние научные достижения позволили разработать новые подходы к лечению пациентов с ИБС и значительно повысить его клиническую эффективность. В терапии больных с кардиальной патологией все чаще отдаются предпочтение препаратам с доказанным метаболическим действием, которые нормализуют обменные процессы в миокарде, непосредственно связанные как с патогенезом ИБС, так и с сопутствующей гиперактивностью механизмов нейрогуморальной регуляции [1, 2, 11]. Данные препараты применяются в комплексной терапии со стандартными кардиотропными средствами, что позволяет повысить общую эффективность проводимого лечения. Особенностью этих препаратов является способность усиливать энергосберегающую и энергосинтезирующую функции клеток, не влияя на центральную гемодинамику, и таким образом защищать кардиомиоциты. Одним из таких лекарственных средств (ЛС) является Тиотриазолин® [1].

## Материалы и методы Стратегия поиска

Для идентификации контролируемых клинических исследований осуществлялся поиск по ключевым словам: «тиотриазолин», «стенокардия», «ишемическая болезнь сердца», «стабильная ИБС» в различных комбинациях. С этой целью использовались следующие электронные источники и базы данных: Embase, Medline, PubMed, US Food and Drug Administration, NICE, The European Medicines Agency и каталоги Национальной научной медицинской библиотеки. Кроме того, производители ЛС Тиотриазолин® (ПАО «Киевмедпрепарат» и ПАО «Галичфарм») предоставили отчеты о результатах клинических испытаний препарата при стабильных формах ИБС.

## Критерии поиска

Критерии отбора публикаций включали: применение ЛС Тиотриазолин® (внутри и парентерально) у пациентов с разными формами стабильной ИБС (стабильная стенокардия), языки публикации – украинский, русский или английский, дизайн исследования – проспективное клиническое испытание у пациентов старше 18 лет с наличием контрольной группы.

К критериям исключения относили:

- отсутствие контрольной группы;
- применение ЛС в дозировках, превышающих рекомендуемые в инструкции к препарату;
- использование клинически незначимых критериев эффективности.

## Отбор литературных источников

Проведен анализ по названиям и резюме для исключения статей, однозначно не относящихся к предмету обзора. Оставшиеся публикации подробно изучались на предмет соответствия критериям отбора необходимых исследований. Включение исследований в анализ согласовано со всеми авторами метаанализа (табл.).

Отобранные при первоначальном поиске публикации были проанализированы двумя представителями авторской группы независимо друг от друга. Все разногласия разрешались консенсусом.

## Результаты и обсуждение

Поиск в открытых базах данных дал возможность идентифицировать 26 литературных источников. Производители ЛС Тиотриазолин® (ПАО «Киевмедпрепарат» и ПАО «Галичфарм») дополнительно предоставили 4 отчета о проведенных клинических исследованиях, результаты которых публиковались не в полном объеме; таким образом, было скринировано 32 литературных источника. В дальнейшем, после удаления дублирующих литературных источников, а также работ, не отвечающих критериям включения, в метаанализ

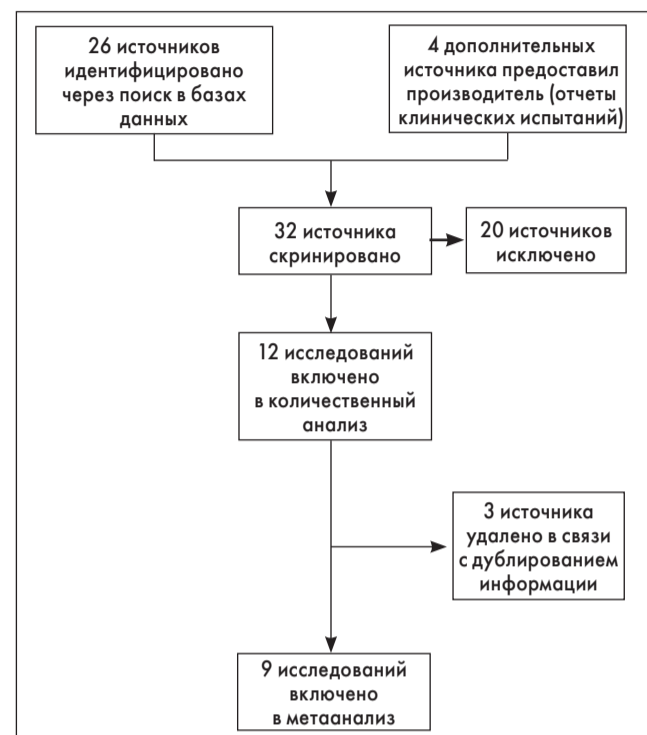


Рис. 1. Схема отбора клинических исследований в метаанализ эффективности применения ЛС Тиотриазолин® при стабильной ИБС

были включены результаты 9 исследований (рис. 1), общее количество оцениваемых пациентов составило 918 человек. Согласно анализируемым источникам Тиотриазолин® дополнительно к базовой терапии принимали 562 пациента. Анализируются результаты лечения взрослых пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 35 до 75 лет с диагнозом «ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II-III ФК». Были изучены следующие параметры эффективности: изменение продолжительности физической нагрузки (мощности), оценивавшееся при помощи пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест по протоколу Bruce, ВЭМ); динамика параметров суточного (холтеровского) мониторинга ЭКГ, изменение количества приступов стенокардии за неделю и количества принятых для купирования приступов стенокардии таблеток (доз) нитроглицерина.

## Оценка изменения продолжительности физической нагрузки (мощности) при помощи тредмил-теста по протоколу Bruce и ВЭМ

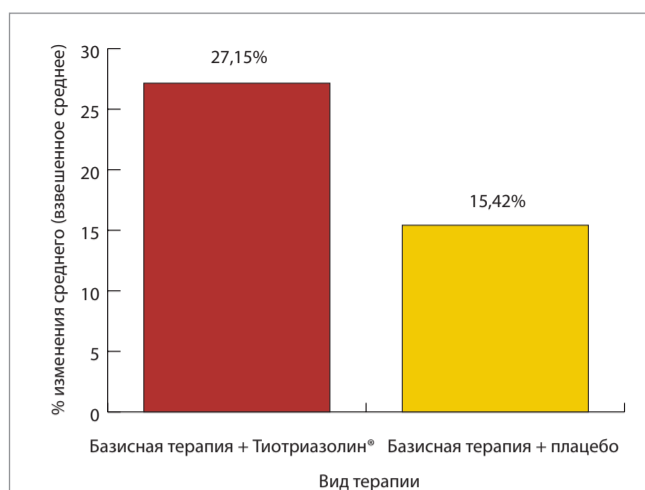
В анализ изменения продолжительности физической нагрузки (мощности), оценивавшегося при помощи пробы

Таблица. Результаты исследований, включенных в метаанализ применения ЛС Тиотриазолин® при стабильной ИБС

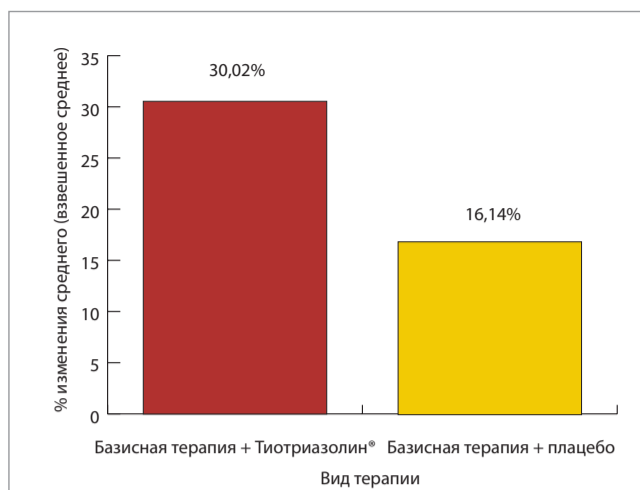
Автор	Количество пациентов, n	Продолжительность курса приема исследуемого ЛС, дней	Доза	Параметры клинической эффективности
Визир В.А. и соавт., 2010 [1]	30	30	200 мг 3 р/сут внутрь	Число приступов стенокардии в неделю, количество эпизодов ишемии в сутки, общая длительность эпизодов ишемии
Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И., Дзяк Г.В. и др., 2011 [6; 13]*	292	30	200 мг 3 р/сут внутрь	Частота ангинозных приступов, продолжительность ангинозных приступов, количество таблеток нитроглицерина в сутки, увеличение продолжительности выполняемой нагрузки
Поливода С.Н., 2006 [10]	110	30	50 мг в/м 3 р/сут, затем 100 мг перорально 3 р/сут	Снижение частоты эпизодов ишемии миокарда за сутки, средней продолжительности ишемии миокарда, общей продолжительности ишемии миокарда, количество потребляемого нитроглицерина
Визир В.А., 1993 [3]	112	20	20 мг в/м 2 р/сут, затем 100 мг перорально 3 р/сут	Число приступов стенокардии, количество таблеток нитроглицерина, выраженность сердечной недостаточности
Дунаев В.В., Крайдашенко О.В., Красько Н.П. и др. 2007 [12]	67	31-36	50 мг в/м 2 р/сут, затем 100 мг перорально 3 р/сут	Частота и интенсивность ангинозных приступов, суточная потребность в таблетках нитроглицерина. Ударный объем, конечный диастолический объем, конечный систолический объем, фракция выброса, скорость циркуляторного укорочения волокон миокарда. ВЭМ с начальной нагрузкой 25 Вт и дальнейшим увеличением ее на 25 Вт каждые 5 мин с последующим перерывом в 5 мин
Губарь Е.Н., Мрочек А.Г., 2008 [5]	23	21	60 мг/сут внутрь	Длительность суточной ишемии миокарда, длительность отдельных эпизодов ишемии, электрофизиологические характеристики миокарда
Лишневская В.Ю., Папуга М.С., Ельников В.А., 2008 [7]	50	90	50 мг в/в 2 р/сут, затем 60 мг/сут внутрь	Тредмил-тест и суточное мониторирование ЭКГ: длительность ишемии за сутки, средняя длительность ишемии, количество желудочковых экстрасистол, количество суправентрикулярных экстрасистол
Ташук В.К., Маковийчук И.О., Турбарова-Леунова Н.А. и др., 2014 [11]	110	56	200 мг 3 р/сут внутрь	Велоэргометрия (ВЭМ) согласно протоколам R. Bruce (продолжительность нагрузки), потребление нитроглицерина
Нетяженко В.З., 2015 [8]	100	14	50 мг в/в 1 р/сут и 100 мг в/в 2 р/сут	Снижение частоты эпизодов ишемии миокарда в течение суток, продолжительность выполняемой нагрузки при тредмил-тесте по протоколу Bruce, количество потребляемого нитроглицерина

\* Анализ результатов проводили на основании публикации и отчета о клинических исследованиях в связи с неполным изложением информации в опубликованных статьях.





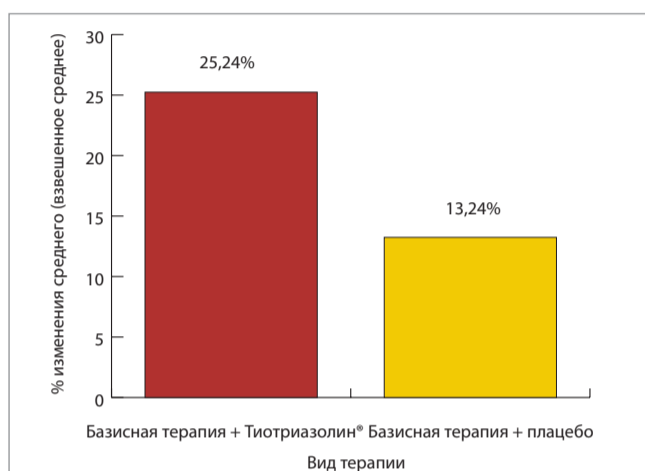
**Рис. 2.** Относительное увеличение продолжительности физической нагрузки по результатам тредмил-теста по протоколу Bruce и ВЭМ у пациентов, принимавших только базисную терапию, и участников, получавших стандартное лечение, дополненное ЛС Тиотриазолин®



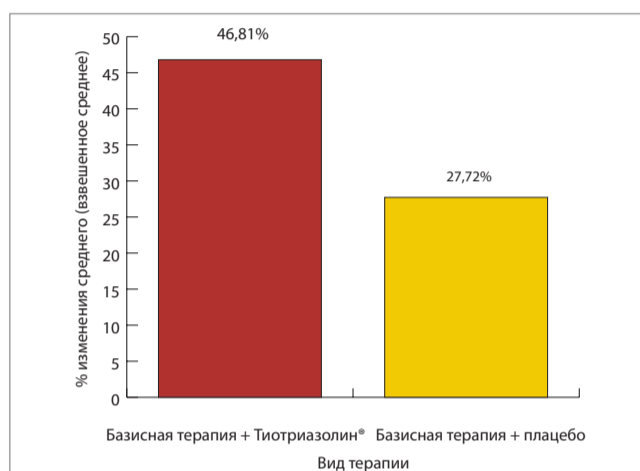
**Рис. 3.** Относительное уменьшение количества эпизодов ишемии за сутки по данным суточного мониторинга ЭКГ у пациентов, принимавших Тиотриазолин® дополнительно к базисной терапии, и больных, получавших только базисную терапию



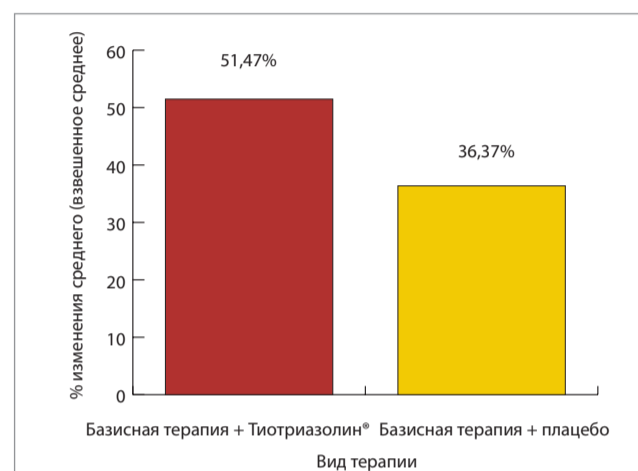
**Рис. 4.** Относительное уменьшение общей длительности эпизодов ишемии за сутки по данным суточного мониторинга ЭКГ у пациентов, принимавших Тиотриазолин® дополнительно к базисной терапии, и больных, получавших только базисную терапию



**Рис. 5.** Относительное уменьшение средней длительности эпизода ишемии за сутки по данным суточного мониторинга ЭКГ у пациентов, принимавших Тиотриазолин® дополнительно к базисной терапии, и больных, получавших только базисную терапию



**Рис. 6.** Относительное снижение количества приступов стенокардии у пациентов, принимавших Тиотриазолин® дополнительно к базисной терапии, и больных, получавших только базисную терапию



**Рис. 7.** Относительное снижение количества принятых в течение недели таблеток нитроглицерина у пациентов, получавших Тиотриазолин® дополнительно к базисной терапии, и больных, находившихся на базисной терапии

с физической нагрузкой (тредмил-тест по протоколу Bruce, ВЭМ), были включены 355 пациентов, принимавших дополнительно к базисной терапии Тиотриазолин®, и 287 больных, проходивших курс лечения только базисной терапией. Информация была получена из 6 литературных источников [5, 7, 8, 11-13].

Относительная оценка изменения продолжительности физической нагрузки (мощности), определявшегося при помощи пробы с физической нагрузкой, вычислялась по формуле:

$$X = \frac{T_{\text{до лечения}} - T_{\text{после лечения}}}{T_{\text{до лечения}}} \times 100\%$$

Обобщенная оценка относительного изменения анализируемых параметров по публикациям, в которых данные параметры присутствовали, представлена в виде среднего арифметического взвешенного, вычисленного по формуле:

$$\bar{x}_{\text{взвешенное}} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \times x_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

Согласно выполненным расчетам продолжительность физической нагрузки (мощности), оцененная при помощи пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест, ВЭМ), в результате курсового приема ЛС Тиотриазолин® увеличилась на 27,15 vs 15,42% в группе пациентов, принимавших только базисную терапию (рис. 2). Различия между группами были статистически значимы для всех исследований.

Это позволяет сделать вывод, что в группе курсового приема ЛС Тиотриазолин® увеличение продолжительности физической нагрузки (мощности), оцененное при помощи тредмил-теста или ВЭМ, было более выраженным, чем в группе использования только базисной терапии.

#### Оценка эффективности по параметрам суточного (холтеровского) мониторинга ЭКГ

При суточном мониторинге ЭКГ регистрировались следующие показатели:

- количество эпизодов ишемии за сут;
- общая длительность эпизодов ишемии за сутки (мин);
- средняя длительность эпизода ишемии за сутки (мин).

Относительная оценка изменения анализируемых показателей суточного мониторинга ЭКГ вычислялась по формуле:

$$X = \frac{T_{\text{до лечения}} - T_{\text{после лечения}}}{T_{\text{до лечения}}} \times 100\%$$

Обобщенная оценка относительного изменения анализируемых параметров по публикациям, где эти параметры присутствовали, дана в виде среднего арифметического взвешенного, вычисленного по формуле:

$$\bar{x}_{\text{взвешенное}} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \times x_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

Согласно выполненным расчетам были получены следующие результаты:

– среднее количество эпизодов ишемии за сутки снизилось на 30,02% в основной группе (n=241) и на 16,14% в контрольной группе (n=191), что представлено на рис. 3; 3 литературных источника [10, 11, 13];

– общая длительность ишемии за сутки сократилась на 46,63 и 25,94% в основной (n=282) и контрольной группе (n=223) соответственно (рис. 4); 5 литературных источников [4, 5, 7, 10, 13];

– средняя длительность эпизода ишемии за сутки уменьшилась на 25,24 и 13,24% в основной (n=266) и контрольной группе (n=216) соответственно (рис. 5); 4 литературных источника [4, 7, 10, 13].

Различия между группами были статистически значимыми во всех исследованиях для всех анализируемых параметров.

#### Анализ изменения числа приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю

В анализ были включены результаты оценки состояния 372 пациентов, которые дополнительно к базисной терапии принимали Тиотриазолин®, и 270 больных, получавших только базисную терапию. Информация была получена из 5 литературных источников [4, 8, 10, 11, 13].

Относительная оценка изменения числа приступов стенокардии за неделю и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю вычислялась по формуле:

$$X = \frac{T_{\text{до лечения}} - T_{\text{после лечения}}}{T_{\text{до лечения}}} \times 100\%$$

Обобщенная оценка относительного изменения анализируемых параметров по публикациям, где эти параметры присутствовали, дана в виде арифметического среднего взвешенного, вычисляемого по формуле:

$$\bar{x}_{\text{взвешенное}} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \times x_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

где  $w_i$  – весовой коэффициент (количество пациентов) для  $x_i$ , которое является средним арифметическим для исследуемого количества пациентов.

Число приступов стенокардии на фоне приема ЛС Тиотриазолин® уменьшилось на 46,81%, а количество принятых таблеток (или доз) нитроглицерина для купирования этих приступов – на 51,47% (для сравнения: у пациентов из группы базисного лечения – на 27,72 и 36,37% соответственно), различия статистически достоверны (рис. 6, 7).

#### Профиль переносимости

В рамках 9 исследований с участием 562 пациентов, получавших Тиотриазолин®, не было зарегистрировано побочных реакций/нежелательных явлений, связанных с приемом данного препарата.

По данным пострегистрационного надзора, за период с 22 января 2007 г. по 2 февраля 2011 г. при применении Тиотриазолина в таблетированной форме частота побочных реакций (ЧПР) составила 0,0027%. Соответствующий показатель при использовании данного ЛС в форме инъекций за период с 4 мая 2009 г. по 15 января 2014 г. равнялся всего 0,0011%. ЧПР при применении ЛС Тиотриазолин® классифицируется ВОЗ как «очень редкая».

На основании результатов испытаний с участием 642 пациентов со стабильной стенокардией можно сделать ряд выводов.

1. Уменьшение числа приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина у пациентов, принимавших Тиотриазолин®, было более выраженным, чем у больных, получавших только базисную терапию (различия между группами статистически достоверны во всех анализируемых исследованиях).

2. Увеличение продолжительности физической нагрузки (мощности) по результатам тредмил-теста по протоколу Bruce и ВЭМ у пациентов, принимавших Тиотриазолин®, было более выраженным, чем у больных, получавших только базисную терапию (различия между группами статистически достоверны во всех анализируемых исследованиях).

Анализ исследований с участием 505 пациентов со стабильной стенокардией показал, что уменьшение количества эпизодов ишемии за сутки, общей длительности эпизодов ишемии в течение суток и средней длительности эпизода ишемии у пациентов, принимавших Тиотриазолин®, было более выраженным, чем у больных, получавших только базисную терапию (различия между группами статистически достоверны во всех анализируемых исследованиях).

Реальная ЧПР при применении ЛС Тиотриазолин® не превышает 0,0027%, что классифицируется ВОЗ как «очень редкая».

Список литературы находится в редакции.



Оригінальний дезлоратадин

# ЕРІУС®

## НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ



- ІННОВАЦІЙНА ФОРМУЛА<sup>1</sup>**  
усуває різні симптоми алергії
- ПОТРІЙНА ДІЯ<sup>1</sup>**  
протиалергійна, протизапальна, антигістамінна
- ЛИШЕ 1 РАЗ НА ДОБУ<sup>1</sup>**  
активний протягом 27 годин

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату «Еріус», затверджена наказом МОЗУ №46 від 25.01.12. Р.п.: таблетки – наказ МОЗ України №46 від 25.01.2012 №UA/5827/01/01; сироп – наказ МОЗ України №77 від 01.02.2013 №UA/5827/02/01. Інформація, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. ТОВ «Байер», 04071, Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б, тел.: +38(044) 220-33-00, факс: +38(044)230-33-01. www.bayer.ua.  
Реклама лікарського засобу. Інформація призначена для медичних установ та медичних або фармацевтичних представників.



## ЗМІСТ

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ України .....	7, 12
Лечение за рубежом: вынужденная необходимость С.М. Гордиенко .....	20
По итогам заседания круглого стола, 19 февраля, г. Киев	
Оперативно про головне .....	23, 68
Хроніка ключових подій	

## СТОРИНКА ГОЛОВНОГО СПЕЦІАЛІСТА

Наталія Харченко: «Проблема ГЭРБ с годами будет усугубляться» .....	24-25
---	-------

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

Современные взгляды на диагностику и лечение сосудистых заболеваний печени (по материалам рекомендаций EASL и AASLD) .....	27-28
--	-------

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Рациональная анальгетическая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами: быстро и эффективно Т.Л. Можина .....	16-17
Современная стратегия обезболивания с помощью НПВП основывается на результатах РКИ, данных метаанализов и систематических обзоров, а также положениях опубликованных практических рекомендаций	

## КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Метаанализ эффективности и безопасности применения Тиотриазолина при стабильных формах ишемической болезни сердца Е.П. Свищенко, Н.А. Солобюкова, А.А. Макаров .....	4-5
Как эффективно использовать все возможности патогенетической терапии артериальной гипертензии Л.А. Мищенко .....	14-15
Как на первых этапах ведения пациента с АГ выбрать оптимальную антигипертензивную комбинацию?	
Ревмодайджест .....	18
Деякі питання етіопатогенезу остеоартрозу С.І. Сміян .....	19
В інтерв'ю представлені аспекти значущості морфологічних складових хрящової тканини в її регенерації	
Стенокардія: не забуваймо класику М.І. Лутай, А.Ф. Лисенко .....	34-36
Стенокардія напруги є типовим проявом ішемії міокарда і класичним клінічним симптомом ІХС	
Ірбетан-Н у лікуванні хворих з АГ II і III ступеня: результати відкритого рандомізованого порівняльного паралельного клінічного дослідження Ю.М. Сіренко .....	37
За підсумками XVI Національного конгресу кардіологів України, 23-25 вересня 2015 р., м. Київ	
Ацетилсалицилова кислота: новые возможности средства, проверенного временем .....	41
АСК по праву можно считать золотым стандартом в профилактике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы	
Практичне значення правильного вибору діуретика при лікуванні хронічної серцевої недостатності .....	45
Слід зазначити, що спостерігається загальна тенденція до збільшення кількості пацієнтів із ХСН	
Новий взгляд на проблему метаболического синдрома .....	46-47
В 2014 году в г. Вашингтоне (США) состоялось заседание кардиометаболической экспертной комиссии	
Современные подходы к рациональному лечению артериальной гипертензии Т.А. Сикорская .....	49

## НЕВРОЛОГІЯ

Эффективность прегабалина в лечении хронической боли в спине, ассоциированной с болью в нижних конечностях (нейропатическим компонентом) Т. Тагучи, А. Игараша, С. Ватт и др. ....	3
Невродайджест .....	8
Эффективность и переносимость фиксированной комбинации циннаризина и дименгидрината по сравнению с бетастигмином в лечении отогенного головокружения Z. Cirek, M. Schwarz, W. Baumann и др. ....	10-11

## Гілоба®

## Фітосоми

гінкго білоба (1:3),  
еквівалентні гінкго  
білоба екстракту 40 мг  
№ 30, № 60

РП МОЗ України № УА/3693/01/01 від 30.07.10р.,  
відпускається без рецепта



## НОВИНИ МОЗ

## В Україні посилять контроль над тютюном на законодавчому рівні

Першого лютого на прес-конференції народні депутати й експерти з громадського здоров'я презентували результати загальнонаціонального опитування щодо куріння, проведеного Київським міжнародним інститутом соціології.

Дослідження, яке проходило в усіх регіонах України, окрім Автономної Республіки Крим, показало, що загалом поширеність щоденного куріння серед дорослих (віком ≥18 років) жителів України становить 24%, варіюючи від 9% серед жінок до 42,4% серед чоловіків, що майже не відрізняється від показників 2014 р.

У ході опитування вивчався такий важливий аспект боротьби з курінням, як попередження про ризики для здоров'я. Найчастіше зустрічалися медичні попередження, пов'язані з раком легень (33% від усіх діючих в Україні попереджень); передчасною смертю курців (19%). Решта попереджень мали місце лише на 4-8% пачок (замість 10% на кожне з 10 попереджень). Найрідше зустрічалися попередження, що стосуються жінок, а саме пов'язані зі старінням шкіри (4% пачок) та зі шкідливим впливом куріння під час вагітності (4%).

«Міністерство охорони здоров'я України підтримує законопроект № 2820, який є досить потужним законодавчим продуктом. Якщо він набуде чинності, це допоможе зменшити привабливість куріння для молоді. Ми підтримуємо такі ініціативи і запрошуємо громадськість до співпраці, адже саме контроль над тютюном і дотриманням антитютюнового законодавства сприятиме профілактиці виникнення захворювань, спричинених курінням», – додала Наталя Півень, начальник відділу законодавчих ініціатив департаменту громадського здоров'я МОЗ України.

За інформацією прес-служби МОЗ України.

## Дві складові для досягнення мети!

комбінація ірбесартану з гідрохлоротіазидом



- 1 нормалізує АТ у більшого числа пацієнтів
- 2 дозволяє швидше досягти цільових значень тиску
- 3 знижує АТ більш виражено, ніж при монотерапії

## ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Результати дослідження RAPHID. Neutel J.M., et al. Irbesartan/HCTZ combination therapy as initial treatment for severe hypertension to achieve rapid BP control. J Hypertens 2006; 24: S284

Показання. Лікування есенціальній гіпертензії. Дана комбінація з фіксованою дозою показана дорослим пацієнтам, артеріальний тиск яких не можна належним чином контролювати тільки ірбесартаном або гідрохлоротіазидом. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату або до похідних сульфонамідів (гідрохлоротіазид – похідне сульфонамідів), тяжкої ступеня ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), стійка форма глюкозурії, гіперкальціємія, тяжка форма печінкової недостатності, цироз печінки в хронічній формі. Термін придатності: 2 роки.

Регістраційне посвідчення МОЗ України № УА/13717/01/01 та № УА/13717/01/02 від 03.07.14



### Электростимуляция блуждающего нерва способствует уменьшению количества приступов у пациентов с эпилепсией, рефрактерной к лечению

Противоэпилептические препараты (ПЭП) составляют основу терапии эпилепсии. Форму заболевания, при которой клинический эффект через 1-2 года непрерывного приема медикаментозных средств (как минимум 2 режима с использованием комбинаций) не наблюдается, принято считать рефрактерной (устойчивой к лекарствам). Рефрактерной эпилепсией (РЭ) страдают до 40% всех больных. 10-50% таких пациентов – потенциальные кандидаты для хирургического лечения.

Электростимуляция блуждающего нерва (VNS-терапия) может быть выполнена у пациентов, не отвечающих на медикаментозную терапию, а также у больных, имеющих ограничения к проведению хирургического вмешательства. Имплантированный генератор посылает электрические импульсы в левый блуждающий нерв, проходящий в области шеи. Необходимо учитывать показания к проведению хирургической и VNS-терапии.

Оперативное лечение необходимо при:

- мезиальной височной эпилепсии (МВЭ), часто ассоциирующейся с гиппокампальным склерозом;
- фокальной эпилепсии, вызванной структурными поражениями мозга, резекцию которых можно выполнить;
- катастрофических унилатеральных или вторичных генерализованных форм заболевания у новорожденных и детей младшего возраста, ассоциированных с нарушениями со стороны одной полусферы (гемимегалэнцефалией, синдромом Стерджа-Вебера, энцефалитом Расмуссена, корковой дисплазией и наличием порэнцефалической кисты);

• РЭ с приступами падения (т. н. drop-атаками).

МВЭ считается одной из наиболее подходящих для оперативного лечения форм заболевания после получения результатов рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), продемонстрировавшего неоспоримое превосходство передней височной лобэктомии в сравнении с медикаментозной терапией (класс доказательств I).

VNS-терапию следует рассматривать как альтернативу в случае:

- симптоматической локализационно-обусловленной эпилепсии с двусторонней локализацией множественных отдельных очагов, так как иссечение одного из них зачастую не оказывает желаемого эффекта;
- криптогенной или симптоматической генерализованной эпилепсии с диффузными эпилептогенными аномалиями (пациентам с синдромом Леннокса-Гасто (СЛГ) можно назначать VNS-терапию или выполнять каллозотомию; согласно результатам ранее проведенного метаанализа каллозотомия более эффективна в достижении частоты снижения атонических приступов при СЛГ на 50 и 75%, в отношении других типов приступов – тонических, генерализованных тонико-клонических, сложных парциальных и миоклонических – эффективность указанных стратегий сопоставима);
- рефрактерной идиопатической генерализованной эпилепсии;
- неэффективного хирургического лечения;
- наличия противопоказаний к оперативному вмешательству.

Ученые провели 2 многоцентровых РКИ – EO3 и EO5. В испытании EO1-EO5 приняли участие 440 пациентов. Снижение частоты приступов на  $\geq 50\%$  в течение 1-го года отмечалось у 36,8% лиц, через 2 года – у 43,2%, через 3 года – у 42,7% больных. Все побочные эффекты (осиплость голоса, кашель, парестезии, головная боль) постепенно купировались в течение 3-летнего периода. У участников ретроспективного исследования ( $n=436$ ) среднее снижение частоты приступов за 5 лет достигло 55,8%; также обнаружено уменьшение данного показателя на 75,5% за 10 лет у 65 пациентов. Учитывая результаты обоих исследований, ученые пришли к выводу, что стимуляция импульсным током высокой частоты была более эффективна, чем стимуляция током низкой частоты. Среди дополнительных эффектов VNS-терапии отмечались положительно влияние на настроение пациентов (в 75% случаев) и улучшение качества их жизни.

Механическая нейромодуляция – новая многообещающая технология для лечения заболеваний центральной нервной системы. VNS-терапия безопасна, хорошо переносится и может быть предложена в качестве альтернативы пациентам с РЭ, имеющим ограничения к выполнению хирургических вмешательств.

Yamamoto T. Vagus Nerve Stimulation Therapy: Indications, Programming, and Outcomes. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4628168/>

### Эффективность хирургического лечения РЭ: данные метаанализа

Примерно 20-40% пациентов с впервые диагностированной эпилепсией не отвечают на лечение ПЭП. Основным методом терапии РЭ считается хирургический, однако его эффективность до конца не изучена. Целью настоящего метаанализа было оценить данные 20 исследований, в которых применялись 2 метода лечения больных РЭ: хирургический и нехирургический.

Для оценки результатов специалисты использовали шкалу Ньюкасл-Оттава (NOQAS). В качестве первичной конечной точки была принята длительность периодов между приступами, вторичной – влияние терапии на качество жизни (основные критерии качества жизни у больных РЭ – депрессия, тревожность, частота приступов и др.). В общей сложности в исследованиях приняли участие 1959 пациентов с РЭ.

Согласно результатам проведенного метаанализа, хирургический метод лечения позволил снизить частоту возникновения эпилептических приступов у большего количества пациентов с височной РЭ, а также значительно улучшить качество их жизни. Однако стоит отметить, что в группе выполнения оперативных вмешательств имели место осложнения, связанные с инфицированием хирургической раны, кровотечениями в субарахноидальное пространство и эпидуральными гематомами.

Поскольку в настоящий метаанализ было включено всего 2 РКИ, для более точных выводов о преимуществах хирургического лечения больных с РЭ необходимы дополнительные исследования.

Chen B., Hou Z., An N., Yang H. et al. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602736/>

### Комбинированная терапия эмоциональной нестабильности у пациентов с болезнью Альцгеймера

Частота выявления эмоциональной нестабильности у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) достаточно высокая. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность влияния декстрометорфана и хинидина сульфата на эмоциональную нестабильность у больных БА.

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы приняли участие пациенты с БА, у которых тяжесть заболевания составляла  $\geq 4$  балла по шкале оценки психического состояния (MMSE). Во время эксперимента участникам было разрешено принимать антидепрессанты, антипсихотические и снотворные лекарственные средства.

На этапе I пациентов ( $n=220$ ) рандомизировали в соотношении 3:4 для получения декстрометорфана и хинидина ( $n=93$ ) или плацебо ( $n=127$ ). На этапе II участники в группе активной терапии продолжили лечение, а пациентов из группы плацебо разделили на 2 подгруппы в соотношении 1:1 для получения декстрометорфана и хинидина ( $n=59$ ) или плацебо ( $n=60$ ). В качестве первичной конечной точки было принято изменение исходной оценки эмоциональной нестабильности (0 баллов – отсутствие симптомов; 12 баллов – выраженные проявления). В общей сложности 194 участника (88,2%) завершили экспериментальное лечение. В ходе исследования 152 пациента получили декстрометорфан и хинидин и 127 – плацебо. На этапе I в группе активного лечения показатель эмоциональной лабильности уменьшился с 7,1 до 3,8 балла, а в группе контроля – с 7,0 до 5,3 балла (95% доверительный интервал – ДИ – от -2,3 до -0,7;  $p<0,001$ ). На этапе II зарегистрировано уменьшение аналогичного параметра у участников 1-й группы с 5,8 до 3,8 балла, группы плацебо – с 6,7 до 5,8 балла (95% ДИ от -2,9 до -0,3;  $p=0,02$ ). В обеих группах имели место диарея (5,9 против 3,1%) и инфекции мочевыводящих путей (5,3 против 3,9%).

Комбинированная терапия декстрометорфаном и хинидином продемонстрировала клинически значимую эффективность без существенных побочных эффектов, не приводила к развитию когнитивных нарушений или седативного эффекта у пациентов с БА.

Cummings J.L., Lyketsos C.G., Peskind E.R. et al. JAMA. 2015; 314 (12): 1242-1254.

### Эндоваскулярная тромбэктомия при остром ишемическом инсульте: результаты метаанализа

Целью данного исследования было сравнить клинические результаты у пациентов с острым ишемическим инсультом после лечения методом механической эндоваскулярной тромбэктомии и стандартной медикаментозной терапии тканевыми активаторами плазминогена (ТАП).

Специалисты оценивали результат ревазуляризации за 1-е сутки с помощью ангиографии, функциональные нарушения (модифицированная шкала Рэнкина, MRS), частоту внутричерепного кровоизлияния с симптоматическими проявлениями и показатель смерти от всех причин на 90-й день. В метаанализ включили данные 8 РКИ, в которых приняли участие 2423 пациента (средний возраст – 67,4 года; 46,7% женщин): 1313 участникам проводилась эндоваскулярная тромбэктомия, а 1110 – стандартная терапия ТАП.

По сравнению с медикаментозной терапией эндоваскулярная тромбэктомия продемонстрировала лучшие показатели ревазуляризации в 1-е сутки по данным ангиографии (75,8 против 34,1%; относительный риск – ОР – 6,49; 95% ДИ 4,79-8,79;  $p<0,001$ ). Функциональной независимости (MRS 0-2 балла) на 90-й день достигли 44,6% пациентов в группе оперативного вмешательства (95% ДИ 36,6-52,8) и 31,8% больных в группе ТАП (95% ДИ 24,6-40,0). Однако не было зафиксировано существенной разницы в частоте возникновения симптоматических внутричерепных кровоизлияний (5,7 против 5,1%; ОР 1,12; 95% ДИ 0,77-1,63;  $p=0,56$ ) или летальных исходов (15,8 против 17,8%; ОР 0,87; 95% ДИ 0,68-1,12;  $p=0,27$ ) в течение 90 дней.

В настоящем исследовании механическая эндоваскулярная тромбэктомия доказала высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов с острым ишемическим инсультом.

Badhiwala J. H., Nassiri F., Alhazzani W. et al. JAMA. 2015; 314 (17): 1832-1843.

### Экспериментальное лекарство восстанавливает миелиновую оболочку нервных волокон

С учетом результатов нового исследования можно предположить возможность восстановления поврежденной миелиновой оболочки нервных волокон у больных рассеянным склерозом (РС). Считается, что почти у 50% пациентов первым проявлением РС является неврит зрительного нерва (как правило, односторонний).

В испытании II фазы приняли участие 82 пациента с первым эпизодом острого неврита зрительного нерва. Все участники получали высокие дозы стероидов, после чего их рандомизировали на группу приема экспериментального препарата Anti-LINGO-1 либо плацебо 1 раз в 4 нед (в общей сложности 6 доз). Состояние участников оценивалось каждые 4 нед на протяжении 6 мес с заключительным визитом через 8 мес от начала лечения. Эффективность терапии определяли на основании результатов исследования функции зрительного нерва. У участников, получавших экспериментальное лечение, значительно улучшилась латентность (время проведения импульса от сетчатки к зрительной зоне коры головного мозга) по сравнению с пациентами в группе плацебо. Через 6 мес от начала лечения время проведения импульса увеличилось в среднем на 7,55 мс (34%) по сравнению с плацебо. Через 8 мес данный показатель в группе активного лечения был в среднем на 9,13 мс (41%) выше, чем в контрольной.

В настоящее время проводятся дополнительные исследования для изучения свойств экспериментального препарата.

American Academy of Neurology (AAN). Experimental drug may repair nerve damage in multiple sclerosis. ScienceDaily, 14 April 2015.

### Мигрень увеличивает риск возникновения паралича Белла

В журнале Neurology были опубликованы данные исследования, позволяющие предположить наличие связи между мигренью и параличом Белла (невритом лицевого нерва). В исследовании приняли участие 136 704 пациента в возрасте 18 лет и старше, которых разделили на 2 группы. Главным критерием рандомизации служило наличие/отсутствие приступов мигрени. За 3 года наблюдения учеными был зарегистрирован 671 случай паралича Белла в группе пациентов, страдающих мигренью, по сравнению с 365 случаями в контрольной группе. Согласно результатам исследования, мигрень увеличивает риск возникновения паралича Белла в 2 раза. Данная тенденция сохранялась после поправки на пол, высокое артериальное давление и наличие сахарного диабета.

<http://www.sciencenewsline.com/news/2014121723170001.html>

Подготовила Дарья Коваленко



ЗМІСТ

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Дермодайджест ..... 50
Дерматит рук: дифференціальний діагноз, можливості діагностики і терапії ..... 51-52
В многочисленных исследованиях изучали частоту и факторы риска возникновения ДР
Значимость некоторых нутриентов для здоровья кожи
Б. Шишковская, С. Лепецкая-Клусек, К. Козлович и др. .... 53
Современные подходы к противогрибковой терапии у онкогематологических больных
С.Б. Донская, А. Гролл, С.В. Клименко ..... 55-56
По итогам телеконференции, 30 октября 2015 года, г. Киев
Рационализаторские предложения и новые возможности в практике врача-дерматолога
Б.В. Литвиненко, П.В. Логунов, Г.М. Бондаренко ..... 58-60
По итогам 10-й юбилейной научно-практической конференции, 1-2 октября 2015 года, г. Киев
Современные тенденции в лечении акне: данные доказательной медицины ..... 61-62
Что можно порекомендовать пациенту с акне? Какая тактика будет наилучшей при разных формах заболевания?

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ

Гастродайджест ..... 26

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Сучасні підходи до лікування закрепів у практиці сімейного лікаря
Л.С. Бабінець, О.І. Криськів ..... 21-22
Нормальне функціонування товстої кишки у людини залежить від багатьох причин

АЛЕРГОЛОГІЯ

Эриус® в комплексе лечения аллергических заболеваний ..... 63
Общезвестно, что для контроля аллергических заболеваний требуется регулярная или даже пожизненная терапия

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Выбор антибиотика для лечения инфекций нижних дыхательных путей ..... 77-78
В последние годы отмечается повышение частоты атипичных пневмоний как среди взрослого населения, так и в детской популяции

АНТИБИОТИКОТЕРАПІЯ

Цефподоксима проксетил (Цефодокс) в свете данных доказательной медицины ..... 81
Назначение данного препарата обеспечивает соответствующий ожиданиям клинический и микробиологический результат, а главное – хорошо переносится пациентами

MEDICAL NATURE

Фитотерапия: иммуномодуляция и другие эффекты
О.Ф. Мельников, Д.Д. Заболотная, О.Г. Рыльская и др. .... 70-71
Экспериментальное исследование иммунореабилитационного действия фитопрепарата Имупрет при применении антибиотиков
О.Ф. Мельников, О.Г. Рыльская, Т.А. Заяц и др. .... 73

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Субклинический гиперкортицизм: необходимость диагностического поиска
А.Н. Кваченюк, Л.А. Луценко ..... 82
Современные лабораторные исследования позволяют обнаружить субклинический синдром Кушинга до момента его манифестации

ВИДАТНІ ПОСТАТІ

Видатному вченому-фармакологу Надії Олександрівні Горчаковій – 75 років
І.С. Чекман ..... 79

ЮВІЛЕЙ

Апатнесіс vitae: до 80-річчя кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
Ю.М. Мостовой ..... 42-43

ВІСНИК АКАДЕМІЇ УСПІШНОГО ЛІКАРЯ

Юрист – врачу: разговор «без галстуков»
Ю.Н. Сторожук ..... 74-75

Arlevert advertisement featuring a hand holding a pill, a couple embracing, and product packaging. Text includes 'Перша лінія симптоматичного лікування запаморочення', 'Значне покращання – через 1 тиждень', '№1 у Німеччині', 'Ефективніший за бетастин та інші препарати', 'Добре переноситься', and 'По 1 таб. 3 рази на день!'. Includes BERLIN-CHEMIE MENARINI logo.

METAMAKS advertisement featuring a box of the medication and a globe. Text includes 'ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ', 'ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця', 'Покращує метаболізм та енергозабезпечення клітин!', 'кардіопротекторний', 'антиангінальний', 'антигіпоксичний'. Includes BERLIN-CHEMIE MENARINI logo.



# Эффективность и переносимость фиксированной комбинации циннаризина и дименгидрината по сравнению с бетагистином в лечении отогенного головокружения

**В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании препарат Арлеверт (фиксированная комбинация циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг) продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность в лечении вестибулярного головокружения по сравнению с бетагистином. Обоснована рекомендация назначать Арлеверт в качестве первой линии терапии головокружения.**

Поддержание равновесия имеет большое значение в повседневной жизнедеятельности человека. Эта сложная физическая функция зависит от точности обработки мозгом сенсорных данных, поступающих в различные системы (вестибулярную, зрительную, проприоцептивную и когнитивную). Несоответствие сигналов, вызванное необычной и неадаптированной стимуляцией интактных сенсорных систем либо патологической дисфункцией любого афферентного компонента или центров головного мозга, обобщающих эти сигналы, приводит к развитию состояния, известного как головокружение.

Головокружение является не только одним из основных симптомов вестибулярных расстройств, оно также может появиться на фоне разнообразной органической патологии или иметь психогенное происхождение. В большинстве случаев патогенез головокружения связан с патологией вестибулярной системы. Последняя состоит из периферического и центрального отделов. Периферический отдел вестибулярного анализатора представлен полукружными каналами, отолитами, волосными клетками и вестибулярным нервом до его входа в ствол головного мозга. Вестибулярные и глазодвигательные ядра, нейронная сеть вестибулоокулярного рефлекса, мозжечок, ретикулярная формация ствола головного мозга, область *area postrema* составляют центральный отдел вестибулярного анализатора. Головокружение может возникнуть при заболеваниях периферического отдела вестибулярного аппарата и патологии центральной нервной системы, но в большинстве случаев имеют место комбинированные формы центрально-периферического происхождения. Симптомы, сопровождающие вертиго, отличаются в зависимости от его генеза и могут иметь диагностическое значение для установления истинной причины заболевания. Сложность и разнообразие основных патогенетических механизмов головокружения, субъективность восприятия ключевых симптомов часто затрудняют диагностику.

Самые распространенные нарушения со стороны периферического отдела вестибулярного анализатора — вестибулярный неврит и вестибулярная нейропатия, бактериальный и вирусный лабиринтит, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, травма лабиринта или вестибулярного нерва, отосифилис, опухоли, отосклероз, перилимфатическая фистула, аутоиммунные заболевания внутреннего уха, васкулиты, а также явления ототоксичности, вызванные воздействием лекарственных средств или вредных химических веществ. Типичной манифестацией периферического вестибулярного расстройства является головокружение (преимущественно ротационное), сопровождающееся тошнотой, рвотой и другими вегетативными симптомами, а также нейросенсорной тугоухостью и звоном в ушах. Вертиго накладывает определенные ограничения на способность пациентов самостоятельно выполнять ежедневные обязанности, тем самым провоцируя снижение качества жизни таких больных. Потеря равновесия при головокружении ассоциирована с высоким риском падений и лечения травм. В конечном итоге неуверенность при пребывании в положении стоя может привести к вынужденной иммобилизации больного. Социальные последствия головокружения и повышение среднего возраста населения обуславливают целесообразность разработки эффективной терапии вертиго как по индивидуальным, так и по фармакоэкономическим причинам.

Сложность и разнообразие патогенетических механизмов, лежащих в основе головокружения, накладывают отпечаток на лечение этого состояния и делают целесообразным применение препаратов разных фармакологических групп (блокаторов кальциевых каналов, антигистаминных средств, гистаминоподобного

препарата бетагистина, диуретиков, антипсихотиков и других психотерапевтических медикаментов, кортикостероидов, а также средств, улучшающих реологические свойства крови).

В этом исследовании показаны эффективность и переносимость фиксированной комбинации (Арлеверт, производство Hennig Arzneimittel, Германия), содержащей блокатор кальциевых каналов циннаризин (20 мг в таблетке) и антигистаминный препарат дименгидринат (40 мг в таблетке), по сравнению с таковыми бетагистина, широко применяющегося в качестве стандартной терапии периферического вестибулярного головокружения. Арлеверт успешно используется в Германии уже на протяжении более 20 лет для лечения вертиго различного генеза, включая периферический, центральный или комбинированный (периферический/центральный) типы головокружения. Основанием для применения препарата Арлеверт является двойной механизм действия: циннаризин благодаря способности блокировать кальциевые каналы регулирует поступление кальция в клетки лабиринта, а при длительном применении улучшает мозговое кровоснабжение; дименгидринат, в свою очередь, преимущественно оказывает регуляторное воздействие на вестибулярные ядра и прилегающие к ним вегетативные центры в стволе головного мозга.

С момента появления Арлеверта на фармацевтическом рынке было проведено в общей сложности 17 контролируемых клинических исследований с использованием этого комбинированного препарата. Превосходная эффективность и отличная переносимость препарата по сравнению с соответствующими показателями различных стандартных лекарственных средств была доказана в 7 индивидуальных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых и сравнительных клинических исследованиях у пациентов с различными видами головокружений, в том числе при болезни Меньера.

Данное испытание оценивает эффективность и переносимость Арлеверта в лечении головокружения, преимущественно вызванного периферическими вестибулярными расстройствами отогенного происхождения. Комбинированный препарат сравнивался со стандартом лечения данной патологии — бетагистином. В Германии зарегистрированным показанием для приема бетагистина является терапия «состояний, сопровождающихся возникновением головокружений с меньероподобными проявлениями»; этот препарат широко применяется для лечения и профилактики периферического головокружения, включая приступы вертиго, ассоциированные с болезнью Меньера.

В исследовании приняли участие амбулаторные пациенты обоих полов старше 30 лет, страдающие отогенным головокружением. Специфическими критериями включения были  $\geq 1$  эпизод головокружения, расцененный пациентом как приступ вертиго средней и выше степени тяжести на основании данных визуальной аналоговой шкалы, градация которой варьировала от показателя «отсутствие симптомов» до показателя «очень тяжелые проявления». Еще одним критерием включения в исследование был патологический двигательный стереотип по данным теста Унтербергера.

Пациенты с болезнью Меньера не принимали участия в исследовании, т. к. лечение данной патологии требует длительной профилактической терапии, продолжительность которой превышает 4-недельный срок, предусмотренный в данном испытании. Больные с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, пациенты с вертиго, вызванным первичной органической патологией (невестибулярного генеза) или двухсторонней калорической арефлексией также исключались из исследования. Помимо этого, в испытании не принимали участие беременные или кормящие

женщины, а также пациентки, не пользующиеся адекватными методами контрацепции. Длительность заболевания, ранее проводимое лечение и наличие сопутствующих заболеваний не являлись препятствиями для включения в исследование, кроме случаев известных противопоказаний к приему используемых лекарственных средств. Участникам, одновременно принимавшим препараты для лечения вертиго и вазоактивные средства, рекомендовали отказаться от их приема за неделю до начала исследования (7-дневный отмывочный период). Применение других лекарственных средств, которые могли бы взаимодействовать с исследуемым препаратом, было запрещено на протяжении всего периода исследования.

Данное клиническое испытание было спланировано как сравнительное рандомизированное двойное слепое одноцентровое в параллельных группах исследование III фазы. Оно было выполнено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и рекомендациями Хельсинской декларации. Документы исследования были рассмотрены и одобрены соответствующим локальным этическим комитетом и Национальным фармацевтическим институтом. Перед началом исследования всем больным предоставлялась детальная информация (устно и письменно) о ходе испытания; письменное согласие оформлялось до включения пациента в исследование.

Пациентов рандомизировали для 4-недельного приема фиксированной комбинации, содержащей 20 мг циннаризина и 40 мг дименгидрината (1 таблетка 3 р/сут), или препарата сравнения (12 мг бетагистина димезилата, 1 таблетка 3 р/сут). Рандомизацию осуществляли при помощи компьютерной программы, позволившей обеспечить равномерное распределение пациентов по группам в соответствии с рекомендациями Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA). Списки рандомизации хранились у спонсора данного исследования и не были доступны исследователям. С целью обеспечения надлежащих мер при возникновении ситуаций, требующих оказания неотложной медицинской помощи, и поддержания целостности двойного слепого дизайна исследования в отношении участников, не принимавших исследуемый препарат, исследователи получили запечатанные конверты, содержавшие декодирующую информацию для каждого пациента.

Исследуемый препарат произведен компанией Hennig Arzneimittel (Германия) в соответствии с принципами Надлежащей производственной практики (GMP). Для обеспечения двойного слепого дизайна исследования внешний вид, вкус, масса, форма и упаковка исследуемого лекарственного средства и препарата сравнения были совершенно одинаковы. Качество различных партий препаратов, использованных в исследовании, было гарантировано соответствующими сертификатами.

Всем пациентам были проведены инициальный осмотр (перед началом лечения), промежуточное обследование (после  $7 \pm 2$  дней лечения) и заключительный осмотр (после  $28 \pm 2$  дней лечения). На каждом визите фиксировалось наличие/отсутствие симптомов головокружения, регистрировались сопутствующие признаки и любые другие проявления заболевания. Анализировались результаты вестибулоокулярных (Унтербергера и Ромберга) и вестибулоокулярных (спонтанный, позиционный и калорический нистагм) проб. Острота слуха определялась посредством аудиометрии в ходе инициального и заключительного осмотров. Нежелательные реакции фиксировались на протяжении всего периода наблюдения, а также в ходе заключительного визита; их возникновение устанавливали в процессе непосредственного опроса пациента или в ходе анализа медицинских данных. В случае появления побочных эффектов на протяжении испытания пациентам рекомендовали незамедлительно обратиться к исследователю. Общая эффективность и переносимость лечения оценивались как исследователями, так и пациентами на промежуточном и заключительном визитах. Приверженность к лечению определялась на основании подсчета количества таблеток, возвращенных пациентами в конце исследования.



В исследовании участвовали больные (n=61), которых рандомизировали для приема Арлеверта (n=30) или бетагистина (n=31). Среди включенных пациентов не выявлено статистически значимых межгрупповых различий в демографических показателях; длительность терапии была сопоставимой между группами.

У всех пациентов диагностировано периферическое головокружение вестибулярного происхождения (так называемое отогенное головокружение) различной этиологии: отосклеротическое заболевание внутреннего уха (n=9); некомпенсированный вестибулярный неврит (n=7); состояние после стапедэктомии (n=1) или мiringопластики (n=1); кохлеовестибулярные заболевания (вертебробазиллярная недостаточность, иммуноопосредованная, метаболическая или эндокринная дисфункция структур внутреннего уха, n=20); дегенеративные процессы во внутреннем ухе, обусловленные заболеваниями сосудистого генеза, например атеросклерозом (n=23).

Два пациента из группы бетагистина по неизвестным причинам досрочно (после включения) прекратили участие в исследовании и были исключены из дальнейшего наблюдения. Оставшиеся 59 пациентов завершили испытание по протоколу и были включены в анализ эффективности.

### Симптомы головокружения

Первичной конечной точкой эффективности в данном исследовании являлось уменьшение симптомов головокружения по завершении 4-недельного периода лечения. Арлеверт превосходил препарат сравнения бетагистин в нивелировании симптомов головокружения (нестабильности, шаткости, ощущения вращения, склонности к падениям, ощущения подъема, кратковременной потери сознания). Значительное уменьшение симптомов головокружения уже после 1-й недели лечения зарегистрировано в группе пациентов, получавших Арлеверт (p=0,002). Четырехнедельный прием исследуемого препарата способствовал 2-кратному снижению интенсивности головокружения по сравнению с соответствующим показателем для бетагистина (p=0,002).

Исходные значения выраженности симптомов головокружения в группе Арлеверта были сопоставимы с аналогичными данными в группе сравнения (тест Даннета; p=0,337). Перед началом терапии средние значения интенсивности головокружения у пациентов, получавших циннаризин и дименгидринат, составили 1,61±0,39 балла, а у больных, принимавших бетагистин, – 1,54±0,37 балла. Каждый из назначенных препаратов уменьшал выраженность симптомов головокружения через 4 нед лечения по сравнению с исходными показателями. После 4 нед терапии 9 (36,67%) из 30 пациентов основной группы не предъявляли жалоб на головокружение (количество баллов по шкале оценки головокружения равнялось 0), тогда как в группе сравнения головокружение не беспокоило только 2 (6,9%) из 29 участников.

Арлеверт не только эффективнее, чем бетагистин, уменьшал выраженность головокружений, но и превосходил препарат сравнения в снижении интенсивности 4 из 6 симптомов головокружения, а также в ослаблении интенсивности головокружения, спровоцированного 4 из 6 триггерных факторов.

### Вегетативные и сопутствующие симптомы

Исходная выраженность сопутствующих симптомов (тошноты, рвоты, потливости, тахикардии, шума в ушах, снижения остроты слуха) в обеих группах была сопоставимой. Препарат Арлеверт достоверно превосходил бетагистин в уменьшении выраженности сопутствующих симптомов спустя 4 нед после начала терапии. Например, такие часто встречающиеся при головокружении вегетативные симптомы, как тошнота и рвота, были практически полностью купированы после 4 нед приема Арлеверта. По истечении 4-недельной терапии исследуемый препарат эффективнее, чем бетагистин, нивелировал проявления тошноты (p=0,02).

### Вестибулоспиальные тесты

В динамике лечения наблюдалось уменьшение средних значений углового, латерального и продольного отклонений, однако достоверных межгрупповых отличий не зафиксировано. Проводимая терапия не оказала значимого влияния на значения индекса «переднее/заднее отклонение» ни в одной из групп, тогда как показатели «боковое отклонение» прогрессивно уменьшались по сравнению с исходными данными в каждой группе.

### Вестибулоокулярные тесты

У 5 пациентов был диагностирован спонтанный нистагм (3 случая в группе Арлеверта, 2 – в группе

бетагистина). У одного пациента из группы бетагистина выявлен позиционный нистагм в левом и правом положениях. За исключением одного случая, эти симптомы персистировали на протяжении всего периода исследования.

Оба вида лечения воздействовали на калорический нистагм. Первоначально относительно высокая частота калорического нистагма значительно уменьшилась в динамике лечения, но достоверных межгрупповых различий не выявлено.

### Оценка эффективности лечения исследователями и пациентами

Уже через неделю терапии пациенты и исследователи дали высокую оценку эффективности Арлеверта по сравнению с соответствующим показателем для препарата сравнения (пациенты: p=0,006; врачи: p=0,008). Спустя 4 нед терапии эффективность Арлеверта превосходила результативность бетагистина как по ощущениям пациентов, так и по мнению исследователей, однако межгрупповые различия уже не были достоверными.

Оба вида лечения хорошо переносились пациентами. Во время исследования не было зафиксировано серьезных нежелательных реакций. Два пациента из группы бетагистина завершили исследование досрочно по неизвестным причинам и были исключены из наблюдения. Кроме того, еще 2 пациента, получавших бетагистин, сообщили о появлении нежелательных реакций легкой степени тяжести (по одному случаю головной и абдоминальной боли соответственно). После 1-й и 4-й недели лечения все пациенты и исследователи оценили переносимость обоих препаратов как очень хорошую или хорошую.

### Артериальное давление

Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление измеряли в рамках каждого визита при помощи метода Рива-Роччи. Значения САД колебались в пределах от 90 до 180 мм рт. ст.; средние значения САД в группе бетагистина и фиксированной комбинации составили соответственно 124,50±18,86 и 126,83±20,23 мм рт. ст. Исходные значения ДАД варьировали от 60 до 110 мм рт. ст.; средние значения этого показателя в группе сравнения и основной группе равнялись соответственно 83,17±10,04 и 85,33±11,21 мм рт. ст. Таким образом, исходные значения САД и ДАД были сопоставимыми в обеих группах. Прием как Арлеверта, так и бетагистина не вызывал статистически или клинически значимых изменений уровня АД.

### Обсуждение результатов

Оценка эффективности лечения у пациентов с головокружением несколько затруднена сложностью самого заболевания и отсутствием однозначных инструментальных критериев. Основным критерием оценки эффективности терапии является динамика субъективной выраженности симптомов головокружения, беспокоящих пациента; однако необходимо инструментальное подтверждение диагноза головокружения. В данном исследовании для определения эффективности терапии использовались 2 метода: субъективный, основанный на оценке симптомов пациентом, и инструментальный. Поскольку средние значения выраженности головокружения представляют собой параметр для общей оценки степени тяжести вертиго и характеризуют интенсивность ощущений каждого пациента независимо от типа головокружения, этот показатель является эффективным способом оценки терапевтической эффективности обоих препаратов.

Два активных компонента, содержащихся в фиксированной комбинации, – циннаризин (20 мг в таблетке) и дименгидринат (40 мг в таблетке) – имеют различные фармакологические свойства, синергично дополняющие друг друга. В то время как циннаризин влияет преимущественно на периферический отдел вестибулярного анализатора (лабиринт), регулируя локальный приток ионов кальция, дименгидринат преимущественно воздействует на центральные структуры: вестибулярные ядра и прилегающие к ним вегетативные центры в продолговатом мозге. Таким образом, эти 2 активных компонента симптоматически воздействуют на структуры, вовлеченные в патогенез головокружения. Кроме того, циннаризин подобно бетагистину увеличивает приток крови в скомпрометированные интра- и экстракраниальные области. Недавно было показано, что циннаризин непосредственно воздействует на поток ионов кальция в кальциевых каналах вестибулярных наружных волосковых клеток. Учитывая сложную патофизиологию головокружения, одновременное воздействие на периферические и центральные отделы является выгодным преимуществом для достижения быстрого контроля над рассматриваемым нарушением различной этиологии.

При вестибулярных расстройствах отогенного происхождения центральные симптомы часто возникают вследствие нарушения обработки импульсов в головном мозге (сенсорные нарушения). Следовательно, препараты, обладающие центральным механизмом действия, могут быть полезны в лечении таких периферических вестибулярных расстройств. В данном исследовании фиксированная комбинация не только эффективно купировала проявления головокружения, но еще и статистически значимо снижала выраженность сопутствующих вегетативных проявлений. Например, такие неприятные симптомы, как тошнота и рвота, были практически полностью купированы спустя 4 нед приема Арлеверта. Данный факт, вероятно, обусловлен антиэметическими свойствами дименгидрината, который воздействует на вестибулярные ядра и анатомически связанный с ними рвотный центр, расположенный в стволе мозга. Как и следовало ожидать в случае использования средств для лечения вертиго, ни один из исследуемых препаратов не способствовал улучшению остроты слуха или уменьшению шума в ушах.

Действие бетагистина в отношении купирования головокружений связывают с улучшением микроциркуляции во внутреннем ухе. Бетагистин преимущественно используется для лечения периферических вестибулярных расстройств, в частности, для длительной терапии болезни Меньера. Улучшение микроциркуляции способствует уменьшению выраженности головокружений и сопутствующих симптомов; этот эффект развивается относительно медленно после начала приема препарата. Таким образом, бетагистин является оптимальным препаратом для длительной интервальной терапии, но не для контроля острых приступов головокружения – таков вывод, отражающий результаты данного исследования. По сравнению с бетагистином действие фиксированной комбинации не только выражено сильнее, но и наступает значительно быстрее, что может объясняться совместным действием 2 компонентов: краткосрочным влиянием циннаризина на поток ионов кальция в вестибулярной области и продолжительным воздействием на мозговую сосудистую систему, а также активностью дименгидрината в отношении ствола головного мозга.

Результаты данного исследования продемонстрировали, что препарат Арлеверт высокоэффективен в лечении периферического вестибулярного головокружения. Эти данные согласуются с результатами, полученными в других исследованиях, доказавших высокую активность использованного препарата в лечении пациентов с периферическим головокружением вестибулярного происхождения (болезнь Меньера, вестибулярная нейротопия, комбинированное головокружение периферического/центрального происхождения). В этом рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании эффективность и переносимость Арлеверта превосходили таковые стандартной терапии бетагистином. Двойной (центральный и периферический) механизм действия препарата представляет собой уникальное терапевтическое преимущество, позволяющее достичь высокой эффективности лечения.

В данном исследовании не было зафиксировано никаких серьезных нежелательных реакций, подавляющее большинство пациентов в обеих группах оценили переносимость препарата как очень хорошую. Только 2 участника из группы бетагистина сообщили о появлении нежелательных реакций легкой степени тяжести. Это доказывает, что комбинация двух активных компонентов не приводит к снижению переносимости препарата, а наоборот, делает данный параметр сопоставимым с таковым для монокомпонентного бетагистина. Высокая эффективность Арлеверта сочетается с благоприятным профилем безопасности, благодаря чему соотношение «польза/риск» при применении данного препарата значительно превосходит этот показатель для бетагистина.

В настоящем исследовании препарат Арлеверт доказал высокую результативность в лечении вестибулярного головокружения отогенного происхождения. Разнообразные способы оценки эффективности терапии продемонстрировали значительное уменьшение выраженности симптомов вертиго при применении Арлеверта по сравнению со стандартной терапией бетагистином (12 мг 3 р/сут). Таким образом, препарат Арлеверт может применяться в качестве терапии первой линии в лечении отогенного головокружения.

Cirek Z., Schwarz M., Baumann W., Novotny M. Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate Versus Betahistine in the Treatment of Orogenic Vertigo: A Double-Blind, Randomised Clinical Study. Clin Drug Invest. 2005; 25 (6): 377-389.

Перевела с англ. Лада Матвеева





**Скасування радянських санітарних норм – позитивний крок не лише для бізнесу, а й громадян – ДСЕС України**

Про це повідомили під час прес-конференції у Будинку уряду Святослав Протас, т.в.о. голови Державної санітарно-епідеміологічної служби України, головного державного санітарного лікаря України, та Ксенія Ляпіна – голова Державної регуляторної служби України.

Усі державні санітарні норми та правила, які були видані центральними органами виконавчої влади Української РСР та СРСР, у тому числі їх посадовими особами, до 24 серпня 1991 р., перестають діяти

на території України з 1 січня 2017 р. Таку норму містить розпорядження уряду, ухвалене 20 січня 2016 р.

За словами Святослава Протаса, це рішення давно назріло, оскільки прийшов час переходити від так званого санітарного максималізму до раціоналізму. Колись держава максимально зарегулювала сфери діяльності з метою покращення стану справ і в санітарії, і в епідеміології. Після війни, в часи, коли все знаходилося у державній власності, такі норми були виправдані.

Новий підхід до регламентування державного регулювання передбачає встановлення ризику для здоров'я громадян. А як досягти

безпеки для людського здоров'я, вирішує сам суб'єкт господарювання.

Зменшення регулювання сприятиме розвитку бізнесу, конкуренції, створенню нових робочих місць, а це, у свою чергу, – різноманіттю більш дешевих товарів та послуг.

«Перехід до нової моделі досягнення результату непростий, це потребує перебудовування розуміння і контролюючих органів, і самого бізнесу, – наголошує Ксенія Ляпіна. – Відміна радянських санітарних норм матиме позитивний вплив на життя українців, можливо, не так швидко, як би хотілося, – переконана вона. – Це крок вперед, але тільки перший крок – варто переглянути й норми, ухвалені після незалежності України».

Деякі з них сьогодні сприймаються як абсурдні, проте вони ще будуть діяти до 2017 р. Це час від часу призводило до того, що кожне підприємство можна було притягти до відповідальності не за норми, що загрожують життю, а за процес, який не відповідав існуючим нормам.

Так, у санітарних правилах відносно будівництва підприємств громадського харчування рекомендовано розміщати виробничі і складські приміщення таким чином, щоб вони були орієнтовані на північ і північний схід, а обідні зали у приміщеннях для персоналу – на південь і південний схід. Від великих торгових мереж вимагалося виділяти під продаж м'яких засобів окремі приміщення.

**На закупівлях ліків проти туберкульозу через міжнародну організацію ПРООН зекономлено понад 1 млн доларів США державних коштів**

Програма розвитку ООН (ПРООН) підписала контракти з 7 компаніями щодо закупівлі 18 протитуберкульозних лікарських засобів в рамках національних програм з охорони здоров'я загальною вартістю 6 720 427 доларів США. Контракти на поставку протитуберкульозних препаратів було підписано з 4 українськими і 3 іноземними компаніями, зокрема з «Медфарком Центр», ПрАТ «Технолог», «Київмедпрепарат», ТОВ «Юрія Фарма», «Люпін», «Маклеодс Фармацевтік», «Свізера Європа». У цілому в тендерних процедурах взяли участь 24 компанії, із них 11 українських компаній.

«Завдяки прозорим тендерним процедурам, що були проведені відповідно до найвищих міжнародних стандартів, економія на закупівлі препаратів для лікування туберкульозу склала суму більше 1 млн доларів США», – зазначив Янтомас Хімстра, директор ПРООН в Україні.

Також Програма розвитку ООН завершила процес закупівель і уклала договори з компанією «Джензайм Європа В.В.» на постачання ліків для пацієнтів із орфанними захворюваннями на суму 364 184 доларів США.

Як уточнив заступник міністра охорони здоров'я України Ігор Перегінєць, згідно із договором між МОЗ та ПРООН міжнародна організація закуповує лікарські засоби та інші вироби медичного призначення за сімома програмами: для лікування і діагностики туберкульозу, діагностики ВІЛ-інфекції, лікування дітей, хворих на гемофілію типу А або В, а також хворобу Віллебранда, лікування дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит В і С, на орфанні захворювання, лікування вірусного гепатиту В і С. Надходження перших ліків очікується вже в квітні 2016 р.

Зекономлені на закупівлях кошти, за його словами, дадуть можливість докупити додатково необхідні препарати, перелік яких буде узгоджено робочою групою МОЗ України вже найближчим часом.

Міністр охорони здоров'я України Олександр Квіташвілі нагадав, що договір між МОЗ України та ПРООН був підписаний у жовтні минулого року. Міністр підкреслив високий рівень професіоналізму цієї організації та готовності до співпраці: «ООН має світовий досвід у здійсненні широкомасштабних закупівель для урядів різних країн на міжнародних принципах відкритості та прозорості. І ми дякуємо ПРООН не лише за підтримку у закупівлі критично важливих для України ліків, але й за технічну допомогу в роботі над реформуванням системи державних закупівель ліків, що є одним з пріоритетів МОЗ на 2016 рік», – наголосив він.

За інформацією прес-служби МОЗ України

# Дорогі жінки!

Санофі в Україні вітає вас з чудовим весняним святом – Міжнародним жіночим днем!

Внесок жінок у добробут суспільства заслуговує щирої подяки. Ви не лише оберігаєте сімейний затишок, але й піклуєтеся про пацієнтів, даруючи їм свої тепло та ніжність. Ваша відданість, почуття відповідальності і таланти відіграють важливу роль у вдосконаленні системи охорони здоров'я і покращенні життя українців.

Пацієнтам допомагають не лише якісне та інноваційне лікування, але й щира чуйність і турбота жінок. Санофі привносить у життя пацієнтів надію, слідуючи зобов'язанням підтримувати їх та боротися з хворобою. Це наша спільна місія.

Дорогі жінки, нехай кожен ваш день буде насичений яскравими подіями. Будьте здоровими, щасливими та успішними у своїх починаннях!

З повагою,  
Санофі в Україні





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

## Редакційна колегія

- Е.Н. Амосова**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, ректор НМУ ім. А.А. Богомольця
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університета
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академик НАМН України, член-корреспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної і регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцовський**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. А.А. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академик НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- И.И. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології і андрології, головний сексопатолог МЗ України
- Ю.И. Губський**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної і хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.И. Заболотний**, д.м.н., професор, академик НАМН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту отоларингології ім. А.И. Коломийченко НАМН України
- Д.Д. Иванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології і почечнозаместительной терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний дитячий нефролог МЗ України
- В.Н. Коваленко**, д.м.н., професор, академик НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділом клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України
- В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академик НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. А.А. Богомольця
- Б.Н. Маньковський**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний ендокринолог МЗ України
- В.Ф. Москаленко**, д.м.н., професор, академик НАМН України
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх захворювань Вінницького національного медичного університету ім. Н.И. Пирогова
- В.И. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділом профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії і трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України
- А.Н. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації і інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України
- Н.В. Пасечникова**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, директор Інституту очних захворювань і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології і патології опорно-двигального апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академик НАМН України
- И.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академик НАМН, член-корреспондент НАН України, завідувач відділом токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- Н.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академик НАМН, член-корреспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України
- Ю.И. Фещенко**, д.м.н., професор, академик НАМН України, директор Національного інституту фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.И. Цымбалюк**, д.м.н., професор, академик НАМН України, президент НАМН України, заступник директора Інституту нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України
- В.П. Черных**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-корреспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

## Учредитель – Іванченко Ігорь Дмитрієвич

ИЗДАТЕЛЬ – ООО «МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	<b>Татьяна Черкасова</b>	Свидетельство КВ №15650-4122ПР от 03.09.2009 г.
ДИРЕКТОР ПО РАЗВИТИЮ	<b>Людмила Жданова</b>	Индекс издания: 35272
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР	<b>Эльвира Сабадаш</b>	Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.
ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР	<b>Лариса Стороженко</b>	За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы.
МЕДИЦИНСКИЙ ДИРЕКТОР	<b>Алексей Терещенко</b>	Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.
МЕДИЦИНСКИЙ РЕДАКТОР	<b>Ольга Радучич</b>	Рукописи не возвращаются и не рецензируются.
ЛИТЕРАТУРНЫЕ РЕДАКТОРЫ / КОРРЕКТОРЫ	<b>Галина Теркун</b>	
	<b>Оксана Петренко</b>	
	<b>Светлана Кабанова</b>	<b>Адрес для писем:</b>
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА ВЕРСТКИ И ДИЗАЙНА	<b>Лина Арсениук</b>	03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.
ДИЗАЙНЕРЫ	<b>Наталья Дехтярь</b>	E-mail: zu@health-ua.com; <a href="http://www.health-ua.com">www.health-ua.com</a>
	<b>Олег Смага</b>	
	<b>Татьяна Зайчук</b>	Контактные телефоны:
	<b>Ирина Лесько</b>	Редакция ..... <b>521-86-86</b>
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА МАРКЕТИНГА	<b>Наталья Семенова</b>	Отдел маркетинга ..... <b>521-86-91</b>
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРЫ	<b>Инна Головок</b>	Отдел подписки и распространения ..... <b>521-86-98</b>
	<b>Юлия Башкирова</b>	
	<b>Зоя Маймескул</b>	Газета отпечатана в ООО «Видавничий дім «Аванпост-Прим», г. Киев-35, ул. Сурикова, 3/3.
	<b>Мирослава Табачук</b>	Подписана в печать 01.03.2016 г.
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА ПРОИЗВОДСТВА	<b>Ивалин Крайчев</b>	Заказ 01032016. Тираж <b>33 000</b> экз.
ТЕХНИЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР	<b>Сергей Бадеха</b>	Тираж с 15.08.2014 г. и 8700 электронных адресов (дата госрегистрации с 02.01.2012 г.).

## Чарівні панянки!

У переддень весняного свята нам на думку спадає величезна кількість характеристик із префіксом най-. Наймиліші, найтендітніші, найталановитіші, а ще — успішні та наполегливі, цілеспрямовані і здатні на нестандартні сміливі вчинки...

Ми переконані, що саме такими є представниці прекрасної половини людства, які присвятили себе медицині.

Інколи життя вимагає від нас, здавалося б, неможливого — поєднувати ролі професіонала екстра-класу та дбайливої господині, відвайдуса й еталона врівноваженості, людяності, здатної дарувати оточуючим яскраві емоції та демонструвати залізний характер.

Бажаємо Вам пізнати радість кохання і щастя материнства, бажаємо бути лідером в усьому, залишатися при цьому ніжною дружиною, мудрою берегинєю запішного домашнього вогнища, вірною подругою — одним словом, Справжньою Жінкою, сильною у своїй слабкості.

Завжди знаходьте потрібні слова і правильні рішення, час на спілкування з рідними, красу та здоров'я, можливості творити та відкривати нові обрії.

Щастя не шукають, а створюють, поже станьте невід'єрним його джерелом!

## 3 8 Березня!

Щиро ваш,  
колектив «Медичної газети  
«Здоров'я України»





# Как эффективно использовать все возможности патогенетической терапии артериальной гипертензии



Л.А. Мищенко

**Комбинированная антигипертензивная терапия сегодня является стандартным подходом к лечению артериальной гипертензии (АГ) у подавляющего большинства пациентов, страдающих этим заболеванием. Основная цель использования комбинаций антигипертензивных средств – одновременное влияние на различные патогенетические механизмы АГ, поэтому, назначая лечение, важно понимать, какие именно патологические звенья имеют наибольшее значение у конкретного больного.**

**Как на первых этапах ведения пациента с АГ выбрать оптимальную антигипертензивную комбинацию, которая позволит достичь основных целей терапии – адекватного контроля артериального давления (АД) и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений?**

**Как с максимальной эффективностью воздействовать на все звенья патогенеза АГ и при этом обеспечить безопасность лечения? На эти и другие вопросы ответила старший научный сотрудник отдела гипертонической болезни ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук Лариса Анатольевна Мищенко.**

**?** Каковы основные механизмы развития АГ и удается ли повлиять на каждый из них при назначении терапии в реальной практике?

– Несмотря на то что механизмы повышения АД изучаются уже очень давно, до настоящего времени окончательно не выяснена роль всех факторов в развитии АГ. С одной стороны, повышение АД может быть следствием нарушения водно-электролитного баланса и связанной с этим задержки в организме натрия и воды, с другой – активацией симпатической нервной (СНС) и ренин-ангиотензиновой (РАС) систем. Следует отметить, что в последние десятилетия внимание исследователей в значительной степени было сосредоточено на изучении роли РАС в развитии и прогрессировании АГ, а также на возможностях нивелирования системных и тканевых эффектов ангиотензина II. Роль РАС, действительно, трудно переоценить, и сегодня блокаторы РАС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы AT<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II (БРА) являются препаратами 1-й линии и основой терапии пациентов с АГ. Однако в клинической практике не следует забывать о роли симпатoadrenalовой системы как фактора формирования и прогрессирования этого заболевания.

СНС – мощная регуляторная система, действие которой опосредуется в первую очередь через такие медиаторы, как адреналин и норадреналин, принимающие участие в регуляции работы сердца и сосудистого тонуса как непосредственно, так и через воздействие на центральную нервную систему. Кроме того, СНС тесно

взаимодействует с РАС посредством влияния на клетки юстагломерулярного аппарата почек, способствуя высвобождению ренина. Результатом длительной активации СНС является стойкое повышение АД как посредством увеличения сердечного выброса (больше характерно для ранних этапов формирования АГ), так и путем повышения периферического сосудистого сопротивления за счет вазоконстрикции (рис. 1).

**?** Какие факторы риска способствуют гиперактивации СНС?

– Классические факторы риска, которые приводят к развитию АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, тесно связаны с СНС. В первую очередь это ожирение, курение и сахарный диабет. Следует отметить, что их распространенность в украинской популяции достаточно велика. Так, по данным исследования, проведенного в г. Днепрпетровске, распространенность абдоминального ожирения и гиперхолестеринемии в городской популяции составляет 70% (Митченко Е.И. и соавт., 2013). Также следует учитывать влияние стресса на состояние сердечно-сосудистой системы, который запускает целый каскад симпатoadrenalовых реакций и может быть как триггером острых состояний (инфаркта миокарда, инсульта и жизнеопасных аритмий), так и нейрогенным фактором развития АГ. На современном этапе состояние хронического стресса, влияющего не только на психическое, но и соматическое здоровье, особенно актуально для населения Украины. В связи с этим важно уделять внимание факторам риска, способствующим активации СНС,

заранее задумываясь о возможных последствиях их действия.

**?** Возможно ли в реальной клинической практике без специальных исследований определить наличие у пациента с АГ гиперсимпатикотонии?

– Явные признаки гиперсимпатикотонии чаще всего отмечаются у пациентов молодого и среднего возраста с АГ. Кроме того, они могут выявляться у женщин в период пременопаузы с выраженной вегетативной дисфункцией и повышенной тревожностью. К характерным проявлениям гиперсимпатикотонии относятся повышение частоты сердечных сокращений, гиперемия лица, лабильность АД в течение суток. Субъективно больные могут ощущать приливы жара, потливость, озноб, чувство тревоги. Кроме того, сбор анамнеза позволяет уточнить статус курения, наличие синдрома обструктивного апноэ сна, подверженность стрессу. Пациентов с ожирением, сахарным диабетом и другими метаболическими нарушениями также следует отнести к группе больных, которые нуждаются в регуляции активности СНС, поскольку именно гиперсимпатикотония играет важную роль в патогенезе метаболического синдрома. У этих больных могут отсутствовать клинические признаки гиперактивации СНС, однако у них, как правило, повышен регионарный симпатический тонус сердца и почек. Такие пациенты встречаются в нашей практике все чаще, поскольку факторы риска развития гиперсимпатикотонии сегодня широко распространены среди всех социальных слоев и во всех возрастных группах населения.

**?** Каковы последствия хронической активации СНС, помимо стойкого повышения АД?

– Увеличение продукции норадреналина при активации СНС стимулирует целый ряд клеточных реакций, включая экспрессию белков, которые обуславливают, с одной стороны, гипертрофию кардиомиоцитов, а с другой – развитие фиброза. Очевидно, что СНС играет не менее важную роль в поражении органов-мишеней (сердца, сосудов, почек), чем РАС. Хроническая гиперактивация СНС приводит к ремоделированию миокарда (гипертрофии левого желудочка) и сосудистой стенки (утолщению комплекса интимамедиа и ухудшению эластических свойств крупных артерий), развитию нефропатии. Еще одним неблагоприятным последствием увеличения симпатического тонуса является нарушение циркадных ритмов АД. В норме уровень АД днем в среднем на 10-20% выше, чем в ночное время, что обусловлено циркадным ритмом вегетативной нервной системы: преобладание тонуса СНС в период бодрствования и парасимпатической – в ночные часы. Гиперактивация СНС приводит к нарушению суточного профиля АД, что проявляется недостаточным его снижением или даже повышением в ночные часы (non-dipper и night-peaker). Данные типы нарушения суточного профиля АД крайне неблагоприятны с прогностической точки зрения – в исследованиях показано, что у этих больных риск сердечно-сосудистых осложнений почти в 3 раза превышает таковой у пациентов, относящихся к категории dipper (с нормальным циркадным ритмом АД; Verdecchia P. et al., 2012).

Известно, что риск сердечно-сосудистых событий и внезапной кардиальной смерти наиболее высок в ранние утренние часы (с 4 до 10 ч утра) – это период максимальной активности СНС. Чрезмерное усиление симпатического тонуса в эти часы приводит к спазму коронарных артерий, дестабилизации атеросклеротических бляшек и острой

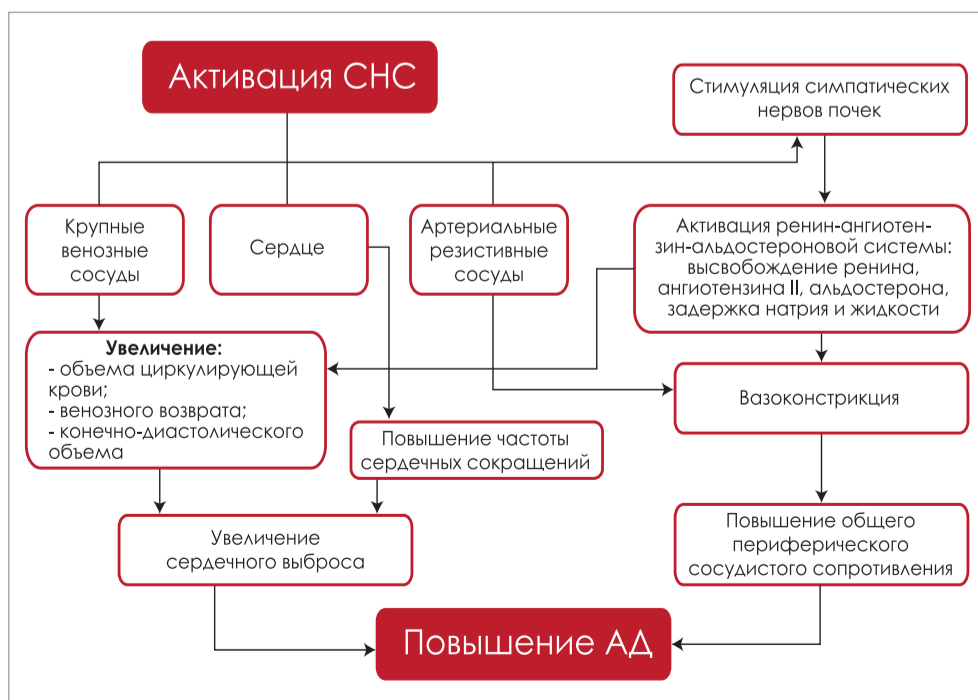


Рис. 1. Роль СНС в развитии АГ (Коваленко В.М., Свищенко Е.П., Сиренко Ю.М., 2010)

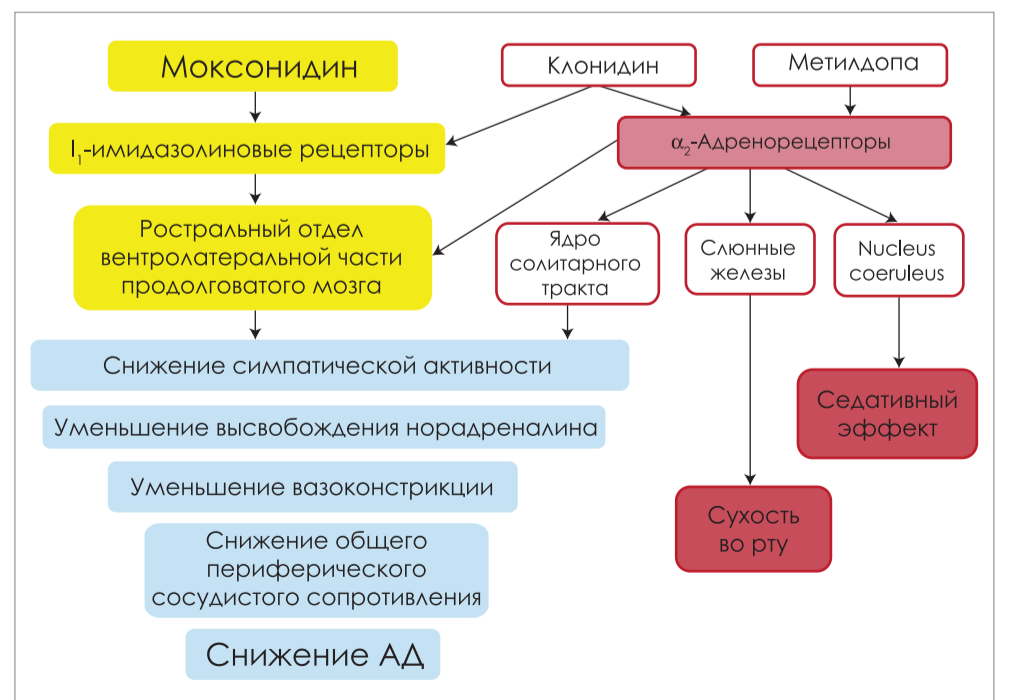


Рис. 2. Механизм действия селективного агониста имидазолиновых рецепторов (van Zwieten P.A., 1999)



окклюзии сосудов. Кроме того, увеличивается риск электрической нестабильности миокарда и возникновения жизнеугрожающих аритмий (Malpas S.C., 2010).

Таким образом, без снижения активности СНС достичь успеха в лечении АГ у многих пациентов крайне сложно, и в некоторых случаях врачи говорят о наличии резистентной АГ. Резистентную АГ диагностируют у пациентов, у которых даже на фоне полноразовой терапии комбинацией из трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик, не удается достичь целевых значений АД. Но часто ли мы задумываемся о том, что поддержанию высокого уровня АД может способствовать гиперактивность СНС? Пытаемся ли повлиять на этот механизм АГ вместо того, чтобы увеличивать дозы и количество препаратов, не обладающих такой способностью? К сожалению, нет. Между тем всего один дополнительный шаг – включение в терапию препарата, уменьшающего гиперсимпатикотонию, – во многих случаях позволяет достигнуть ключевых целей. Таким образом, подбирая терапию для пациентов с АГ, наряду с блокадой РАС необходимо решать еще одну важную задачу – уменьшение выраженности или устранение гиперсимпатикотонии, которая в большинстве случаев сопровождает АГ.

**?** Есть ли возможность снизить гиперактивность СНС, применяя антигипертензивные препараты основных групп терапии и их комбинации?

– В соответствии с современными рекомендациями к препаратам основной группы терапии АГ относятся представители 5 классов – ИАПФ, БРА, антагонисты кальция, диуретики и β-блокаторы. ИАПФ и БРА применяются с целью блокады РАС. Из остальных препаратов только β-блокаторы обладают способностью влиять на активность СНС и могут быть назначены пациентам с выраженными признаками гиперсимпатикотонии. С другой стороны, β-блокаторы рекомендованы к применению при наличии специальных показаний, поскольку доказательства их влияния на прогноз у пациентов с АГ в обычных ситуациях отсутствуют. Кроме того, практически для всех представителей этой группы характерен высокий риск развития неблагоприятных метаболических эффектов, что может усугублять нарушения углеводного и липидного обмена, присущие многим пациентам с АГ. Существуют данные, что применение препаратов этой группы может сопровождаться увеличением массы тела, что нежелательно для больных с ожирением или лиц, склонных к нему.

В связи с этим в ряде случаев более предпочтительным является выбор препарата из средств другой группы терапии АГ, обладающего центральным симпатолитическим действием.

**?** На что следует ориентироваться при выборе препарата этой группы?

– Оптимальным выбором, на мой взгляд, является селективный агонист имидазолиновых рецепторов – моксонидин, который снижает симпатический тонус и оказывает периферическое влияние. Для моксонидина характерны выраженный антигипертензивный эффект и низкий риск развития побочных реакций, свойственных другим препаратам центрального действия – клонидину и метилдопе, которые влияют не только на имидазолиновые рецепторы, но и на α<sub>2</sub>-адренорецепторы (рис. 2).

Моксонидин, как правило, применяется в комбинированной терапии, что соответствует современным европейским рекомендациям по ведению пациентов с АГ и обосновано наличием убедительной доказательной базы эффективности и безопасности его применения с этой целью.

Моксонидин продемонстрировал способность дополнительно снижать АД у пациентов с ожирением и неконтролируемой на фоне стандартной терапии АГ (Abellan et al., 2005). Добавление препарата в дозе 0,4 мг/сут к стандартному лечению на протяжении 6 мес обеспечивало снижение



# ТЕПЕРЬ ДОСТУПНЕЕ!

до  
**-40%**

## Физиотенс

Моксонидин

- Эффективно снижает артериальное давление в комплексной терапии артериальной гипертензии<sup>1,2</sup>
- Применяется в комбинированной терапии с любым классом антигипертензивных препаратов<sup>2,3</sup>



**Краткая информация о препарате ФИЗИОТЕНС**

Регистрационное удостоверение: UA/0315/01/01, UA/0315/01/03. Состав. 1 таблетка содержит 0,2 мг или 0,4 мг моксонидина. Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа. Антигипертензивные лекарственные средства. Агонисты имидазолиновых рецепторов. Код АТС. C02A C05. Показания. Артериальная гипертензия. Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата; синдром слабости синусового узла; брадикардия (в покое менее 50 уд./мин); АВ-блокада II и III степени; сердечная недостаточность. Способ применения и дозы. Стандартная начальная доза моксонидина составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза – 0,4 мг. Максимальная суточная доза – 0,6 мг – принимается в 2 приема. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от реакции пациента. Физиотенс можно принимать независимо от приема пищи, заливая небольшим количеством жидкости. Для пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов на гемодиализе начальная доза – 0,2 мг в сутки. При необходимости и в случае хорошей переносимости препарата дозу можно повысить до 0,4 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью и до 0,3 мг в сутки – тяжелой почечной недостаточностью. Побочные реакции. Наиболее частые побочные эффекты включают сухость во рту, головокружение, астению и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются после нескольких недель лечения. Другие побочные реакции смотрите в инструкции по медицинскому применению. Особенности применения. Моксонидин следует применять особенно осторожно у пациентов с АВ-блокадой I-й степени, тяжелой ишемической болезнью сердца или нестабильной стенокардией, с нарушениями функции почек и др. Если Физиотенс применяется в комбинации с β-адреноблокаторами и оба препарата необходимо отменить, сначала следует отменить β-адреноблокатор, а потом через несколько дней – Физиотенс. Не рекомендуется внезапно прекращать применение физиотенса, дозу следует постепенно уменьшать в течение двух недель. Пациентам с единичными наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат. Моксонидин не следует применять в течение беременности, если нет явной необходимости. Моксонидин не рекомендуется для применения у детей. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия. Одновременное применение препарата с другими антигипертензивными препаратами приводит к аддитивному эффекту. Не рекомендуется одновременное применение Физиотенса с трициклическими антидепрессантами. Моксонидин может усиливать седативный эффект трициклических антидепрессантов, транквилизаторов, алкоголя, седативных и снотворных препаратов, бензодиазепинов при одновременном применении. Категория отпуска. По рецепту.

1. Fenton C. et al. Drugs. 2006; 66 (4): 477–496. 2. Schachter M. et al. Int.J.Clin.Pract. 2003; 57(6):479-482. 3. Farsang C. J. Clin. Basic. Cardiol. 2001; 4: 197-200.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация предназначена для специалистов и распространения на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике, размещении в специализированных медицинских изданиях.

**Будущее зависит от контроля артериального давления**

За дополнительной информацией обращайтесь  
в Представительство «Абботт Лабораториз ГмБХ» в Украине:  
01032, г. Киев, ул. Жиланская, 110.  
Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81.

UAPH5160009



систолического и диастолического АД в среднем на 23 и 12,9 мм рт. ст. соответственно и уменьшение индекса массы тела.

Показано, что моксонидин улучшает чувствительность тканей к инсулину и показатели углеводного и липидного обмена, способствует снижению массы тела (Chazova I., 2006; Karlafti E., 2010). В сравнительном исследовании ALMAZ моксонидин не уступал метформину по влиянию на перечисленные показатели у пациентов с избыточной массой тела, легкой формой АГ, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе. Эти данные свидетельствуют о преимуществах препарата в лечении пациентов с АГ и метаболическим синдромом.

**?** Сегодня антигипертензивные препараты оцениваются с точки зрения наличия органопротекторных эффектов. Существуют ли такие данные для моксонидина?

– В ряде экспериментальных исследований показано, что моксонидин уменьшает регионарную симпатическую активность сердца. Следствием такого эффекта являются регресс гипертрофии левого желудочка, снижение риска развития тахикардий у пациентов с сердечной недостаточностью (Mukaddam-Daher S., Gutkowska J., 2004; Dickstein K., 2000). Уменьшение регионарной активности почек на фоне применения моксонидина сопровождается снижением выраженности микроальбуминурии и увеличением скорости клубочковой фильтрации у больных с умеренным нарушением функции почек (Krespi P.G., 1998; Littlewood K.J. et al., 2007).

Таким образом, назначая моксонидин в составе комбинированной терапии, можно рассчитывать не только на усиление антигипертензивного влияния, но и на дополнительные органопротекторные эффекты.

**?** В каких ситуациях моксонидин в составе комбинированной терапии можно назначить уже на первых этапах лечения АГ?

– Данная тактика будет оправданной и патогенетически обоснованной у многих пациентов с АГ. Моксонидин можно использовать в составе комбинированной антигипертензивной терапии у больных с АГ 2-3 степени, признаками гиперсимпатикотонии или факторами риска (ожирение, метаболический синдром, курение, стресс). Влияние на СНС на самых ранних этапах развития АГ позволит в более короткие сроки достичь главных целей лечения – эффективного контроля АД, снижения риска поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



# Рациональная анальгетическая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами: быстро и эффективно

**В последние годы на основе принципов доказательной медицины разработаны новые варианты анальгетической терапии, учитывающие интенсивность болевого синдрома, тяжесть состояния пациента, наличие сопутствующей патологии, вероятность возникновения нежелательных побочных реакций. Значительная роль в схемах современной анальгезии отводится нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) – лекарственным средствам, способным оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие благодаря блокаде фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и снижению синтеза простагландинов. Способность быстро и эффективно купировать болевой синдром различной интенсивности сделала НПВП неотъемлемой частью практической деятельности врачей разных специальностей: терапевтов, хирургов, ревматологов, анестезиологов, неврологов и гинекологов. Обширные показания к применению НПВП и большое разнообразие препаратов, относящихся к этой фармакологической группе и представленных на фармацевтическом рынке, требуют от клиницистов особой тщательности в выборе схем лечения.**

## Доказательные подходы к анальгезии: показания к применению

Современная стратегия обезболивания с помощью НПВП основывается на результатах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), данных метаанализов и систематических обзоров, а также положениях опубликованных практических рекомендаций. Эффективность применения НПВП в качестве симптоматического обезболивающего средства доказана при широком спектре заболеваний и патологических состояний.

## Острая мышечно-скелетная боль

Эффективно купировать острую мышечно-скелетную боль, по мнению экспертов Кокрановского сотрудничества, можно с помощью НПВП (Derry S. et al., 2015). Данный вывод ученые сделали на основании обновленного метаанализа 61 исследования, где сравнивалась эффективность различных топических форм НПВП (гель, спрей, крем) в лечении указанной патологии. Проанализировав результативность применения ингибиторов ЦОГ на большой выборке пациентов (5311 человек использовали топические формы НПВП, 3470 больных получали плацебо, 220 участников принимали пероральные формы НПВП), эксперты пришли к выводу, что эффективность наружного применения НПВП при небольших травматических повреждениях (растяжениях, ушибах) сопоставима с таковой при пероральном приеме этих препаратов. Следует отметить, что в данном метаанализе результативность локального применения оценивалась с помощью показателя NNT (number needed to treat) – количества больных, которых необходимо пролечить для получения одного благоприятного результата. Минимальные значения этого показателя, свидетельствующие о высокой эффективности препарата, были зафиксированы для диклофенака (NNT=1,8; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,5-2,1), кетопрофена (NNT=2,5; 95% ДИ 2,0-3,4) и ибупрофена (NNT=3,9; 95% ДИ 2,7-6,7) в форме геля, тогда как для других средств и иных форм выпуска значения NNT превышали 4.

## Аксиальный спондилоартрит

НПВП являются препаратами выбора для лечения еще одной тяжелой инвалидизирующей патологии – аксиального спондилоартрита. Группа экспертов Кокрановского сотрудничества под руководством F.P. Kroon (2015) с особой тщательностью проанализировала результаты 39 исследований (35 РКИ, 2 частично РКИ, 2 когортных испытаний), в которых изучалась эффективность НПВП в лечении аксиального спондилоартрита. Основываясь на полученных данных, эксперты утверждают, что НПВП превосходят плацебо в купировании болевого синдрома: интенсивность боли у пациентов, принимавших НПВП, была

на 16,5 баллов ниже, чем у больных, получавших плацебо (95% ДИ от -20,8 до -12,2; данные 4 РКИ, n=850, доказательства высокого качества; NNT=4; 95% ДИ 3,0-6,0). Применение ингибиторов ЦОГ способствовало снижению активности заболевания: в основной группе значения Батского индекса активности анкилозирующего спондилоартрита (индекса BASDAI) были на 17,5 баллов ниже (95% ДИ от -23,1 до -11,8), чем в контрольной группе (данные 1 РКИ, n=190, доказательства среднего качества; NNT=3; 95% ДИ 2,0-4,0). Назначение НПВП благоприятно влияло на функциональную активность больных: терапия НПВП способствовала снижению Батского индекса функциональных нарушений при анкилозирующем спондилоартрите (индекса BASFI) на 9,1 балла (95% ДИ от -13,0 до -5,1) по сравнению с контрольной группой (данные 2 РКИ, n=356, доказательства высокого качества; NNT=5; 95% ДИ 3,0-8,0). Применение НПВП не ассоциировалось с увеличением индекса Батского метрولوجического индекса анкилозирующего спондилоартрита (индекса BASMI) или прогрессированием рентгенологических признаков заболевания. Подобные данные были получены в отношении селективных ингибиторов ЦОГ-2: эти препараты снижали интенсивность болевого синдрома (-21,7 балла; 95% ДИ от -35,9 до -7,4; данные 2 РКИ, n=349, доказательства высокого качества; NNT=3; 95% ДИ 2,0-24,0), уменьшали активность заболевания (индекс BASDAI: -22 балла; 95% ДИ от -27,4 до -16,6; данные 1 РКИ, n=193, доказательства среднего качества; NNT=2; 95% ДИ 1,0-3,0), улучшали функциональную активность (индекс BASFI: -13,4 балла; 95% ДИ от -17,4 до -9,5; данные 2 РКИ, n=349, доказательства высокого качества; NNT=3; 95% ДИ 2,0-4,0) по сравнению с плацебо.

## Латеральный эпикондилит

В лечении одной из наиболее распространенных патологий опорно-двигательного аппарата – латерального эпикондилита (воспаления места прикрепления мышц к латеральному надмыщелку плечевой кости), известного также как «локоть теннисиста», преимущественно используются НПВП. Эксперты Кокрановского сотрудничества проанализировали эффективность указанной группы средств в лечении этой патологии. P. Pattanittum и соавт. (2013) установили, что топические формы НПВП превосходят плацебо в купировании болевого синдрома (средние различия (СР) -1,64; 95% ДИ от -2,42 до -0,86; NNT=7; 95% ДИ 3,0-21,0; данные 3 РКИ, n=153, доказательства низкого качества). Эффективность местного применения НПВП к 14-му дню терапии пациенты оценивали как «хорошую» или «отличную» по сравнению с плацебо (относительный риск – ОР – 1,49; 95% ДИ 1,04-2,14; данные 1 РКИ, n=85, доказательства низкого качества). В то же время локальное нанесение НПВП достоверно чаще сопровождалось появлением

кожной сыпи по сравнению с плацебо (2,5 vs 1,3% соответственно).

Преимущества пероральных форм НПВП в лечении латерального эпикондилита рассматривались всего в 2 РКИ, в которых были получены доказательства низкого качества или противоречивые данные: в одном исследовании пероральный прием НПВП признан более эффективным, чем плацебо, тогда как в другом испытании не было зафиксировано достоверных межгрупповых различий. В то же время применение таблетированных форм НПВП ассоциировалось с увеличением риска развития нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с плацебо (данные 1 РКИ). Подчеркнув, что ни в одном РКИ не проводилось непосредственное сопоставление эффективности топических и пероральных форм НПВП, эксперты не смогли сделать однозначный вывод о преимуществе локального нанесения НПВП над пероральным применением этих средств в лечении латерального эпикондилита.

## Боль в послеоперационном периоде

В настоящее время для купирования боли в послеоперационном периоде используются различные лекарственные средства как в виде монотерапии, так и в составе многокомпонентной анальгезии, однако пока ни одна из комбинаций не признана золотым стандартом. J.V. Dahl и соавт. (2014) попытались установить, какие препараты обладают наиболее выраженным обезболивающим действием: парацетамол, селективные/неселективные НПВП, глюкокортикоиды, габапентин или их комбинации. Оказалось, что монотерапия парацетамолом, НПВП, селективными ингибиторами ЦОГ-2, габапентином на протяжении первых 24 ч после оперативного вмешательства обеспечивает снижение используемой дозы морфина на 6,3 (95% ДИ 3,7-9,0), 10,2 (95% ДИ 8,7-11,7), 10,9 (9,1-12,8 мг) и ≥13 мг соответственно. Минимальный анальгетический эффект зафиксирован у глюкокортикоидов – их применение позволяет уменьшить суточную дозу морфина всего на 2,33 мг (95% ДИ 0,26-4,39). В отличие от глюкокортикоидов прегабалин (>300 мг/сут) эффективен в купировании боли в послеоперационном периоде – введение этого препарата ассоциировалось с уменьшением суточной дозы морфина на 13,4 мг (95% ДИ 4,0-22,8). Однако ученые не смогли объяснить, чем вызвано такое явление – синергизмом действия прегабалина и других препаратов или допущенной ошибкой в математических расчетах. Поэтому для облегчения состояния больных в послеоперационном периоде J.V. Dahl и соавт. рекомендуют использовать препараты с доказанной эффективностью и клинически значимыми анальгетическими свойствами – селективные и неселективные НПВП, габапентин.

Одной из относительно новых тенденций в купировании болевого синдрома у пациентов в послеоперационном периоде является назначение НПВП перед проведением оперативного вмешательства. Обоснованность данного подхода доказана группой китайских ученых под руководством Z.W. Ji (2015), опубликовавших метаанализ 6 РКИ (n=228), в которых изучался анальгетический эффект предоперационного назначения НПВП пациентам, нуждавшимся в тотальном эндопротезировании коленного сустава. Оказалось, что средние значения визуальной аналоговой шкалы через 12 ч (взвешенная разность средних (ВРС) -0,60; 95% ДИ от -0,83 до -0,37; p<0,0001) и 24 ч (ВРС -0,74; 95% ДИ от -1,29 до -0,19; p=0,008) после оперативного вмешательства у больных, начавших принимать НПВП в предоперационный период, были значительно меньше по сравнению с аналогичными



показателями у пациентов, которым эти препараты были назначены после завершения операции. Прием НПВП перед хирургическим вмешательством способствовал снижению интенсивности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде: показатели модифицированной цифровой рейтинговой шкалы боли у пациентов основной группы через 24 ч (ВРС -0,50; 95% ДИ от -0,70 до -0,30;  $p < 0,00001$ ) и 48 ч (ВРС -0,55; 95% ДИ от -0,65 до -0,45;  $p < 0,00001$ ) после завершения операции и иммобилизации сустава достоверно отличались от соответствующих значений у больных контрольной группы. Аналогичная картина наблюдалась при расширении двигательного режима: увеличение объема движений и повышение нагрузки на сустав в течение 24 ч (ВРС -0,82; 95% ДИ от -1,26 до -0,38;  $p < 0,00001$ ) и 48 ч (ВРС -0,71; 95% ДИ от -0,82 до -0,60;  $p < 0,00001$ ) вызывало меньше болезненных ощущений у тех пациентов, которые начали принимать НПВП перед операцией, в отличие от больных, приступивших к приему ингибиторов ЦОГ после хирургического вмешательства. Пациенты основной группы реже нуждались во введении морфина в течение 1-го (ВРС -1,35; 95% ДИ от -1,92 до -0,79;  $p < 0,00001$ ) и 2-го (ВРС -1,60; 95% ДИ от -2,68 до -0,52;  $p = 0,004$ ) послеоперационного дня по сравнению с больными контрольной группы. Z.W. Ji и соавт. также провели сравнительный анализ безопасности пред- и послеоперационного назначения НПВП: частота возникновения таких гастроинтестинальных побочных эффектов, как тошнота и рвота, достоверно не отличалась между группами (ОР 0,83; 95% ДИ 0,54-1,28;  $p = 0,40$ ). Ученые подчеркнули, что прием НПВП перед оперативным вмешательством позволяет уменьшить риск возникновения послеоперационного зуда (ОР 0,35; 95% ДИ 0,15-0,84;  $p = 0,02$ ).

Следует привести результаты еще одного метаанализа, в котором была проанализирована безопасность применения НПВП как составляющей многокомпонентной аналгезии при колоректальной резекции (Bhangu A. et al., 2014). Ученые рекомендуют с осторожностью назначать НПВП в послеоперационном периоде у больных, перенесших резекцию толстого кишечника и прямой кишки, т. к. применение этих препаратов может спровоцировать несостоятельность анастомоза (данные 8 РКИ,  $n = 4464$ , ОР 2,14;  $p < 0,001$ ). Наибольшие опасения у экспертов вызывает прием неселективных НПВП, на фоне которых вероятность несостоятельности наложенного анастомоза более высока (данные 6 РКИ,  $n = 3074$ , ОР 2,37;  $p < 0,001$ ), чем при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 (данные 4 РКИ,  $n = 1223$ ; ОР 2,32;  $p = 0,170$ ).

#### Почечная колика

Нюансы целесообразности и безопасности назначения НПВП пациентам с острой почечной коликой рассматривались в недавно опубликованном систематическом обзоре, представленном экспертами Кокрановского сотрудничества (Afshar K. et al., 2015). Результаты метаанализа 37 РКИ ( $n = 4483$ ) свидетельствуют, что применение НПВП при почечной колике позволяет эффективнее купировать болевой синдром, чем введение спазмолитиков (СР -12,97; 95% ДИ от -21,80 до -4,14; данные 5 РКИ,  $n = 303$ ;  $I^2 = 74\%$ ), а аналгетический эффект комбинации НПВП и спазмолитика превосходит таковой монотерапии НПВП (СР -1,99; 95% ДИ от -2,58 до -1,40; данные 2 РКИ,  $n = 310$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Эксперты утверждают, что введение НПВП ассоциировано с 50% снижением интенсивности болевого синдрома в течение 1-го часа по сравнению с плацебо (ОР 2,28; 95% ДИ 1,47-3,51; данные 3 РКИ,  $n = 197$ ;  $I^2 = 15\%$ ). При этом НПВП эффективнее купируют боль при почечной колике, чем М-холинолитик гиосцин (ОР 2,44; 95% ДИ 1,61-3,70; 5 сравнений,  $n = 196$ ,  $I^2 = 28\%$ ). Представители Кокрановского сотрудничества попытались определить наиболее эффективный НПВП, однако смогли установить только самый слабый препарат этой группы: К. Afshar и соавт. утверждают, что для купирования почечной колики не следует использовать индометацин, поскольку этот препарат наименее эффективен в купировании болевого синдрома среди всех НПВП (ОР 1,27; 95% ДИ 1,01-1,60; данные 4 РКИ,  $n = 412$ ;  $I^2 = 55\%$ ). Кроме того, эксперты рекомендуют

внимательно относиться к пациентам, принимающим диклофенак: на фоне приема 75 мг этого препарата вероятность рецидива болевого синдрома в течение первых 24 ч достоверно выше, чем при применении 40 мг пироксикама (ОР 0,05; 95% ДИ 0,00-0,81;  $n = 60$ ). В то же время внутримышечное введение пироксикама не гарантирует защиты от возобновления боли через 72 ч по сравнению с внутривенным введением парацетамола (ОР 1,00; 95% ДИ 0,65-1,54;  $n = 82$ ).

#### Желчная колика

Один из самых интенсивных среди известных видов боли – желчная колика – также может быть успешно купирован с помощью НПВП. К такому выводу пришли А. Colli и соавт. (2012), основываясь на результатах метаанализа 11 РКИ ( $n = 1076$ ). Оказывается, прием НПВП позволяет не только полностью нивелировать болевой синдром у большинства пациентов по сравнению с плацебо (ОР 3,77; 95% ДИ 1,65-8,61;  $I^2 = 73\%$ ), но и значительно снизить риск развития осложнений (ОР 0,53; 95% ДИ 0,31-0,89;  $I^2 = 35\%$ ). Исследователи утверждают, что НПВП более эффективно купируют боль, чем спазмолитики (ОР 1,47; 95% ДИ 1,03-2,10;  $I^2 = 55\%$ ), причем результативность НПВП в лечении желчной колики не уступает таковой опиоидных анальгетиков (ОР 1,05; 95% ДИ 0,82-1,33;  $I^2 = 74\%$ ). Также А. Colli и коллеги отмечают, что у пациентов с желчной коликой НПВП являются препаратами первой линии терапии, т. к. они купируют боль с такой же эффективностью, как опиоиды, и достоверно снижают вероятность появления тяжелых осложнений.

#### Первичная дисменорея

Первичная дисменорея является распространенной гинекологической проблемой, возникающей у девушек и женщин репродуктивного возраста и проявляющейся интенсивной болью внизу живота во время менструации, которая может быть решена с помощью НПВП. Эксперты Кокрановского сотрудничества решили проверить обоснованность данного утверждения. Проанализировав результаты 80 РКИ ( $n = 5820$ ), J. Marjoribanks и соавт. (2015) подтвердили, что эффективность НПВП в купировании болевого синдрома при первичной дисменорее превосходит таковую плацебо (ОР 4,37; 95% ДИ 3,76-5,09; данные 35 РКИ;  $I^2 = 53\%$ ; низкое качество доказательств). При этом ученые подчеркнули, что прием плацебо в 18% случаев ассоциирован с достижением хорошего или отличного контроля над болью, тогда как применение НПВП обеспечивает такие показатели в 45 и 53% случаев соответственно. Однако купирование болевого синдрома с помощью НПВП сопряжено с развитием различных побочных эффектов (любые нежелательные явления: ОР 1,29; 95% ДИ 1,11-1,51; данные 25 РКИ,  $I^2 = 0\%$ ; низкое качество доказательств), в т. ч. гастроинтестинальных (ОР 1,58; 95% ДИ 1,12-2,23; данные 14 РКИ,  $I^2 = 30\%$ ) и неврологических (ОР 2,74; 95% ДИ 1,66-4,53; данные 7 РКИ,  $I^2 = 0\%$ ; низкое качество доказательств). Особенности дизайна отобранных РКИ не позволили экспертам Кокрановского сотрудничества определить наиболее эффективный НПВП для купирования болевого синдрома при первичной дисменорее, однако J. Marjoribanks и соавт. смогли доказать, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 не имеет преимуществ по сравнению с неселективными НПВП. В то же время эксперты представили данные, подтверждающие, что любой НПВП более эффективен в купировании боли, чем парацетамол (ОР 1,89; 95% ДИ 1,05-3,43; данные 3 РКИ,  $I^2 = 0\%$ ; низкое качество доказательств).

#### Паллиативная обезболивающая терапия

НПВП отводят значительную роль в паллиативной терапии при онкологических заболеваниях. Изредка они применяются в качестве монотерапии, но в большинстве случаев эти препараты назначаются в комбинации с опиоидными анальгетиками. По данным метаанализа 42 РКИ ( $n = 3084$ ), представленного экспертами Кокрановского сотрудничества под руководством Е. McNicol (2005), НПВП достоверно превосходят плацебо в купировании онкологической боли. Сведения

о повышении эффективности обезболивания при комбинации НПВП и опиоидов носят противоречивый характер. Ожидается, что обновленный метаанализ, который эксперты Кокрановского сотрудничества планируют презентовать в этом году, будет содержать ответы на этот и многие другие вопросы.

#### Головная боль напряжения, мигрень

НПВП хорошо купируют головную боль напряжения и мигренозные атаки. По мнению А.Р. Verhagen и соавт. (2010), выполнивших систематический обзор 41 РКИ, все НПВП приблизительно одинаково эффективно устраняют головную боль напряжения. В отличие от немецких ученых С.С. Suthisang и соавт. (2010) считают, что для лечения тяжелой формы мигрени лучше использовать напроксен, т. к. этот препарат не только уменьшает интенсивность головной боли (ОР 1,58; 95% ДИ 1,41-1,77;  $p < 0,00001$ ), но и полностью ликвидирует ее уже через 2 ч от момента приема (ОР 2,22; 95% ДИ 1,46-3,37;  $p = 0,0002$ ). По мнению экспертов Кокрановского сотрудничества, не только напроксен может применяться для лечения приступов мигрени: S. Degu и коллеги (2013) рекомендуют использовать 50 мг диклофенака калия; V. Kirthi и соавт. (2013) настаивают на применении 1000 мг аспирина, а группа исследователей под руководством R. Rabbie (2013) советуют отдавать предпочтение 400 мг ибупрофена.

#### Кетопрофен и декскетопрофен

Анализируя эффективность различных НПВП в купировании болевого синдрома различного генеза, эксперты Кокрановского сотрудничества посвятили один из метаанализов двум препаратам – кетопрофену и декскетопрофену (Barden J. et al., 2009). Отобрав РКИ, в которых аналгезия в периоперационном периоде после хирургических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза, опорно-двигательном аппарате, стоматологических процедур достигалась посредством введения кетопрофена (14 РКИ,  $n = 968$ ) или декскетопрофена (7 РКИ,  $n = 681$ ), эксперты подтвердили, что оба препарата обладают выраженным обезболивающим эффектом. При применении кетопрофена в дозе 12,5-100 мг показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить для снижения интенсивности болевого синдрома на  $\geq 50\%$  в течение 4-6 ч после введения препарата) составил 2,4-3,3. Эксперты подчеркивают, что в стоматологической практике для достижения максимального аналгетического эффекта следует использовать высокие дозы кетопрофена, т. к. при применении препарата в дозе 12,5 мг значение NNT составляет 2,4; а при назначении кетопрофена в дозе 100 мг эффективность лечения повышается: показатель NNT снижается до 1,6. Декскетопрофен также признан препаратом, способным эффективно купировать болевой синдром средней и сильной интенсивности: при назначении 10/12,5 и 20/25 мг декскетопрофена значения NNT составляют 3,2 и 3,6 соответственно.

Эффективность применения декскетопрофена показана в целом ряде РКИ. Например, доказано, что внутривенное введение данного препарата как составляющей многокомпонентной аналгезии при выполнении гистерэктомии позволяет повысить эффективность обезболивания и достоверно снизить потребность в опиоидных анальгетиках (Tuncer S. et al., 2010). Комбинация декскетопрофена (25 или 37,5 мг) и фроватриптана (2,5 мг) признана более эффективной в купировании менструальной мигрени, чем монотерапия фроватриптаном (Allais G., 2015). Однократное введение декскетопрофена перед стоматологическим вмешательством позволяет лучше контролировать болевой синдром в послеоперационном периоде по сравнению с плацебо (Cagiran E. et al., 2014).

Таким образом, тщательный и взвешенный анализ современных данных доказательной медицины позволяет выбрать НПВП, оптимально подходящий для быстрого и эффективного купирования болевого синдрома различного генеза.



## Применение комбинации хондроитинсульфата и глюкозамина гидрохлорида при болевом синдроме у пациентов с остеоартритом коленного сустава

**Цель** данного двойного слепого многоцентрового рандомизированного исследования – сравнить эффективность и безопасность комбинации хондроитинсульфат/глюкозамина гидрохлорид и целекоксиба у пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава и тяжелым болевым синдромом.

**Методы.** В исследовании приняли участие 606 больных с ОА коленного сустава из медицинских центров Франции, Германии, Испании и Польши. У пациентов наблюдался ОА II-III стадии по шкале Kellgren-Lawrence со средней/тяжелой

степенью выраженности болевого синдрома ( $\geq 301$  балла по шкале WOMAC). Участников исследования рандомизировали для получения ежедневно в течение 6 мес 400 мг хондроитинсульфата и 500 мг глюкозамина гидрохлорида (группа 1) и 200 мг целекоксиба (группа 2). В качестве первичной конечной точки использовалось среднее снижение интенсивности боли по шкале WOMAC через 6 мес терапии в сравнении с исходным показателем. Вторичными конечными точками были: показатели функции и скованности сустава по шкале WOMAC; значения визуально-аналоговой шкалы боли; наличие суставного выпота и отечности; применение терапии резерва; критерии OMERACT-OARSI и уровень качества жизни по опроснику EuroQol-5D.

**Результаты.** Скорректированное среднее изменение боли по шкале WOMAC составило в группе хондроитинсульфата/

глюкозамина гидрохлорида -185,7 (95% доверительный интервал - ДИ – от -200,3 до -171,1; снижение на 50,1%), в группе целекоксиба аналогичный показатель достиг -186,8 (95% ДИ от -201,7 до -171,9; снижение на 50,2%). При оценке через 6 мес терапии количество пациентов, соответствующих критериям OMERACT-OARSI, составило 79,7% в группе хондроитинсульфата/глюкозамина гидрохлорида и 79,2% – в группе целекоксиба. В обеих группах частота развития отечности суставов и суставного выпота снизилась более чем на 50%. В отношении остальных вторичных конечных точек существенных различий не наблюдали. Частота неблагоприятных событий оценивалась как низкая и была сопоставимой в обеих группах.

**Выводы.** Эффективность снижения боли при использовании комбинации хондроитинсульфата и глюкозамина гидрохлорида в течение 6 мес у пациентов с ОА коленного

сустава сравнима с таковой при лечении целекоксибом и характеризуется хорошим профилем безопасности.

**Hochberg M.C. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Ann Rheum Dis. 2016 Jan; 75 (1): 37-44.**

## Алгоритм ведения пациентов с ОА коленного сустава: от доказательной медицины к реальной практике

В 2014 г. Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) опубликовало алгоритм ведения пациентов с ОА коленного сустава, содержащий практические рекомендации по определению приоритетных терапевтических подходов. Анализ результатов реальной клинической практики подтверждает целесообразность применения фармакотерапии с целью снижения интенсивности боли и улучшения функции при ОА, минимизации неблагоприятных событий, обеспечения болезнью-модифицирующих эффектов, улучшения долгосрочных исходов (отсрочка протезирования сустава) и фармакоэкономических факторов (сокращение использования ресурсов системы здравоохранения). В данной публикации приведена обновленная оценка эффективности терапевтических подходов при ОА с целью предоставления легковоспроизводимых рекомендаций по лечению указанной патологии коленного сустава в условиях первичной медицинской помощи и обеспечению индивидуального подхода к пациенту.

В качестве первой линии терапии ОА рекомендовано применение симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA). Доказательная база высокого качества накоплена в отношении глюкозамина сульфата и хондроитинсульфата. Парацетамол может назначаться только как т.н. терапия спасения, что обусловлено его ограниченной эффективностью и появлением нарастающих побочных эффектов относительно безопасности. Топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут использоваться в качестве дополнительной симптоматической терапии, поскольку обладают эффективностью, сопоставимой с оральными НПВП, при отсутствии риска системных нарушений.

При наличии у пациента персистирующих симптомов ОА в качестве терапии второй линии применяются оральные НПВП. Однако следует принимать во внимание высокую гетерогенность указанных средств касательно способности провоцировать появление побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы и проводить стратификацию пациентов с целью достижения максимальной пользы при минимальном риске.

Следующим этапом ведения пациента являются внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты, обладающие пролонгированной клинической эффективностью. Результативность короткого курса еженедельных инъекций гиалуроновой кислоты сохраняется в течение последующих 6 мес.

Последним этапом лечения, предшествующим оперативному вмешательству, является медленное титрование дозы трамадола замедленного высвобождения. Слабый опиоидный анальгетик трамадол обладает длительным обезболивающим эффектом и отличается приемлемой переносимостью.

Таким образом, алгоритм ведения пациента с ОА коленного сустава предусматривает назначение глюкозамина сульфата и хондроитинсульфата в качестве терапии первой линии. На втором, третьем и четвертом этапах медикаментозной терапии назначаются оральные НПВП, инъекции гиалуроновой кислоты и трамадол замедленного высвобождения соответственно.

**Bruyere O. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2015 Dec 2.**

Подготовил **Игорь Кравченко**

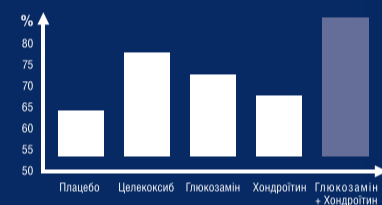
# ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ОСТЕОАРТРОЗУ



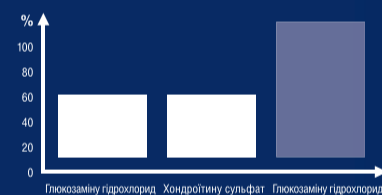
### ОПТИМАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ

Клінічно доведене зменшення болю



Комбінація глюкозаміну (1500 мг/доба) і хондролітину (1200 мг/доба) найбільш ефективно зменшує біль через 24 тижні лікування (у пацієнтів з вираженим болем 301–400 мм за шкалою WOMAC)<sup>1</sup>

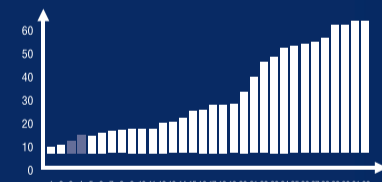
Збільшення синтезу хондроцитами глюкозаміногліканів



Комбінація хондролітину і глюкозаміну в 3 рази ефективніше збільшує синтез ГАГ у порівнянні як із хондролітином, так і з глюкозаміном<sup>2</sup>

### БЕЗПЕЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

Токсичність різних методів лікування остеоартрозу



Хондролітін і глюкозамін є одними з найменш токсичних препаратів, які застосовуються при лікуванні остеоартрозу<sup>3</sup>



ТИ ЖНІ



2 капсули 3 рази на добу

3 капсули на добу



<sup>1</sup> Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2006 Feb 23;354(8):795-808.

<sup>2</sup> Lippello L, Woodward J, et al. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate // Clin. Orthop. 2000; 381: 229-240

<sup>3</sup> Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145-1155.

Реклама лікарського засобу. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/7749/01/01 від 29.12.2012, № UA/4142/01/01 від 04.12.2015.



# Деякі питання етіопатогенезу остеоартрозу

**Останнім часом з'являється багато інформації про захворювання суглобів, що за відсутності медикаментозної профілактики і лікування призводять до знерухомлення. Чи дійсно існують такі патологічні стани, які повільно, проте невідворотно руйнують здоров'я суглобів, позбавляючи людину можливості вільно рухатися? Як пояснити причини виникнення цих захворювань? Чи можливо попередити їх розвиток? Наскільки ефективним є лікування?**

Остеоартроз (ОА) – дегенеративно-дистрофічне захворювання суглобів з катастрофічними наслідками, етіологія якого залишається нез'ясованою. Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду термінологічне визначення цієї патології має низку синонімів, як-от: артроз, остеоартрит, деформуючий артроз. У структурі суглобової патології остеоартроз займає одне з перших місць, його частка сягає 55%. За даними поліклінічного відділення ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (м. Київ), кожний третій дорослий хворий ортопедичного профілю – пацієнт з ОА. В Україні станом на 2011 рік захворюваність на ОА становила 227 661 випадок (605,6 випадку на 100 тис. населення), поширеність – 1 290 509 осіб (3432,7 на 100 тис. населення). Нещодавно ВООЗ опублікувала статистичні дані про здорове старіння мешканців європейських країн. Найчастіше причиною інвалідності в літньому віці є деменція, далі йдуть такі фактори, як послаблення слуху й ОА.

Етіопатогенез ОА є надзвичайно актуальною для вивчення темою, а пошук шляхів вирішення проблеми лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів – завданням світового значення. Відомо, що ОА належить до багатофакторних захворювань суглобів. У структурі станів, які створюють передумови для виникнення ОА, 50,5% займають травми, запальні процеси та інші ураження, 43% – дисплазії кісткової та хрящової тканин; у 6,5% випадків причини виникнення дегенеративно-дистрофічного процесу є невідомими. У своїх суперечках вчені не дійшли єдиного висновку щодо етіології і патогенезу ОА, тому питання досі залишається відкритим для вивчення і дискусій. Вважається, що ОА характеризується затяжним перебігом, поступовим латентним початком і невпинно прогресуючим розвитком; проявляється незворотними дегенеративними змінами не лише в суглобових хрящах, але й в усіх структурах суглобів. Під впливом зовнішніх (надмірне фізичне навантаження, травмування тощо) чи внутрішніх (супутні захворювання) чинників можливе значне прискорення процесу дегенеративних змін, який клінічно маніфестує виникненням стійкого болювого синдрому.



Аспектам значущості морфологічних складових хрящової тканини в її регенерації була присвячена наша розмова із завідувачем кафедри внутрішньої медицини № 2 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», доктором медичних наук, професором Світлоною Іванівною Сміян.

**?** У Вашій статті, яку було надруковано в одному з передніх номерів нашого видання, йшлося про те, що основою uszkodження хондроцитів при ОА є порушення синтезу протеогліканів і колагену, яке впливає на їхню якість. Чи означає це те, що uszkodження хрящової тканини має характер замкненого циклу, у якому патологічні зміни однієї структури спричиняють ураження іншої?

– Зміщення балансу обміну хрящової тканини в бік катаболічних процесів зумовлює порушення її адаптації до механічного навантаження. Провідна роль у цьому хибному колі належить прозапальним цитокинам, через активацію яких збільшується синтез протеолітичних ферментів хондроцитами, що, у свою чергу, призводить до руйнування колагену і протеогліканів хряща. Сьогодні з'являється все більше переконливих даних щодо зв'язку структурних змін у суглобах із запальним компонентом, зумовленим вивільненням циклооксигенази-2, посиленням синтезу простагландинів, що представлено гіперплазією і мононуклеарною інфільтрацією синовіальної оболонки суглобів, експресією фактора транскрипції NF- $\kappa$ B. Активація механізмів руйнування хряща ініціює каскад патологічних

реакцій, які, на жаль, важко регресують і сприяють хронізації процесу.

Морфологічна особливість хрящової тканини – відсутність судин і нервів, тож спочатку її руйнування відбувається майже непомітно, доки до патологічного процесу не залучаються інші структури суглоба: зв'язки, синовіальна оболонка, м'язи, кістки. Біль виникає саме в результаті uszkodження судин і подразнення нервів і є клінічною ознакою значних деструктивних змін у суглобах, які можна діагностувати рентгенологічно. Разом із тим дослідження, проведені в ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), показали, що в деяких випадках у пацієнтів із рентгенологічними ознаками ОА болювий синдром відсутній. З наукових джерел відомо, що до деструктивних змін у хрящовій тканині призводить дисбаланс між руйнуванням основних складових хряща та їх ресинтезом, який відбувається за умов активного функціонування хондробластів.

**?** Описуючи зміни в суглобових хрящах з морфологічної точки зору, Ви відзначили стадійність процесу, а саме те, що на патофізіологічному етапі розвитку ОА розрізняють декілька моментів: спочатку відбувається порушення метаболізму хряща, потім з'являються перші скарги без рентгенологічних змін, а згодом захворювання переходить у клінічну стадію з болювим синдромом та візуальними рентгенологічними змінами.

– Так, існують дані про відсутність кореляцій між структурними змінами в хрящі за даними рентгенологічних обстежень і клінічною симптоматикою, оскільки симптоми артралгічного синдрому залежать від багатьох параметрів, у першу чергу від психологічних особливостей пацієнта (відомо, що кожний 5-й хворий має ознаки депресії, яка посилює болюві відчуття), маси тіла, фізичної активності, а також від коморбідної патології (наприклад, наявність полінейропатії при цукровому діабеті 2 типу, варикозної хвороби ускладнює перебіг ОА). З іншого боку, рентгенологічна діагностика наразі вважається пізньою, оскільки констатує незворотні зміни. З огляду на це все частіше в науковій літературі з'являються роботи з обґрунтуванням необхідності застосування ультразвукової діагностики та магнітно-резонансної томографії для обстеження цієї когорти хворих із метою виявлення ранніх ознак ОА.

**?** На якому з етапів патологічні зміни в хрящовій тканині є зворотними?

– Передумова ефективності хондропротекторів – це наявність хряща, тобто має бути субстрат, який потрібно відновлювати. Поряд із тим актуальних даних щодо відновлення структури хряща поки недостатньо, аби говорити про це впевнено. Важливим досягненням є формування доказової бази, яка підтверджує той факт, що використання хондропротекторів дозволяє зупинити подальшу дегенерацію структур хряща.

**?** Наскільки ефективним є використання хондропротекторів у разі значних структурних змін хряща і виникнення стійких клінічних симптомів?

– Використання хондропротекторів – проблема-рекордсмен за кількістю суперечливих наукових даних, її вивчають та обговорюють ревматологи й ортопедотравматологи усього світу. У січні був опублікований огляд терапевтичних підходів при ОА (Sharma L., 2016), у якому представлено результати клінічних досліджень, виконаних за період з 1 квітня 2014 р. по 1 квітня 2015 р. Аналіз позитивного впливу лікування на симптоматику ОА включав використання метотрексату, адалімумабу, антитіл до фактора росту нервових клітин, стронцію рanelату, бісфосфонатів, глюкозаміну, хондроїтинсульфату. Що стосується структурно-модифікуючих ефектів, автор наводить дані, які достовірно вказують на покращення на структурному рівні під впливом комбінованого фактора росту фібробластів 18, глюкозаміну та хондроїтинсульфату. Аналогічні результати,

опубліковані відомими фахівцями з проблем ОА (Hochberg M.C., Martel-Pelletie J., Monfort J., 2016), свідчать, що комбінація хондроїтинсульфату і глюкозаміну має однакову ефективність в зменшенні болю, функціонального обмеження і припухлості суглобів порівняно з такою цеlexоксибу, але на відміну від останнього демонструє достатній профіль безпеки.

**?** У разі ОА слід постійно приймати хондропротектор? Чи можливо відмовитися від використання препарату в період стійкої ремісії?

– Досягнення останніх років переконливо довели, що при ОА хрящ руйнується постійно, причому швидкість процесу залежить від багатьох факторів. І навіть вікозалежний ОА за відсутності коморбідності також характеризується поступовою втратою хряща. У літературі немає даних щодо тривалості так званої післядії хондропротекторів після припинення їх використання. Теоретично фармакокінетика цієї групи препаратів не передбачає такого ефекту. Тому абсолютно логічно припустити, що тривалість прийому хондропротекторів може бути необмеженою. Це означає, що ОА як хронічна патологія підлягає пожиттєвому лікуванню (як і артеріальна гіпертензія, цукровий діабет тощо) до того часу, поки не будуть винайдені ефективні ліки, які зупинять цю недугу.

**?** Схема корекції ураження хрящів має бути однаковою при різних типах uszkodження чи слід індивідуалізувати лікування?

– Велике значення має стадія захворювання. Так, при III стадії ефект лікування буде незначним, на IV ст. – взагалі відсутнім. Хотілося б зробити акцент на тому, що при поліураженнях в одному суглобі може бути ОА IV ст., а в решті – ОА II ст. У цьому випадку призначення хондропротекторів вважається актуальним. Також типовою є реальна практика, коли після протезування суглобів, скажімо, внаслідок коксартрозу, хворому з незначним болювим синдромом і прийнятною якістю життя, який має артроз колінних суглобів, не призначається структурно-модифікуюча терапія, яка б значно покращила ситуацію в інших суглобах.

Окремо слід зупинитися на веденні пацієнтів з ожирінням, лікування яких без зниження ваги не має перспектив.

**?** Чи існує різниця в ефективності використання хондропротекторів у людей різних вікових категорій і наскільки вона суттєва?

– За ризиком розвитку побічних ефектів препарати даної групи зіставні з плацебо, не знайдено будь-яких посилення щодо змін їхньої ефективності залежно від віку пацієнта. Навпаки, більшість дослідників рекомендують хондропротектори як альтернативу нестероїдним протизапальним препаратам у хворих старшого та похилого віку.

**?** Які супутні захворювання можуть впливати на перебіг та ефективність коригування ОА?

– Як уже зазначалося, наявність ожиріння, з одного боку, є фактором ризику розвитку ОА, значно погіршує його перебіг, пришвидшує втрату хрящової тканини, з іншого – робить неможливим полегшення симптоматики та припинення структурних змін. У хворих на цукровий діабет глюкозотоксичність щодо компонентів хряща й активація катаболічних процесів створюють умови для виникнення ОА в більш молодому віці і прямо корелюють з ефективністю лікування. Метаболічні порушення у вигляді дисліпідемії, гіперурикемії та на тлі гіпотиреозу призводять до індукції низькоінтенсивного запального синдрому, який підтримує і прискорює руйнування хряща. Співіснування ОА та остеопорозу погіршує клінічну ситуацію, ці захворювання є взаємообтяжуючими.

Усе вищенаведене свідчить про необхідність моніторингу не лише перебігу супутніх станів, а й адекватності базисної терапії. Багато дослідників констатують, що призначення статинів, компенсація цукрового діабету, відновлення функції щитовидної залози, остеотропна терапія значно покращують перебіг ОА. Також висловлюються думки щодо наявності у хондропротекторів гіполіпідемічних й антикоагулянтних властивостей.

Підготувала **Тетяна Раскалей**



# Лечение за рубежом: вынужденная необходимость

**19 февраля в Комитете Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения состоялось заседание круглого стола «Лечение за рубежом: результативность и защита прав пациентов», где были рассмотрены вопросы качества и эффективности лечения, медицинского страхования и международные программы по трансплантологии и реабилитации.**

В мероприятии приняли участие народные депутаты Украины, представители Администрации Президента Украины, Кабинета Министров Украины, Национальной академии медицинских наук Украины, высших медицинских учебных заведений, посольств, общественных и международных организаций, а также туристические организации, которые занимаются медицинским туризмом, юристы, представители страховых компаний, специалисты из зарубежных клиник. Мероприятие было проведено по инициативе заместителя главы Комитета ВР Украины по вопросам здравоохранения, народного депутата Украины **Ирины Владимировны Сысоенко**.

Сегодня в нашей стране остаются недоступными многие методы лечения, такие как трансплантология, терапия большинства онкологических заболеваний, особенно лейкоз, вирусотерапия и др. Качество оказания медицинских услуг в отечественных больницах также в большинстве случаев далеко от уровня европейских стран. Вместе с тем существует программа лечения украинских пациентов за рубежом, направление которых осуществляется в соответствии с постановлением Кабинета Министров Украины от 8 декабря 1995 г. № 991 «Об утверждении Положения о порядке направления граждан на лечение за границу» и финансируется из государственного бюджета. Также действуют соответствующие программы в международных фондах и общественных организациях. Закономерно встает вопрос выбора медицинского учреждения, которое сможет предоставить качественные медицинские услуги украинским гражданам по объективной, а не завышенной цене и обеспечить результативное лечение.

К сожалению, в Украине до сих пор не созданы механизмы влияния на деятельность посреднических структур по оказанию медицинских услуг, ценового анализа услуг иностранных медицинских учреждений; не проводится оценка результативности лечения украинских пациентов за рубежом, отсутствует система контроля качества такой терапии и защиты прав граждан Украины во время медицинского обслуживания в других странах.

Основными задачами современной системы здравоохранения являются обеспечение доступности и высоких стандартов медицинского обслуживания, улучшение качества жизни и здоровья населения, гарантирование (согласно Конституции Украины) равного и справедливого доступа всех граждан к медицинским услугам высокого уровня.

Сотрудничество Украины с Европейским союзом (ЕС) в области здравоохранения с целью повышения уровня безопасности и защиты здоровья населения этих стран с правом на доступность и качество медицинских услуг регламентируется рядом документов: совместным Договором (глава 22 «Общественное здоровье», ст. 426), Европейской социальной хартией (2006, ст. 11 «Право на охрану здоровья»), Соглашением об ассоциации Украины с ЕС (Директива 2011/24/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 9 марта 2011 г. «Об использовании прав пациентов на трансграничные услуги в области здравоохранения»).

Граждане Украины могут обращаться за медицинской помощью в другие страны и имеют право на компенсацию в пределах того объема услуг, которые могли бы

получить в своей стране. Государства — члены ЕС несут ответственность за медицинские услуги, предоставляемые на их территории. Пациенты должны быть уверены, что стандарты качества и безопасности лечения на территории любого государства ЕС подлежат регулярному мониторингу и обусловлены разумной медицинской практикой.

**И.В. Сысоенко** подчеркнула, что круглый стол был инициирован с целью обратить внимание общественности на проблемы качества и недостаточную результативность лечения граждан Украины во время их пребывания за рубежом, на необходимость защиты их прав.

Часто, направляя на лечение ребенка или военнослужащего, мы не можем однозначно ответить, куда именно нужно обратиться: в какую страну, в какую клинику и т. д. Кто может гарантировать разумное соотношение цены и качества, результативность лечения? Как добиться того, чтобы перечень услуг по договору действительно был выполнен в полном объеме, а дополнительные средства не потребовались?

Ежегодно по программе медицинского туризма на лечение в Украину приезжают почти 50 тыс. пациентов из Германии, Франции, Великобритании, США, России, Республики Беларусь и Израиля. За год они суммарно тратят около 125 млн долларов. В то же время около 200 тыс. граждан Украины ежегодно отправляются на плановое лечение за границу и расходуют на оплату медицинских услуг около 1 млрд евро (средний чек — 5 тыс. евро). В 2015 г. по бюджетной программе «Лечение граждан Украины за рубежом» было выделено немногим более 200 млн грн, что в 4 раза больше, чем в 2014 г. Этого, конечно, недостаточно с учетом большого количества людей, нуждающихся в срочной помощи. Огромная разница между суммой средств, потраченных Украиной на лечение своих граждан за рубежом и полученных от иностранных пациентов в качестве оплаты за услуги в отечественных лечебных учреждениях, — это те деньги, которые могли бы оставаться в нашей стране, если бы сфере здравоохранения уделялось больше внимания.

По информации и.о. директора медицинского департамента МЗ Украины **Василия Витальевича Кравченко**, направление граждан Украины (любых категорий больных без дифференциации на детей, взрослых, в том числе бойцов АТО) на лечение в другие страны осуществляется в соответствии с требованиями Положения о порядке направления граждан на лечение за рубеж, утвержденного постановлением Кабинета Министров Украины от 08.12.1995 г. № 991, и Приказа МЗ Украины от 17.07.2014 г. № 502 «Об обеспечении организации направления граждан на лечение за рубеж», согласно которым МЗ Украины оплачивает лечение и транспортирование больного и сопровождающего лица.

При поступлении в МЗ Украины надлежащим образом оформленных документов вопрос направления на лечение за рубеж рассматривается на заседании соответствующей Комиссии МЗ Украины, где принимается решение о целесообразности такой терапии в каждом конкретном случае. Обязательным условием принятия положительного решения должно быть заключение, составленное главным специалистом соответствующего профиля о невозможности эффективного лечения

больного в Украине, и подтверждение зарубежной клиники о наличии условий для предоставления соответствующей специализированной помощи.

Отрадно, что количество больных, отправленных на лечение за границу за счет средств из государственного бюджета Украины, за последние 5 лет увеличилось вдвое, а финансирование — почти в 7 раз: в 2010 г. — 40 больных, в т. ч. 19 детей (общая сумма выделенных средств — 30 млн 271 тыс. грн), в 2015 г. — 84 пациента (общая сумма — 202 млн грн).

В 2016 г. МЗ Украины предусмотрело расходы по бюджетной программе «Лечение граждан Украины за рубежом» в сумме 203,95 млн грн. По данным на 11.02.2016 г., на учете состоят 35 больных, которым необходимо лечение в зарубежных клиниках, при этом еще около 50 человек подали документы на рассмотрение. Чаще всего по этой бюджетной программе украинские пациенты направляются для проведения трансплантации костного мозга, трансплантации почек, печени, сердца, легких, а также комплекса сердце-легкие и проведения МВГ-терапии.

В зарубежных клиниках по бюджетной программе «Лечение граждан Украины за рубежом» госпитализируются пациенты для получения медицинской помощи прежде всего по поводу онкогематологических, онкологических заболеваний; больные, требующие проведения нейрохирургических и кардиохирургических вмешательств, коррекции врожденных пороков развития (в случае невозможности оказания соответствующей помощи в условиях учреждений здравоохранения Украины). Как правило, МЗ Украины «направляет» пациентов в Республику Беларусь, Италию, Израиль, Германию и Индию. Кроме бюджетных ассигнований, лечение украинцев за рубежом оплачивается за счет средств, собранных волонтерами и благотворительными организациями (как правило, в случае лечения военнослужащих, пострадавших при проведении АТО, детей с онкогематологическими заболеваниями).

Представитель директората Стамбула по здравоохранению **Резат Дабак** и **Араз Джалилов** из Medicana Health Group рассказали об опыте Турции в сфере лечения иностранных граждан, их сопровождения и защиты их прав. Представитель Глобальной медицинской организации (ГМО, Израиль) **Эдди Норман** остановился на правах больных в разрезе международного законодательства, а **Витенис Калибатас** проанализировал возможность сотрудничества Литвы и Украины в области медицинского туризма.

Общественные организации поделились своими предложениями и инициативами, в частности относительно распространения информации о возможностях лечения за рубежом, пунктах сервисной и информационной поддержки граждан Украины за границей.

Итогом проведения круглого стола стало подписание резолюции, основные положения которой представлены ниже.

1. Создать Рабочую группу из представителей Комитета ВР Украины по вопросам здравоохранения и медицинских экспертов для инициирования предложений по внесению изменений в законодательство, создания инструментов и возможностей сопровождения граждан Украины при получении плановых и внеплановых медицинских услуг в зарубежных медицинских учреждениях, а также для разработки инструментов мониторинга качества и результативности лечения за рубежом. Украинцы имеют право лечиться в медицинских учреждениях мира безопасно и по справедливой цене.

2. Приобщить общественные организации к созданию открытых баз, информационно-консультационных пунктов



И.В. Сысоенко



В.В. Кравченко



Р. Дабак



А. Джалилов



В. Калибатас

и распространению информации о возможностях и условиях лечения за рубежом.

В заключение **И.В. Сысоенко** отметила: «Сегодня состоялся важный диалог, который открывает широкие возможности для получения украинскими пациентами доступной и качественной медицинской помощи в лечебных учреждениях стран Европы и мира. Мы планируем не только направлять украинских граждан на лечение за границу, но и развивать медицинскую инфраструктуру в нашей стране, внедрять европейские стандарты в отечественную медицинскую практику. Медицинский туризм с обратным движением пациентов в Украину для получения высококвалифицированной медицинской помощи в нашей стране станет главной темой следующего круглого стола».

«Сегодня мы сделали первый важный шаг по информированию украинцев о возможностях лечения за рубежом и о защите своих прав. Для дальнейшей работы приглашаю к сотрудничеству медицинских экспертов, юридическую и деловую общественность, членов Комитета ВР Украины по вопросам здравоохранения, представителей МЗ и Министерства иностранных дел Украины, а также наших зарубежных партнеров», — заключила модератор круглого стола.

Участники заседания также обратили внимание на необходимость совершенствования законодательной базы, обеспечения прозрачности всех решений и действий государственных органов и должностных лиц относительно направления граждан Украины на лечение за границу, выделения по этой программе бюджетных средств и участия в мониторинге качества и эффективности медицинской помощи, предоставляемой украинским пациентам за рубежом. Указанные решения должны приниматься с привлечением профессиональной общественности.



Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, О.І. Криський, к.м.н., ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

# Сучасні підходи до лікування закрепів у практиці сімейного лікаря

**У практиці сімейного лікаря 25-30% пацієнтів гастроентерологічного профілю скаржаться на закреп. Закреп – це стійке або інтермітуюче порушення функції товстої кишки зі зменшенням частоти випорожнень <3 р/тиж та вимушеним натужуванням, що займає понад 25% тривалості дефекації. На закрепи страждають від 30 до 50% дорослого населення. У віковій групі понад 60 років розповсюдженість цього порушення сягає 60%. Хронічні закрепи мають місце в 60% хворих на цукровий діабет.**

Нормальне функціонування товстої кишки у людини залежить від багатьох причин: особливостей харчування, соціальних умов, зміни звичного режиму дня, об'єму спожитої рідини та гормонального циклу (у жінок). На моторику товстої кишки впливає склад їжі: жири і вуглеводи стимулюють, а амінокислоти і білки, навпаки, пригнічують її моторну активність. Товста кишка та її мікрофлора фізіологічно єдині. Зміна складу кишкової мікрофлори може призвести до порушень метаболізму (дисбалансу вітамінів та електролітів) і транзиту хімусу кишкою.

Розрізняють закрепи органічної та функціональної природи. Найчастіше зустрічаються функціональні закрепи хронічного характеру, тобто такі, що відзначаються протягом  $\geq 3$  міс. За Римськими критеріями II (1999), діагноз хронічного закрепку може бути встановлено за наявності  $\geq 2$  симптомів, що зберігаються  $\geq 12$  тиж (не обов'язково послідовних) протягом року: натужування під час акту дефекації, що займає  $\geq 25\%$  часу останньої; фрагментований та/або твердий кал як мінімум при одному з 4 актів дефекації; відчуття неповної евакуації кишкового вмісту як мінімум при одному з 4 актів дефекації; відчуття перешкоди при проходженні калових мас як мінімум при одному з 4 актів дефекації; необхідність проведення пальцевих маніпуляцій, що полегшують акт дефекації, при  $>1$  з 4 актів дефекації; частота актів дефекації  $<3$  р/тиж.

Закрепи можуть викликати первинні і вторинні моторні розлади, що супроводжуються як гіпотонічною, так і спастичною дискінезією кишки. У практиці сімейного лікаря переважно зустрічаються закрепи, зумовлені вторинними моторними розладами.

Причини закрепку можна поділити на декілька груп: захворювання товстої кишки (коліт, атонія або спазм кишки, мегаколон, поліпоз); порушення обміну речовин (зневоднення, гіпофункція щитовидної та надниркових залоз); особливості харчування (різка зміна харчування, нестача в раціоні рослинної клітковини, недостатнє вживання рідини, надлишок заліза в їжі, дефіцит фолієвої кислоти); болючий акт дефекації (наявність тріщин заднього проходу, геморої); застосування лікарських засобів.

Виникнення закрепку можуть спровокувати такі чинники: системні захворювання сполучної тканини (ревматизм, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродермія); переважання в раціоні жирної і білкової їжі; недостатня фізична активність; тривале використання послаблюючих засобів; часте застосування клізм.

Найчастіше причиною порушень кишкового транзиту є нерациональне харчування, а саме: нерегулярний прийом їжі, недостатня кількість спожитої рідини і клітковини. Часто закрепи виникають унаслідок звичного пригнічення позивів до дефекації через нестачу часу вранці, особливості режиму роботи, чергу біля туалету тощо. Звичка пригнічувати позив до дефекації може призвести до хронічного розтягнення і зниження тону прямої кишки, зменшення ефективності синаптичної передачі і, як наслідок, до хронічного закрепку. Закрепи часто мають місце при ендокринних розладах (цукровий діабет, гіпотиреоз, ожиріння), захворюваннях нервової системи (ураження спинного мозку, аномалії нервових сплетень і гангліїв, хвороба Паркінсона, паралітичний синдром, розсіяний склероз) і психічних порушеннях (депресія, стрес, деменція).

Особливу увагу звертають на постмедикаментозні закрепи. Лікарі повинні пам'ятати, що деякі медикаменти пригнічують моторну активність товстої кишки, тому призначати їх слід обережно, контролюючи тривалість курсу лікування. До таких ліків належать антациди (на основі гідроксиду алюмінію або карбонату кальцію); антидепресанти, транквілізатори; антихолінергічні препарати (спазмолітики); нестероїдні протизапальні препарати; протиілептичні препарати, нейролептики; гіпотензивні засоби ( $\beta$ -блокатори, антагоністи кальцію, антиадренергічні препарати центральної дії, блокатори рецепторів ангіотензину II, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту); антибіотики

(цефалоспорины), протитуберкульозні засоби; препарати заліза; діуретики; гестагени; міорелаксанти; урологічні препарати (для терапії захворювань передміхурової залози).

Одновременний прийом декількох лікарських засобів може посилювати і підтримувати закреп. Сімейні лікарі часто використовують антацидні препарати. При цьому слід брати до уваги деякі особливості їх застосування. Антацидні препарати, що містять алюміній, показані при схильності до проносів, а ті, що містять магній, – при схильності до закрепів. При тривалому прийомі антацидів унаслідок зниження захисної ролі соляної кислоти виникає схильність до інфекцій шлунково-кишкового тракту. Антациди не можна поєднувати з вісмутом субцитратом і сукральфатом через фармакодинамічну несумісність.

У пацієнтів із закрепами нерідко спостерігаються зниження апетиту, відрижка, неприємний присмак у роті, відчуття важкості, переповнення в шлунку, також можуть відзначатися зміни шкіри – блідість із землістим відтінком, сухість. Нігті стають ламкими, розшаровуються, з'являється лупа, випадає волосся. У зв'язку з постійною інтоксикацією розвиваються слабкість, головний біль, знижуються настрої і працездатність, порушується сон, нерідкими є скарги на зниження пам'яті.

Хронічні закрепи сприяють розвитку повторних ентококолітів, анальних тріщин, геморою; їх можуть супроводжувати дисбіоз, порушення імунної системи, розлади обміну речовин. Сповільнене спорожнення кишечника призводить до підвищення концентрації різних токсинів, у т. ч. канцерогенних речовин, у крові та лімфі. Надмірні натужування при закрепах можуть спровокувати ускладнення захворювань серцево-судинної системи (інсульт, інфаркти, тромбоемболії), особливо в осіб похилого віку.

Обстеження при колітах із закрепами завжди спрямоване на виключення органічної патології. На першому етапі проводять загальноклінічні дослідження, пальцеве обстеження прямої кишки, ректороманоскопію, іригоскопію, огляд гінеколога (для жінок) і уролога (для чоловіків). Особливу настороженість в лікаря мають викликати скарги пацієнта на закрепи на тлі немотивованої втрати ваги, постійного болю в животі, лихоманки, обтяженого сімейного анамнезу щодо раку товстої кишки, а також наявності крові в калі, лейкоцитозу, анемії, підвищення ШОЕ, гепато- і спленомегалії.

На другому етапі обстеження з'ясовують рівень стазу кишкового вмісту, встановлюють тип моторних порушень (гіпер- чи гіпокінетичний), діагностують супутню патологію (гастроентерологічну, ендокринну, неврологічну і т. ін.), уточнюють тип моторного розладу (первинний чи вторинний). За необхідності діагностичний комплекс розширюють: досліджують мікрофлору калу, проводять психоневрологічне обстеження, певні спеціалізовані тести тощо.

Першочерговими в лікуванні функціонального закрепку є детальні рекомендації і наполегливі вимоги лікаря щодо зміни способу життя і харчування пацієнта. Хворий має чітко усвідомити негативні фактори власного способу життя (як-от: гіподинамія або постійне фізичне перевантаження, скорочення часу для відпочинку, тривале перебування в сидячому положенні, надмірна дратівливість і т. ін.), режиму дня і раціону, недоліки у виборі продуктів харчування, неконтрольований прийом певних ліків, що можуть спричинити закрепи. Також пацієнту слід пояснити, що нормальним фізіологічним випорожненням вважається не тільки щоденне, але й з частотою 1 раз у 2 дні. Особливу увагу в розмові з пацієнтом слід приділити раціональному харчуванню. Рекомендується чотириразове харчування, збагачене природною клітковиною (морква, буряк, кабачки, гарбуз, диня, пшеничний і житньо-пшеничний хліб із висівками та з муки грубого помелу; каші: пшенична, гречана, перлова, вівсяна). Оптимальним вмістом клітковини у щоденному раціоні є 35 г.

Стимулюють роботу кишечника органічні кислоти та цукри, що входять до складу овочів і фруктів. Отже, слід рекомендувати пацієнту вживати фруктові й овочеві соки,



Л.С. Бабінець

інжир, фініки, чорнослив, курагу, абрикоси, дині, банани, некислі яблука (за 1,5-2 год до або після їди), при хорошій переносимості молочних продуктів – свіжий кефір, кисле молоко. Загальна добова кількість рідини має становити щонайменше 1,5 л.

При закрепах слід утриматися від вживання білого хліба, здоби, жирного м'яса, копчених продуктів, консервів, гострих страв, шоколаду, міцного чаю і кави; обмежити вживання манної і рисової каш, вермішелі, картоплі; виключити бобові, капусту, шавель, шпинат, яблучний і виноградний соки, ріпу, редьку, редиску, цибулю, часник.

Хворим на закреп показані мінеральні води (Єсентуки № 17, Славяновська та ін.) у холодному вигляді. Пацієнтам доцільно збільшити фізичне навантаження (наприклад, прогулянки до 6-8 км на день, плавання, фізичні вправи на зміцнення м'язів тазового дна, черевного преса, корекцію постави).

Обґрунтованим при закрепах є призначення послаблювальних препаратів. Їх поділяють на стимулюючі (сенна, кора крушини; бісакодил, пікоссульфат натрію); осмотичні (магнію сульфат, макрогол, лактулоза); формуючі об'єм (насіння подорожника, суміш полісахаридів і альгінових кислот, отриманих із морської капусти, висівки, насіння льону, інжир); пом'якшувальні (вазелінова та мигдальна олії, гліцерин, докзат натрію); препарати у свічках і мікроклізмах; комбіновані засоби. Використовуються допоміжні препарати: прокінетики, спазмолітики, препарати жовчі та жовчних кислот, деякі лікарські рослини.

У комплексному лікуванні закрепку часто використовують допоміжні засоби (прокінетики, спазмолітики, препарати жовчі та жовчних кислот). Відомо, що прокінетики (метоклопрамід, домперидон) стимулюють перистальтику шлунково-кишкового тракту. Спазмолітики (дротаверин, папаверин, мебеверин та ін.) зменшують спазм непосмугованої мускулатури, призначаються у разі, якщо закрепи пов'язані зі спазмом кишечника. Препарати жовчі та жовчних кислот, а також деякі лікарські рослини (квітки безсмертника, звіробій, пижмо, кукурудзяні приймочки, екстракт артишоку) стимулюють утворення та виділення жовчі – природного стимулятора перистальтики.

Тривале застосування послаблювальних препаратів збільшує ризик гіпокаліємії, натріємії, підвищення рівня альдостерону, порушення функції нирок. Клінічна картина характеризується постійним больовим синдромом або колькою, здуттям, нудотою, блюванням, анорексією, неприємним запахом з рота, схудненням, анальним свербінням. На гіпокаліємію вказують спрага, м'язова слабкість, поліурія, паралітична кишкова непрохідність, ниркова недостатність. Діагностика зловживання послаблювальними препаратами проводиться шляхом визначення вмісту калію у плазмі крові.

Через 5 років прийому один і той самий послаблювальний препарат зберігає ефективність у кожного 2-го пацієнта, через 10 років – лише в кожного 10-го. Викликає занепокоєння той факт, що 60% людей приймають послаблювальні препарати без призначення лікаря.

Медикаментозна терапія, підібрана лікарем, ефективною буде лише за умови врахування характеру моторних порушень товстої кишки. При гіпомоторній дискінезії товстої кишки використовують прокінетики, при спастичній дискінезії – спазмолітики міотропної дії.

Надійне підґрунтя в лікуванні закрепку – нормалізація функціональних порушень товстої кишки. З цією метою можна використовувати селективний антагоніст кальцію пінаверію бромід. Цьому препарату притаманна низка переваг: він діє тільки на травний тракт, не має побічних кардіоваскулярних ефектів, характеризується високою спазмолітичною активністю, за наявності больового синдрому зменшує його вираженість. Ефективність і безпечність пінаверію броміду при функціональних порушеннях товстої кишки підтверджені в Кокранівському огляді. Доведено,

Продовження на стор. 22.



# Сучасні підходи до лікування закрепів у практиці сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 21.

що цей препарат скорочує час транзиту кишкового вмісту й усуває спазм м'язів товстої кишки. Прийом пінаверію броміду полегшує проведення іригографії завдяки зменшенню спастичної реакції кишки. Спектр дії препарату включає ліквідацію закрепу та метеоризму. При лікуванні пінаверієм бромідом доцільно дотримуватися таких рекомендацій: вживати таблетки під час їди, не розжовуючи, запивати склянкою води, щоб запобігти контакту пінаверію броміду зі слизовою оболонкою.

Існують певні правила використання послаблювальних препаратів.

- Ці ліки бажано призначати натщесерце.
- При тривалому їх прийомі розвивається гіпокаліємія, тому терапію послаблювальними засобами доцільно поєднувати з прийомом препаратів калію.
- Послаблювальні, що містять антраглікозиди, діють через 8-12 год після прийому, тому їх рекомендується приймати увечері, перед сном.
- Послаблювальні, що містять антраглікозиди, не застосовують при спастичних закрепах, оскільки вони можуть викликати біль у товстій кишці.
- Антрахінонові глікозиди проникають в молоко матері, тому препарати, що містять їх, не слід призначати пацієнтам в період лактації.
- Не рекомендується тривале застосування послаблювальних препаратів з групи антраглікозидів (через ризик розвитку псевдомеланозу товстої кишки).
- При тривалому застосуванні вазелінової олії знижується всмоктування жиророзчинних вітамінів (А і D) і підвищується ризик утворення злоякісних пухлин у шлунково-кишковому тракті.
- Лактулозу не слід приймати пацієнтам із гострими запальними захворюваннями кишечника.
- Касторова олія проявляє послаблювальний ефект через 5-6 год.
- Касторову олію категорично заборонено призначати вагітним.

• Сольові послаблювальні проявляють ефект через 4-6 год.

• Сольові послаблювальні протипоказані при вагітності, оскільки бурхлива перистальтика може стимулювати скоротливу активність матки.

• При прийомі послаблювальних засобів, що містять рослинні волокна, потрібно випивати за добу не менш ніж 1,5 л рідини.

Лікар має не тільки ретельно контролювати курс лікування, а й призначати кількадевні перерви, щоби оцінити результативність терапевтичної тактики. При частому й тривалому застосуванні послаблювальних засобів обґрунтованим є призначення таблетованих (при задовільному всмоктуванні поживних речовин) або ін'єкційних (за умови порушеного всмоктування) форм полівітамінних препаратів.

У деяких хворих ефект лікування послаблювальними, прокінетиками, міотропними спазмолітиками є недостатньо вираженим. Очевидно, що діагностичний пошук було проведено без урахування емоційного статусу. У такому разі подальшим кроком лікаря має бути призначення заспокійливих препаратів. У лікуванні пацієнтів із соматоформними розладами доказовою базою застосування антидепресантів нового покоління і лікарських засобів рослинного походження є дані Кокранівського огляду.

Серед цілющих трав, відомих людству протягом багатьох століть, звіробій займає одне з найпочесніших місць. І це не дивно, адже, за народними переказами, саме звіробій має здатність виликувати 99 хвороб. Ця диво-рослина активно використовується як у народній, так і в традиційній медицині. Звіробій має антибактеріальні, знеболювальні, антисептичні, сечогінні, ранозагоювальні, антидепресивні, жовчогінні, протиревматичні, глистогінні властивості. Ця лікарська рослина – відмінний проносний засіб помірної дії. Хімічний склад звіробію надзвичайно різноманітний. Проведені дослідження показали, що він містить дубильні речовини, β-ситостерин, ефірні олії, тритерпенові сапоніни, флавоноїди, гіперозид, рутин, макро- і мікроелементи, вітаміни С і Е, антрахінони.

Серед лікарських препаратів привертає увагу екстракт звіробію, що містить гіперфорин – неспецифічний інгібітор зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну і дофаміну. Досить ефективним засобом цієї групи є Седаристон – стандартизований препарат звіробію і валеріани, компоненти якого оптимально доповнюють і підсилюють дію один одного.

Екстракт звіробію у поєднанні з екстрактом валеріани ефективно усуває прояви депресивних розладів, підвищену нервову збудливість і тривогу, спричинені різноманітними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, в тому числі закрепами. Седаристон приймають по 1-2 капсули 3 р/добу, курс лікування триває 2-4 тиж.

Хворим на закреп пробіотики доцільно призначати в разі попереднього прийому антибіотиків і клінічно та лабораторно доведеної наявності дисбіозу кишечника. Разом із тим лікар має пам'ятати, що пробіотики можуть зменшувати газоутворення.

Застосування ферментних препаратів при закрепах залежить від проявів основного захворювання, яке зумовило цей симптом. Доцільно призначати ці засоби і за наявності ферментної недостатності у людей похилого віку, вимушеного одноманітного харчування, а також пацієнтам із тривалим ліжковим режимом, особам, які ведуть малорухливий спосіб життя. Дозування ферментів за наявності ферментної недостатності залежить від проявів останньої.

**Сучасні можливості фармакологічної корекції функції шлунково-кишкового тракту досить широкі. Лікар може використовувати препарати, що на різних рівнях і за допомогою різних механізмів підвищують пропульсивну активність кишечника, усувають спазм і т. ін. Мистецтво лікарської справи вимагає ретельного аналізу конкретної клінічної ситуації, виваженої оцінки результатів обстеження та адекватної терапії. На хороший результат лікування можна сподіватися у випадку повного взаєморозуміння і взаємодії лікаря і пацієнта. Це дозволяє вирішити проблему у конкретної людини та покращити якість її життя.**

Список літератури знаходиться в редакції.

## КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ

### Презентація книги «Очерки клинической пульмонологии»

(для пульмонологів, фтизіатрів, рентгенологів, сімейних лікарів)



Вышла в свет книга под редакцией заведующего клинико-функциональным отделением ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Владимира Константиновича Гаврилюка «Очерки клинической пульмонологии».

В книге освещены вопросы диагностики и терапии интерстициальных заболеваний легких. Каждый раздел содержит современные сведения о клинической семиотике заболевания, принципах диагностики и терапии, иллюстрирован описанием клинических наблюдений.

Особое внимание авторы книги уделили характеристике возможностей компьютерной томографии высокого разрешения, которая по результату морфологической диагностики интерстициальных заболеваний легких в настоящее время успешно конкурирует с патогистологическими методами исследования.

Подробно описаны принципы ведения пациентов с наиболее распространенными интерстициальными заболеваниями легких – саркоидозом и идиопатическим легочным фиброзом.

Книга «Очерки клинической пульмонологии» будет распространяться на тематических конференциях, ее также можно будет найти в Национальной и областных научных медицинских библиотеках, а также на сайте Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины.

Книга предназначена для пульмонологов, терапевтов, фтизиатров, семейных врачей, рентгенологов.



## ПРЕСС-РЕЛИЗ

### Премия в области медицинской химии 2016



Международный союз теоретической и прикладной химии (IUPAC) и фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер» объявляют о начале приема заявок на соискание международной премии в области медицинской химии.

Награда в размере 10 тысяч долларов США будет вручена во время Международного симпозиума по медицинской химии Европейской федерации медицинской химии (EFMC), который будет проходить с 28 августа по 1 сентября 2016 года в г. Манчестере (Великобритания). На мероприятии лауреат премии должен будет презентовать аудитории свое исследование, получившее высшую оценку жюри.

Премия присуждается ученому с мировым именем, предпочтительно занимающемуся исследованиями в области медицинской химии, чья деятельность или научные публикации внесли существенный вклад в прикладную науку или позволили создать инновационный лекарственный препарат.

Соискатели представляют заявки в определенных оргкомитетом номинациях, при этом заявителем может выступать только один человек. Число рецензентов научной работы – не менее 5 человек. Заявку представляют в электронном виде. В ней должно содержаться: профессиональная биография исследователя (объем – не более двух страниц), а также краткое описание проекта или научной публикации, которые, по мнению соискателя, оказались наиболее знаковыми в области медицинской химии.

Оргкомитет гарантирует конфиденциальность предоставленных материалов.

Премия учреждена по инициативе фармацевтической компании «Гедеон Рихтер», ее соискателем может стать ученый из любой страны мира, в том числе из Украины.

Для получения дополнительной информации, пожалуйста, свяжитесь с профессором Яношем Фишером, председателем подкомитета IUPAC по открытию и разработке препаратов: j.fischer@richter.hu.

Тел.: +1 (919) 485 87 00. Факс: +1 (919) 485 87 06.

Пресс-служба «ЗУ»



## ПРЕСС-РЕЛИЗ

## Санofi в Україні и НДСБ «Охматдет» подписали Меморандум о взаимопонимании: продолжение сотрудничества для поддержки детей с раком



Киев, 19 февраля 2016 г. – Санofi в Украине, ведущая компания в сфере здравоохранения, и Национальная детская специализированная больница «Охматдет» усилили долгосрочное сотрудничество, подписав Меморандум о взаимопонимании. Документ определяет направления партнерства между сторонами на следующий год. Основная цель документа – поддержка программ социальной реабилитации и психологической помощи детям с онкогематологическими заболеваниями, а также образовательных программ, направленных на повышение профессионального уровня специалистов НДСБ «Охматдет».



Меморандум подписали Юрий Гладуш, главный врач НДСБ «Охматдет», и Жан-Поль Шоер, директор компании Санofi в Украине. После подписания документа стороны договорились продолжить сотрудничество, начатое в 2013 году, с целью изменения к лучшему жизни детей с онкогематологическими заболеваниями. Это предполагает:

- оказание психологической поддержки и обеспечение социальной реабилитации детей с онкогематологическими заболеваниями, которые проходят лечение в НДСБ «Охматдет», с помощью оборудованных для этого классов арт-терапии;
- пополнение библиотечного фонда книгами, аудио- и видеоматериалами в соответствии с потребностями детей;
- расширение профессионального опыта и совершенствование навыков врачей НДСБ «Охматдет» в области детской онкогематологии и трансплантации костного мозга. С этой целью Санofi будет поддерживать образовательные программы и проведение конференций для специалистов.

Во время подписания Меморандума Жан-Поль Шоер, директор компании Санofi в Украине, отметил: «Проблема онкологических заболеваний среди детей очень важна для Санofi. Мы понимаем, что успешное лечение зависит не только от эффективной терапии. Оказание психологической помощи и обеспечение доступа к программам реабилитации необходимы для того, чтобы не оставлять маленьких пациентов один на один с болезнью на пути борьбы с раком. В рамках Меморандума компания также будет поддерживать образовательные программы для врачей больницы «Охматдет», поскольку мы верим, что их профессиональный уровень является одним из основных компонентов эффективного лечения. Мы убеждены, что тесное сотрудничество Санofi и больницы «Охматдет» вносит значительный вклад в улучшение качества заботы, которую получают дети, преодолевая преграды на пути к выздоровлению».

В свою очередь Юрий Гладуш от имени Национальной детской специализированной больницы «Охматдет» сказал: «Мы ценим продолжение сотрудничества с таким надежным партнером, как Санofi, ведь вместе мы работаем в направлении улучшения качества жизни детей с онкологическими заболеваниями. Постановка диагноза и прохождение лечения могут иметь чрезвычайно сильное влияние на детей и их родных. На пути борьбы с болезнью их эмоциональные и социальные потребности могут меняться. Чтобы их удовлетворить, нам прежде всего необходимо создать атмосферу, в которой дети будут чувствовать поддержку».

В мире ежегодно регистрируют 175 тыс. новых случаев заболевания раком среди детей, из этого числа 90 тыс. имеют летальный исход<sup>1</sup>. Для Украины эта проблема также очень актуальна – каждый год у 1 тыс. детей диагностируют онкологические заболевания, и только 47% заболевших проходят успешное лечение. Виды рака, которые чаще всего диагностируют у маленьких пациентов, – это лейкоз и рак мозга<sup>2</sup>.

Учитывая масштаб распространения болезни, решение этой проблемы – одно из самых приоритетных для Украины. В ответ на это Санofi, как социально ответственная компания, выходит за рамки обеспечения качественного и инновационного лечения и поддерживает проекты, направленные на привнесение положительных изменений в проблему онкологических заболеваний. Так, в 2015 г. Санofi в Украине подписала Меморандум о взаимопонимании с Министерством здравоохранения Украины. Одним из направлений документа стало повышение уровня раннего выявления рака молочной железы. С 2013 г. компания поддерживает скрининговую кампанию «Онко-Дозор» и социальный проект по профилактике и ранней диагностике рака «Шаг к жизни. Проверь себя». Ранее Санofi также реализовала масштабный информационно-профилактический проект «Позаботься о них», а также присоединилась к созданию «Дневника пациента» и брошюры «Если у близкого вам человека обнаружили рак».

### О НДСБ «Охматдет»

Национальная детская специализированная больница «Охматдет» при Министерстве здравоохранения Украины – многопрофильное диагностическое и лечебное заведение, которое предоставляет высококвалифицированную специализированную медицинскую помощь детскому населению Украины. В этом крупнейшем в стране детском лечебном учреждении ежегодно проходят лечение до 18 тыс. детей, производится около 7 тыс. операций, более 20 тыс. детей получают неотложную помощь в травматологическом пункте больницы. В отделениях осуществляются все виды оперативных вмешательств, за исключением кардио- и нейрохирургических.

### О Санofi

Санofi, глобальный лидер в сфере здравоохранения, открывает, разрабатывает и предоставляет терапевтические решения, ориентированные на потребности пациентов. Санofi специализируется на решениях для диабета, вакцинах для людей, инновационных препаратах, заботе о здоровье потребителей, развивающихся рынках, ветеринарии и лекарственных средствах для терапии редких заболеваний. Санofi зарегистрирована на фондовых биржах в Париже (EURONEXT: SAN) и Нью-Йорке (NYSE: SNY).

#### Контакты для получения дополнительной информации:

Людмила Бабич, руководитель отдела корпоративных коммуникаций Санofi в Украине  
Тел.: + 38 044 354 2000  
E-mail: lyudmyla.babych@sanofi.com

<sup>1</sup> [http://www.uicc.org/sites/main/files/private/UICC\\_SIOp%20Joint%20PR\\_ICCD%202013%2012feb2013.pdf](http://www.uicc.org/sites/main/files/private/UICC_SIOp%20Joint%20PR_ICCD%202013%2012feb2013.pdf)  
<sup>2</sup> <http://www.cancer.org.ua/statistika-raka-v-ukraine/>

## ПРЕСС-РЕЛИЗ

## Назначен новый директор компании Санofi в Украине



Киев, 1 марта 2016 г. Санofi в Украине, ведущая компания в сфере здравоохранения, объявила о назначении Гиема Гранье на должность директора компании и генерального менеджера подразделения Rx Санofi в Украине. Жан-Поль Шоер, который занимал эту должность ранее, начнет работу в качестве директора компании и генерального менеджера подразделения Rx стран Персидского залива.

Гиём Гранье присоединился к Санofi в 2000 г. как бренд-менеджер сердечно-сосудистых препаратов и в течение последних 15 лет развивал карьеру в компании на таких управленческих позициях, как координатор глобальной базы и директор бизнес-подразделения безрецептурных и генерических препаратов в Тунисе. В 2010 г. он был назначен генеральным директором компании в Тунисе и Ливии, а в 2012 г. – директором по оптимизации инструментов ведения бизнеса Интерконтинентального региона (страны Африки, Среднего Востока, Евразии и Южной Азии).

«Я очень рад присоединиться к Санofi в Украине и благодарен Жан-Полу Шоеру за команду преданных сотрудников, которые демонстрируют высокие результаты работы и вовлеченность в социальные инициативы и заботу о пациентах, – отметил Гиём Гранье. – Учитывая сложные времена и процессы реформирования, которые переживает сейчас Украина, я понимаю, что на новой должности могу столкнуться с вызовами. Тем не менее я с нетерпением жду начала работы с командой и нашими партнерами для обеспечения украинцев доступом к современному и эффективному лечению».

Комментируя новое назначение, Жан-Поль Шоер отметил: «Работа в Санofi в Украине – это бесценный опыт и важная часть жизни, которая навсегда останется в моем сердце. Я горжусь нашей командой и искренне благодарен за общие усилия, которые мы приложили, за результаты, которых мы вместе достигли в привнесении позитивных изменений в жизнь пациентов. Искренне поздравляю Гиёма Гранье и передаю управление компанией в его надежные руки. Его богатый международный опыт и понимание рынка помогут усилить позиции компании. Я желаю Гиёму Гранье и всей команде Санofi дальнейших успехов и развития в Украине ради улучшения здоровья населения».

### О Санofi

Санofi, глобальный лидер в сфере здравоохранения, открывает, разрабатывает и предоставляет терапевтические решения, ориентированные на потребности пациентов. Санofi специализируется на решениях для диабета, вакцинах для людей, инновационных препаратах, заботе о здоровье потребителей, развивающихся рынках, ветеринарии и лекарственных средствах для терапии редких заболеваний. Санofi зарегистрирована на фондовых биржах в г. Париже (EURONEXT: SAN) и в г. Нью-Йорке (NYSE: SNY).

#### Контакты для получения дополнительной информации:

Людмила Бабич, руководитель отдела корпоративных коммуникаций Санofi в Украине,  
тел.: + 38044 354 2000  
E-mail: lyudmyla.babych@sanofi.com

# Оперативно Хроніка ключових подій головне



### НОВОСТИ FDA

#### В США появится новый препарат для лечения эпилепсии

19 февраля FDA одобрило Бривиакт/Briviact (бриварацетам) в качестве дополнительного препарата при лечении парциальных приступов эпилепсии у пациентов старше 16 лет.

Препарат Бривиакт, разработанный компанией UCB, представляет собой совершенно новую молекулу. Бриварацетам избирательно связывается с белком синаптических везикул 2A (SV2A) в головном мозге, что может обусловить антиконвульсивный эффект. Однако точный механизм действия препарата неизвестен.

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний. Среди ее возможных причин – инсульт, инфекции, опухоли, черепно-мозговая травма, пороки развития головного мозга и др. Но чаще всего установить, что именно спровоцировало возникновение заболевания, не удается. В настоящее время в США более 5 млн человек страдают различными вариантами эпилепсии, почти у 2,9 млн их них отмечается активная форма этого заболевания.

Результативность препарата Бривиакт изучалась в 3 клинических исследованиях с участием 1550 пациентов. Он продемонстрировал эффективность в снижении частоты парциальных приступов на фоне лечения. У пациентов, принимающих Бривиакт в рамках клинических исследований, наиболее частыми негативными эффектами были сонливость, головокружение, усталость, тошнота и рвота.

Маркетинг препарата Бривиакт будет осуществлять фармацевтическая компания UCB.

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

Подготовила Ольга Татаренко





**Н.В. Харченко**

главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний пищеварительного тракта. Это нашло отражение в постулате «XX век — век язвенной болезни, а XXI век — это век ГЭРБ». Данная трактовка была предложена ведущими специалистами на VI Объединенной гастроэнтерологической неделе, состоявшейся в г. Бирмингеме (Великобритания) в 1997 г.

Именно эта проблема стала предметом беседы с главным внештатным специалистом МЗ Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующей кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), членом-корреспондентом НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Наталией Вячеславовной Харченко.

## Наталия Харченко: «Проблема ГЭРБ с годами будет усугубляться»

**?** ГЭРБ следует рассматривать как состояние, при котором рефлюкс (заброс содержимого желудка в пищевод) вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. Характерными проявлениями заболевания являются изжога и регургитация, а наиболее распространенным осложнением — рефлюкс-эзофагит. К большому сожалению, количество пациентов с ГЭРБ неуклонно растет. И если кратковременную помощь подавляющему большинству больных ГЭРБ врачи оказать могут, то избавить пациента от симптомов заболевания на длительный период и обеспечить ему высокое качество жизни, к сожалению, удается не всегда.

С моей точки зрения (и она созвучна с мнением научного гастроэнтерологического сообщества), проблема ГЭРБ с годами и десятилетиями будет усугубляться. Прежде всего это связано с высокой интенсивностью стрессов и эмоциональных перегрузок, стремительным увеличением потока информации, объем которого удваивается, а то и утраивается на протяжении каждого десятилетия. Синдром эмоционального выгорания, который уже внесен в официальный перечень заболеваний в Японии, помимо повышения артериального давления и боли в сердце приводит к нарушению нервной регуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), появлению спазмов желудка, забросу его содержимого в пищевод.

Кроме того, одной из причин увеличения распространенности ГЭРБ является ухудшение качества пищи. Игнорируя порог воспроизведения, люди берут ресурсы «в кредит» у будущих поколений, истощая землю. Это касается не только газа, нефти, но и земли, продуктов питания. Количество микроэлементов и полезных веществ в них значительно ниже, чем, к примеру, 50-70 лет назад. Необходимость в долгосрочном хранении продуктов требует развития пищевой химии, разработки и использования новых стабилизаторов, эмульгаторов, красителей. В силу ежегодного прироста населения Земли возникает потребность в создании полуфабрикатов, полусинтетических, генетически модифицированных продуктов и т. д. Мы уже практически забыли о здоровой еде и продуктах, которые когда-то выращивали и употребляли в пищу наши предки. Конечно же, это не может не сказываться на моторике, состоянии слизистой оболочки ЖКТ и целом ряде других механизмов, провоцирующих развитие ГЭРБ.

Предпосылки к возникновению данного заболевания создает отсутствие культуры питания. А ведь еще одна из основателей движения самопомощи, автор ряда книг Луиза Хей говорила, что «неправильное питание — это одно из проявлений неуважения к себе». Я, наверное, повторю, если скажу, что человек должен себя уважать, и одним из обязательных условий этого является вдумчивый прием пищи. Следует руководствоваться не импульсами желудка, а здравым смыслом, спрашивать себя: нужен ли мне этот продукт, принесет ли он пользу моему здоровью, сколько я могу съесть? Злоупотребление горячими блюдами, недостаточно тщательное пережевывание пищи, нерегулярность ее приема и т. п. могут приводить к функциональным нарушениям со стороны ЖКТ.

Иногда пациенты говорят, что не имеют возможности регулярно питаться. На мой взгляд, это свидетельствует об элементарной неорганизованности. Даже при очень высокой занятости можно выделить 15 мин для того, чтобы

спокойно поесть. Конечно, под этим подразумевается не перекус в заведениях сети фаст-фуда, а полноценный прием здоровой пищи. Задача руководителя — обеспечить в рабочем процессе перерыв для организации питания сотрудников.

Следующей причиной роста актуальности проблемы ГЭРБ является злоупотребление лекарственными препаратами. К большому сожалению, тезис о том, что модно быть здоровым, очень трудно внедряется в сознание наших людей. Считается, что эту точку зрения необходимо начинать розьяснять человеку начиная с детского сада. Я бы сказала, что в идеале даже раньше: будущая мама должна понимать, как правильно питаться самой и как научить этому своего ребенка, еще в период беременности. Какие основы родители заложат своим детям, такой и будет образ жизни у следующего поколения. Следствием того, что в нашей стране своевременная забота о здоровье — скорее редкость, чем правило, является злоупотребление лекарственными средствами. Чаще всего мы обращаем внимание на собственное самочувствие лишь после возникновения патологических нарушений, образно говоря, когда жизнь «загоняет в угол». Как правило, людям свойственно верить в сказки, в существование чудодейственных таблеток, способных вернуть здоровье. На самом деле большинство лекарств обеспечивают облегчение симптомов, а некоторые влияют на причину болезни, но не восстанавливают здоровье. В то же время злоупотребление лекарственными средствами может быть сопряжено с нарушением моторики ЖКТ, в т. ч. появлением симптомов ГЭРБ.

**?** Опишите, пожалуйста, клиническую картину ГЭРБ.

— Симптоматика ГЭРБ довольно вариабельна. Выделяют эндоскопически негативный вариант (неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), на долю которой приходится около 70% случаев заболевания) и эндоскопически позитивный (рефлюкс-эзофагит) варианты. При НЭРБ имеют место характерные жалобы на фоне отсутствия видимых изменений слизистой оболочки (СО) при проведении эндоскопии. Однако при выполнении гистологического исследования СО будут заметны патологические изменения. Развитие НЭРБ часто связано с функциональной диспепсией. И если незбылемым постулатом во всем мире и классикой лечения эндоскопически позитивного варианта ГЭРБ признана кислотосупрессивная терапия, то при НЭРБ на первый план выходит модификация образа жизни и питания, тогда как медикаментозное лечение менее значимо. В данной ситуации актуальны препараты, регулирующие состояние нервной системы, подавляющие кислотопродукцию, обладающие обволакивающим действием.

**?** Какие критерии позволяют дифференцировать ГЭРБ и функциональную диспепсию?

— Отличить ГЭРБ и функциональную диспепсию позволяет суточная рН-метрия. Заброс желудочного содержимого в пищевод в норме отмечается на высоте пищеварения и у здоровых, и у больных, но количество таких эпизодов различается: в норме оно гораздо меньше, чем при патологии. При проведении оценки длительной рН-метрии пищевода суммарное время сохранения рН <4 в течение 1 сут не должно превышать 1 ч.

Функциональная диспепсия как функциональное заболевание имеет целый ряд особенностей, которые

определены Римскими критериями, а ГЭРБ является органическим заболеванием. В настоящее время грань между функциональным и органическим заболеванием очень размыта, гистологически при функциональных заболеваниях удается обнаружить патологические изменения. Мы, гастроэнтерологи, очень надеемся, что в этом году будут опубликованы новые Римские критерии функциональных заболеваний, которые уже несколько лет пересматриваются и дополняются. Безусловно, презентация обновленного документа поможет внести дополнительную ясность и четкость в этот вопрос.

**?** В качестве метода диагностики широко используются тест с ингибиторами протонной помпы (ИПП) и альгинатный тест. Насколько такое инициальное лечение «вслепую» эффективно и безопасно для пациента?

— Диагностические тесты достаточно широко применяются для уточнения, имеет ли место при отсутствии визуальных изменений у данного пациента НЭРБ. Если в течение 5-7 дней он дал положительный результат, это означает, что у пациента имеет место патологический заброс в пищевод и ему необходимо провести лечение с применением кислотосупрессивных препаратов. Импеданс-рН-метрия проводится для определения характера рефлюкса (щелочной, кислотный, смешанный) и выбора оптимальной тактики в каждой конкретной ситуации.

Также этот тест выполняют с целью дифференциальной диагностики загрудинной боли, которая может быть связана с заболеваниями сердца, позвоночника, пищевода и т. д.

**?** На фоне значительного и длительного медикаментозного подавления кислотопродукции при лечении ГЭРБ наблюдается распространение *H. pylori* из антрального отдела на тело желудка, при этом некоторые авторы отмечают повышенный риск развития атрофического гастрита и даже онкопатологии желудка. Как часто наблюдается указанное осложнение и с какой регулярностью необходимо проводить контроль наличия *H. pylori* и морфологического состояния желудка при системной терапии ГЭРБ?

— Да, действительно, в кислой среде бактерия *H. pylori* чувствует себя не лучшим образом, поэтому в таких неблагоприятных условиях микроорганизм может переходить в кокковую форму. При назначении ИПП уровень рН повышается (кислотность уменьшается), бактерия начинает размножаться, распространяется из антрального отдела на тело желудка. Насколько этот маневр опасен, увеличивается ли риск развития атрофического гастрита и онкопатологии желудка? Это зависит от того, каким штаммом *H. pylori* инфицирован желудок. При наличии высокопатогенных штаммов регистрируется значительный риск возникновения онкологических заболеваний, тогда как в случае выделения штаммов с низкой агрессивностью вероятность подобных осложнений минимальна; то же самое касается развития атрофического гастрита.

Сегодня в научном мире накоплена внушительная доказательная база касательно того, что эрадикация *H. pylori* не обеспечивает полного купирования симптомов ГЭРБ, не улучшает качество жизни пациента и не предупреждает обострений заболевания. Вывод о том, что устранение *H. pylori* не оказывает существенного влияния на клиническую картину, представлен и в Маастрихтском



консенсусе IV. Тем не менее мы придерживаемся следующей тактики: если у больного отмечается тяжелая форма ГЭРБ, наблюдаются частые обострения, обнаруживаются эрозивные поражения пищевода (особенно при наличии пищевода Барретта), ему проводится эрадикация *H. pylori* и назначается длительная терапия ИПП; при легком течении ГЭРБ, эпизодической изжоге, не требующих длительного или постоянного лечения, эрадикация *H. pylori* не проводится.

**?** Какой категории пациентов показана монотерапия ГЭРБ? Когда целесообразно применять лекарственные комбинации? В пользу каких сочетаний препаратов рекомендуют сделать выбор эксперты?

— В каждом конкретном случае к этому вопросу следует подходить индивидуально. Если пациент — человек молодого возраста, у которого обнаруживаются симптомы кислотного рефлюкса, но отсутствуют осложнения, ему может быть назначена монотерапия препаратами ИПП, поскольку, согласно современным согласительным документам, они считаются основными кислотосупрессивными препаратами при лечении ГЭРБ. Если речь идет о рефрактерной ГЭРБ, то назначение только ИПП эффективно не у всех пациентов. Приблизительно у 1/3 из них обнаруживаются нарушения моторики, следовательно, необходимо применение прокинетиков — итоприда гидрохлорида, домперидона и др. При наличии щелочного рефлюкса целесообразна несколько иная комбинированная терапия: иногда схемы лечения дополняются короткими курсами сорбентов, урсодезоксихолевой кислотой и др., исходя из индивидуальных особенностей. Если у пациента отмечаются ночные кислотные прорывы, рекомендуется прием блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов в вечернее время.

**?** Каковы критерии эффективности лечения эндоскопически негативной формы ГЭРБ?

— Как ни парадоксально, но эндоскопически позитивная ГЭРБ с катаральным эзофагитом или другими формами имеет более четкую клиническую динамику. Иными словами, нейтрализация кислоты сопровождается улучшением самочувствия пациента, ему становится гораздо легче. Эндоскопически негативная ГЭРБ часто связана с функциональной диспепсией и психоэмоциональными факторами, что накладывает отпечаток

и на клиническую картину, и на результативность терапии. У большинства пациентов удается достичь положительного результата лечения, однако в некоторых случаях приходится искать дополнительные пути воздействия на симптомы заболевания.

**?** Оправдано ли назначение пробной терапии антацидами в случае хронических фарингитов, ларингитов при подозрении на наличие взаимосвязи их развития с рефлюксом?

— Нет, пробное лечение при подозрении — это неправильная тактика. Необходимо установить диагноз ГЭРБ, что не составляет большого труда при достаточном уровне профессиональных знаний, а затем назначить лечение в соответствии с протоколами, утвержденными Министерством здравоохранения Украины для терапии указанного контингента больных.

**?** Какими практическими советами, касающимися ведения пациентов с ГЭРБ, Вам как ведущему гастроэнтерологу хотелось бы поделиться с терапевтами, врачами семейной практики, коллегами?

— На первичном этапе оказания медицинской помощи очень важно четко и вовремя определить причину, провоцирующую изжогу (ключевой симптом ГЭРБ), и диагностировать возможные осложнения. Лечение следует начинать с коррекции питания (у ряда пациентов — с ведения пищевого дневника), модификации образа жизни, выполнения диагностического теста с ИПП. Тревожными симптомами при обследовании пациентов считаются длительный анамнез заболевания, потеря массы тела, стабильно сохраняющаяся повышенная температура тела и др. Если имеет место неопределенность и размытость симптоматики, пациента следует направить к врачу-гастроэнтерологу для проведения эндоскопического обследования.

Важно обеспечить дальнейший мониторинг состояния больного, корректировать при необходимости его питание, образ жизни, следить за выполнением назначений врача-гастроэнтеролога. После основного курса лечения должен следовать курс поддерживающей терапии (прерывистый, постоянный, курс выходного дня и т. д.). При хорошем ответе на терапию врач общей практики может постепенно отменять препараты, сокращать объем терапевтических вмешательств.

В случае возникновения осложнений (пищевод Барретта и др.) пациентов направляют к хирургам и эндоскопистам с целью консультации и соответствующего лечения.

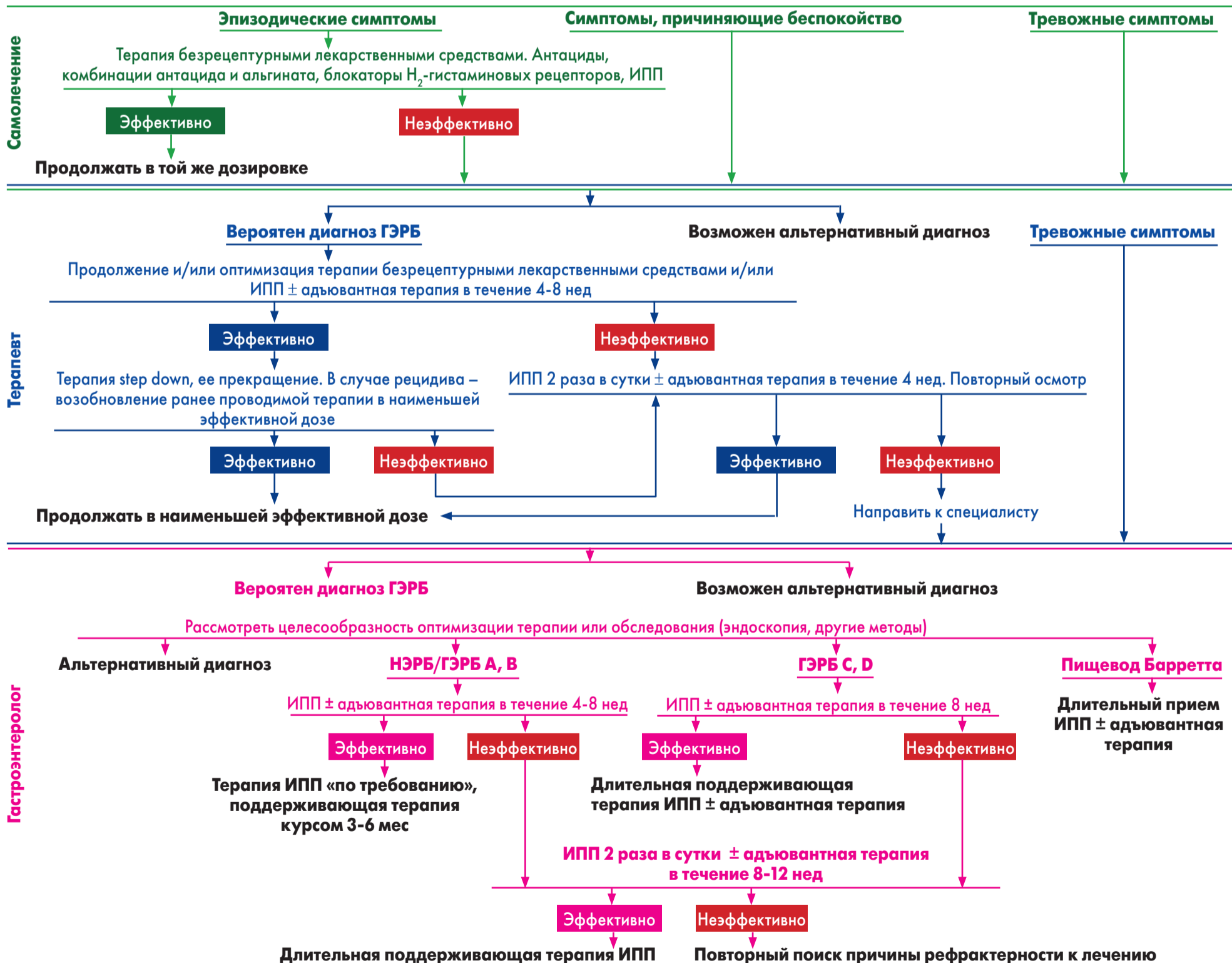
**?** Мы много говорили о коррекции питания, модификации образа жизни. Значит ли это, что врач общей практики, семейной медицины должен выполнять и функции диетолога? И кому может быть рекомендовано ведение пищевого дневника, о котором Вы упомянули?

— Совершенно верно, семейный врач обязан быть подготовлен по вопросам диетологии, чтобы правильно корректировать питание пациента. Что касается ведения пищевого дневника, то оно рекомендуется тем больным, которые не могут определить, после приема какой пищи (вид, способ приготовления) у них возникает изжога. Организм человека может по-разному реагировать на тот или иной продукт. Подробное заполнение пищевого дневника о содержании ежедневного рациона во многих случаях является высокоинформативным для определения причинного фактора. Например, «борщ, приготовленный с томатом, — возникла изжога; борщ, приготовленный без томата, — изжоги нет; жареное — ухудшает самочувствие; запеченные, вареные, приготовленные на пару блюда — подходят». Ведение дневника в течение месяца и дальнейший анализ всех случаев изжоги позволяют понять, что нужно исключить из рациона и какой способ приготовления пищи не использовать.

Кроме того, желательно снизить массу тела, избегать потребления продуктов из дрожжевого теста, питаться часто, но небольшими порциями, не принимать горизонтальное положение и не наклоняться после еды. Соблюдение этих простых рекомендаций помогает предотвратить возникновение изжоги.

Подготовила Эльвира Сабадаш

*Р.С. Уважаемые читатели, представляем вашему вниманию Гштадское руководство по лечению ГЭРБ, в котором выделено три основных этапа оказания пациентам медицинской помощи: самолечение, первичный (терапевт) и специализированный (врач-гастроэнтеролог).*



Примечание. Адьювантная терапия предполагает использование антацидов или комбинации антацида и альгината.



### Прием ИПП связан с повышенным риском хронической болезни почек

Проспективное исследование с участием более 10 тыс. взрослых пациентов и периодом наблюдения около 14 лет показало, что использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) связано с повышением риска развития хронической болезни почек (ХБП) на 20-50%.

ИПП являются одной из наиболее широко назначаемых групп препаратов. Исследования показывают, что в США от 25 до 70% пациентов принимают ИПП при отсутствии соответствующих медицинских показаний. Ученые отметили, что с момента появления ИПП на фармацевтическом рынке прошло более 20 лет. За это время были получены данные, подтверждающие связь между использованием ИПП и повышением риска развития пневмонии, инфекции, вызванной *S. difficile*, острого интерстициального нефрита и острого повреждения почек.

Для изучения ассоциации между развитием ХБП и приемом ИПП были использованы данные 10 482 участников исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), средний возраст которых составил 63 года (из них 43,9% – мужчины). Исходно у всех участников определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ), в качестве критерия включения рассматривали показатель  $>60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Наблюдение осуществляли с начала 1996 г. до конца 2011 г. Для сравнения использовали данные 248 751 участника Geisinger Health System (GHS) с аналогичными уровнями СКФ на момент включения в анализ.

Исходно пациенты, принимавшие ИПП, чаще страдали ожирением, принимали антигипертензивные препараты, аспирин и статины. В когорте ARIC использование ИПП было связано с повышением риска ХБП (ОР 1,45), в том числе после поправки на демографические, социально-экономические и клинические показатели (ОР 1,50). Следует отметить, что подобная зависимость прослеживалась только для ИПП, тогда как использование антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов по тем же показаниям не было связано с развитием ХБП.

В когорте GHS применение ИПП ассоциировалось с повышенным риском развития ХБП по результатам всех анализов (ОР 1,39), при этом прием ИПП 2 р/сут был связан с более высоким риском (скорректированный ОР 1,46) в сравнении с однократным приемом препаратов (скорректированный ОР 1,15).

Автор исследования М.Е. Grams из Университета Джона Хопкинса (США) допускает, что ИПП могут приводить к хронической почечной недостаточности.

Результаты исследования были представлены в журнале *JAMA Internal Medicine* 11 января 2016 г. Ученые считают, что ИПП следует с осторожностью назначать пациентам с высоким риском заболеваний почек, а также с состояниями, которые могут быть связаны с приемом препаратов этой группы, в том числе гипомagneмией, инфекцией, вызванной *S. difficile*, остеопоротическими переломами. «У пациентов с симптомами желудочно-кишечного рефлюкса, язвенной болезнью и тяжелой диспепсией польза от использования ИПП неоспорима, – считают авторы исследования. – В то же время применение ИПП в случае незначительно выраженных симптомов рефлюкса и с целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений у пациентов низкого риска потенциальный вред терапии может нивелировать ее преимущества».

Lazarus B. et al. *JAMA Intern Med* 2016; DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.7193.

### Применение безафибрата у пациентов с первичным билиарным циррозом: результаты системного метаанализа

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – это хроническое заболевание печени, возникающее в результате нарушения оттока желчи по внутрипеченочным и внепеченочным желчевыводящим путям. Оно характеризуется прогрессирующим повреждением паренхимы печени с последующим образованием фиброза, цирроза и печеночной недостаточности.

В соответствии с результатами метаанализа сочетанное назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) с безафибратом может улучшить биохимические показатели функции печени и прогноз пациентов с ПБЦ, которые не демонстрируют адекватный ответ на монотерапию УДХК.

Безафибрат – производное фиброевой кислоты – первоначально был разработан как лекарственное средство для лечения гиперлипидемии и используется для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Препарат тормозит периферический липолиз, уменьшает печеночную экстракцию свободных жирных кислот и синтез триглицеридов в печени.

Q. Yin и его коллеги из Shanghai Tenth People's Hospital (Китай) провели метаанализ данных PubMed, Кокрановской библиотеки, биомедицинской базы данных Китая, EMBASE и Medline с целью оценить влияние безафибрата на эффективность лечения пациентов с ПБЦ. Всего было обнаружено 9 рандомизированных клинических исследований, посвященных этой тематике и включавших 269 пациентов. Из них 144 были рандомизированы в группу монотерапии УДХК и 125 – в группу комбинированного лечения УДХК и безафибратом. Средний возраст пациентов составил 54-64 года, средний период наблюдения – 3-96 мес, суточные дозы УДХК – 600-1500 мг/сут, безафибрата – 400 мг/сут.

Было показано, что у пациентов с ПБЦ комбинированное лечение более значимо, по сравнению с монотерапией УДХК, улучшало оценку по шкале риска Мэйо (в среднем на 0,60 балла;  $p=0,0008$ ) и биохимические показатели функции печени, такие как:

- щелочная фосфатаза (-238,21 МЕ/л;  $p<0,00001$ );
- гамма-глутамилтрансфераза – ГГТП (-38,23 МЕ/л;  $p<0,00001$ );
- иммуноглобулин М (-128,63 МЕ/л;  $p<0,00001$ );
- общий билирубин (-0,20 мг/дл;  $p=0,002$ );
- триглицериды (-26,84 мг/дл;  $p<0,0001$ );
- общий холестерин (-21,58 мг/дл;  $p<0,0001$ );
- сывороточная аланинаминотрансфераза (-10,24 МЕ/л;  $p<0,00001$ ).

1 из 144 пациентов в группе монотерапии и 3 из 125 пациентов в группе комбинированного лечения за период исследования умерли. Существенных различий между группами в показателях смертности не обнаружено (ОР 0,41;  $p=0,31$ ). Выраженность зуда снизилась у 22 из 68 пациентов в группе монотерапии и у 12 из 63 больных в группе комбинированного лечения (ОР 1,60;  $p=0,11$ ). Как отметили ученые, несмотря на отсутствие достоверных различий по параметру смертности от всех причин и частоте развития зуда, прием лекарственной комбинации ассоциировался с большим количеством неблагоприятных событий: у 14 из 166 пациентов vs 1 из 186 больных соответственно (ОР 0,22;  $p=0,008$ ).

Результаты исследования были опубликованы в журнале *Drug Design, Development and Therapeutics*. Весомым ограничением работы признан небольшой размер выборки (в анализ было включено только 1 долгосрочное исследование комбинированной терапии), что предопределяет целесообразность выполнения масштабных испытаний и экспериментов с использованием модели аутоиммунного заболевания печени на животных в дальнейшем. «Комбинированная терапия, включающая УДХК, показана пациентам, не отвечающим

на монотерапию данным препаратом (приблизительно  $1/3$  от общего количества), – считает Keith Lindor (Arizona State University, США). – Безафибрат недоступен в США, его аналог из этой группы – фенофибрат. Кроме того, получены положительные результаты исследований селективного агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) – обетихоловой кислоты – в лечении ПБЦ. В настоящее время обетихоловая кислота рассматривается FDA как кандидат на одобрение для терапии ПБЦ».

Yin Q. et al. *Drug Design, Development and Therapy* 2015; DOI: 10.2147/DDDT.S92041.

### НАЖБП как фактор развития АГ: результаты исследования KoGES-ARIRANG

Корейские ученые провели анализ медицинских карт 1521 пациента в возрасте от 40 до 70 лет, принимавших участие в исследовании KoGES-ARIRANG (Korean Genome and Epidemiology Study on Atherosclerosis Risk of Rural Areas in the Korean General Population), посвященном оценке распространенности факторов сердечно-сосудистого риска. Исходно и в последующем участники заполняли стандартизированный опросник, описывающий особенности образа жизни, а также прошли комплексное обследование состояния здоровья.

Выраженность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) оценивали по индексу FLI, который был разработан итальянскими исследователями G. Bedogni и соавт. и рассчитывается с учетом уровня триглицеридов в сыворотке крови, индекса массы тела (ИМТ), ГГТП и окружности талии (ОТ).

В зависимости от уровня FLI участники исследования были классифицированы на 3 группы:

- FLI  $<30$  – отсутствие НАЖБП;
- FLI 30-59 – промежуточный уровень;
- FLI  $\geq 60$  – наличие НАЖБП.

Ученые определили связь между FLI и исходными метаболическими характеристиками участников исследования с помощью статистического анализа, включая коэффициент корреляции Пирсона. 72% (1098) участников были классифицированы как не страдающие НАЖБП, 20% (299) – как имеющие промежуточные значения FLI, 8% (124) – как пациенты с НАЖБП. Была отмечена прямая зависимость между увеличением FLI и мужским полом, курением, ожирением и резистентностью к инсулину. Зарегистрирована прямая корреляция между высоким исходным уровнем FLI и показателями артериального давления, глюкозы в плазме крови, триглицеридов, АСТ, АЛТ, ГГТП в сыворотке крови, экскреции альбумина/креатинина с мочой, обратная – с содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности.

За период наблюдения (в среднем 2,6 года) у 153 участников исследования (10%) возникла артериальная гипертензия (АГ). Значения FLI были выше у пациентов с АГ, чем в группе тех, у которых данное заболевание не развилось ( $30,95\pm 22,16$  vs  $21,69\pm 20,15$  соответственно;  $p<0,001$ ). Было отмечено, что пациенты, у которых впоследствии развилась АГ, исходно были старше, имели более высокие значения ОТ, ИМТ, артериального давления, общего холестерина, креатинина в сыворотке, чем участники без АГ. Кроме того, значения FLI на момент завершения исследования у них также были выше ( $32,87\pm 22,23$  vs  $22,15\pm 19,49$  у участников без АГ;  $p<0,001$ ). После поправки на наличие резистентности к инсулину отношение шансов (95% ДИ) касательно возникновения АГ составило 2,22 для больных с FLI  $\geq 60$  и 1,87 при FLI 30-59.

Исследование имело некоторые ограничения (например, в качестве дополнительного маркера НАЖБП использовали исключительно уровень FLI, а для подтверждения диагноза заболевания не применяли методы визуализации – УЗИ или магнитно-резонансную спектроскопию с биопсией печени). Следует также учитывать тот факт, что некоторые параметры, используемые для определения FLI, такие как ОТ и ИМТ, сами по себе являются фактором риска АГ.

Однако полученные результаты исследования показывают, что FLI – независимый фактор риска АГ – может использоваться для идентификации пациентов с высокой вероятностью ее развития.

Huh J.H. et al. *PLoS One* 2015; DOI: 10.1371/journal.pone.0143560.

### Пробиотики неэффективны в поддержании ремиссии при язвенном колите

Неспецифический язвенный колит (НЯК) – это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки. Основными препаратами для лечения НЯК являются препараты 5-аминосалициловой кислоты, такие как сульфасалазин и месалазин. Они обладают противовоспалительным действием и оказывают заживляющий эффект на воспаленную слизистую оболочку толстой кишки. Поскольку определенную роль в патогенезе НЯК играет изменение кишечной флоры, допускается, что применение пробиотиков может ослабить воспалительный процесс и предотвратить рецидивы заболевания.

Несколько лет назад были представлены результаты Кокрановского обзора, который включал данные только 4 исследований. Тогда был сделан вывод об эффективности пробиотиков в поддержании ремиссии НЯК, но опубликованные данные новых испытаний послужили причиной обновления обзора.

В новый анализ включали данные только рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность приема пробиотиков с другими препаратами или плацебо в течение не менее 3 мес.

Всего в анализ включили 7 испытаний с участием 887 пациентов. За период наблюдения, который варьировал от 3 до 12 мес, было зафиксировано 140 случаев рецидива НЯК среди пациентов, получавших пробиотики, и 128 – среди больных, принимающих месалазин. В 4 исследованиях, сравнивавших эффективность пробиотиков с месалазином, вероятность клинических или эндоскопических рецидивов между группами лечения не отличалась (ОР 1,29;  $p=0,46$ ). Кроме того, в 2 небольших исследованиях с участием 92 пациентов продолжительность сохранения ремиссии в группе пробиотиков и в группе плацебо оказалась сопоставимой (ОР 0,56, 95% ДИ 0,22-1,40).

В одном из исследований ( $n=187$ ) пациенты в течение года получали месалазин в дозе 2400 мг/сут, препарат, содержащий *Lactobacillus GG*, или оба препарата. За время наблюдения рецидив НЯК возник, соответственно, у 10; 12 и 10 пациентов этих групп ( $p=0,77$ ), при этом его продолжительность была большей у пациентов, получающих пробиотики.

Частота неблагоприятных событий в рассматривавшихся исследованиях была сопоставимой: 80 событий в группе пробиотиков и 75 – в группе месалазина (ОР 1,16;  $p=0,42$ ).

Результаты Кокрановского систематического обзора продемонстрировали, что использование пробиотиков не обеспечивает значительного улучшения в поддержании ремиссии у пациентов с НЯК.

Gordon M. et al. *AIBD2015; Abstract P054*.

Подготовила Ольга Татаренко



# Современные взгляды на диагностику и лечение сосудистых заболеваний печени (по материалам рекомендаций EASL и AASLD)

**В 2015 г. на страницах авторитетного издания Journal of Hepatology впервые было опубликовано практическое руководство Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), посвященное сосудистым заболеваниям печени. В руководстве традиционно использовалась система GRADE, в соответствии с которой каждое положение было оценено по уровню доказательности (А – высокий, В – средний, С – низкий) и силе рекомендации (1 – сильная, 2 – слабая). Годом ранее эксперты Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) представили свою версию руководства «Сосудистые заболевания печени». Рассмотрим ключевые положения этих нормативных документов в отношении наиболее распространенных сосудистых заболеваний печени – синдрома Бадда-Киари (СБК) и тромбоза воротной вены (ТВВ).**

## Этиология

В руководстве EASL подчеркивается, что развитие СБК и ТВВ сопряжено с одновременным воздействием локальных и системных факторов риска. К локальным факторам риска СБК эксперты отнесли большие опухоли и кисты, а среди локальных факторов риска ТВВ особо выделили цирроз печени, злокачественные новообразования гепатобилиарной системы, инфекционные/воспалительные процессы в брюшной полости (панкреатит, холецистит, дивертикулит, аппендицит, патологию разных отделов кишечника), а также перенесенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости (ятрогенное повреждение воротной вены).

Среди системных факторов, провоцирующих возникновение СБК и ТВВ, доминирующая роль отводится тромбофилическим нарушениям. Перечень системных факторов риска дополняют миелолипролиферативные заболевания, мутация гена фактора свертывания крови V (лейденская мутация), антифосфолипидный синдром, дефицит протеинов С и S. В руководстве EASL подчеркивается многофакторность этиологии сосудистых заболеваний печени: у 46% пациентов с СБК и 10% больных ТВВ выявляют комбинацию двух и более отягощающих факторов. Поэтому эксперты EASL рекомендуют тщательно обследовать пациентов с СБК и ТВВ для идентификации всех возможных локальных и системных нарушений, а выявив один из них, не прекращать диагностический поиск и постараться установить все возможные дополнительные факторы риска (A1). В руководстве указывается, что диагностический поиск должен быть направлен на обнаружение врожденной и приобретенной тромбофилии, миелолипролиферативных заболеваний, пароксизмальной ночной гемоглобинурии и аутоиммунных заболеваний (A1). Описывая необходимый перечень обследований для исключения тромбофилических нарушений, эксперты считают целесообразным проведение скрининга, направленного на обнаружение протеинов S и C, лейденской мутации гена фактора свертывания крови V (FVL-мутация), мутации G20210A в гене протромбина и антифосфолипидных антител (A1).

При подозрении на миелолипролиферативные заболевания целью 1-го этапа диагностического скрининга является обнаружение молекулярной аномалии – приобретенной точечной мутации гена янус-киназы (JAK2V617F). 2-й этап диагностического обследования у JAK2V617F-негативных пациентов заключается в выявлении мутации гена кальретикулина. В случае отсутствия указанных мутаций эксперты рекомендуют выполнить пункцию костного мозга с последующим гистологическим исследованием биоптатов и консультацией гематолога (B2). В руководстве подчеркивается необходимость надлежащей коррекции всех выявленных факторов риска (B1).

## Синдром Бадда-Киари

Прежде всего следует отметить некоторые терминологические отличия между понятиями, используемыми для определения данной патологии в отечественной медицине и приведенными в руководствах EASL и AASLD. Например, отечественные ученые выделяют болезнь и синдром Бадда-Киари, тогда как европейские и американские эксперты предпочитают пользоваться термином СБК, разделяя его на первичный и вторичный. Понятие, вкладываемое в название «болезнь Бадда-Киари», полностью соответствует первичному СБК: эти

два термина описывают первичный облитерирующий эндофлебит печеночных вен с их тромбозом и последующей окклюзией. Привычная для нас дефиниция синдрома Бадда-Киари совпадает с «вторичным СБК» по версии AASLD и EASL: данные понятия определяют нарушение оттока венозной крови, спровоцированное не патологическими изменениями стенок сосудов, а компрессией вен или инвазией в них доброкачественных или злокачественных опухолей, абсцессов и кист. Для удобства терминологического общения далее будем использовать термин СБК и рассматривать только первичное поражение стенок венозных сосудов.

Еще одной особенностью рассматриваемых руководств EASL и AASLD является различие в допуске уровне окклюзии. Эксперты этих двух медицинских сообществ считают, что обструкция может возникнуть на уровне малых печеночных вен (за исключением терминальных венул), в больших печеночных венах и нижней полой вене. При этом в европейских рекомендациях уточняется, что затруднение оттока венозной крови от печени при СБК может отмечаться на всем протяжении нижней полой вены, вплоть до ее впадения в правое предсердие. Эксперты EASL и AASLD единогласно утверждают, что нарушение оттока венозной крови, спровоцированное заболеваниями сердца и перикарда, а также синдромом синусоидальной обструкции, не рассматривается в качестве СБК.

## Клиника

Течение СБК может варьировать от бессимптомного до фульминантного и сопровождаться развитием явной печеночной недостаточности. Эксперты уточняют, что асимптомное течение заболевания возможно при развитии мощных венозных коллатералей. По мнению европейских ученых, в клинической картине СБК доминируют асцит (83%), гепатомегалия (67%), абдоминальная боль (61%), варикозное расширение вен пищевода (58%). Перечисленные классические симптомы СБК эксперты AASLD дополняют лихорадкой, отеками нижних конечностей, печеночной энцефалопатией, расширением сети подкожных вен туловища.

Принимая во внимание неспецифичность клинических проявлений, эксперты EASL рекомендуют любого больного с острым или хроническим заболеванием печени, вне зависимости от наличия/отсутствия клинической симптоматики, рассматривать как пациента с вероятным СБК (A1).

Представители AASLD считают, что СБК следует заподозрить при:

- любом острым или хроническом заболевании, течение которого сопровождается появлением абдоминальной боли, асцита, гепатомегалии;
- возникновении патологии печени у пациента с доказанными факторами риска тромбоза;
- обнаружении заболевания печени у пациента с обширно развитой сетью подкожных вен туловища, свидетельствующей о тромбозе нижней полой вены.

## Диагностика

Учитывая неспецифичность и стертость клинической симптоматики, возможное отсутствие патологических изменений лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, альбумина, протромбина), эксперты EASL и AASLD пришли к единодушному мнению, что с уверенностью поставить диагноз СБК можно только на основании инструментальных методов исследования, способных подтвердить

нарушение венозного оттока от печени. Визуализирующим методом обследования первой линии является ультразвуковое доплеровское исследование, диагностическая чувствительность которого составляет 75%; для подтверждения диагноза могут быть использованы компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) (A1). Кроме нарушения оттока венозной крови при проведении инструментального обследования у 60-80% пациентов с СБК диагностируют множественные (>10), небольшие (до 4 см в диаметре), гиперваскуляризированные узлы регенерации в печени.

Представители AASLD подчеркивают, что при подозрении на СБК доплерографическое исследование должен проводить высококвалифицированный специалист. При отсутствии такового эксперты рекомендуют отказаться от проведения доплерографии и в качестве альтернативного обследования выполнить МРТ или КТ. Если же ни одно из этих исследований не смогло исключить/подтвердить обструкцию печеночных вен, эксперты советуют выполнить венографию.

Необходимость привлечения высококвалифицированного специалиста функциональной диагностики подчеркивается и в руководстве EASL: если при проведении доплеровской ультрасонографии, КТ и МРТ были получены отрицательные результаты, а вероятность СБК остается достаточно высокой, следует провести повторное радиологическое обследование с участием очень опытного специалиста (A1).

## Лечение

Приступая к рассмотрению возможных способов лечения СБК, эксперты EASL рекомендуют всех пациентов с данной патологией направить в специализированные медицинские учреждения и начать лечение осложнений портальной гипертензии в соответствии с протоколом для больных циррозом печени (C2).

Регламентируя тактику лечения пациентов с СБК, европейские эксперты используют ступенчатый терапевтический алгоритм: вначале всем пациентам назначается медикаментозное лечение; если терапевтический эффект отсутствует, проводится ангиопластика/стентирование/тромболизис. Недостаточная результативность этих мероприятий является показанием к проведению TIPS (трансъюгулярного внутрипеченочного портокавального шунтирования), последней ступенью в этом алгоритме лечения является трансплантация печени.

Эксперты EASL рекомендуют незамедлительно назначать антикоагулянты всем пациентам с подтвержденным СБК для уменьшения риска увеличения имеющегося тромба или предупреждения появления новых участков тромбоза при условии отсутствия абсолютных противопоказаний к приему этой группы препаратов (A1). Наиболее целесообразным в данной ситуации является назначение низкомолекулярного гепарина (НГ) курсом 5-7 дней. Эффективность антикоагулянтной терапии рекомендуется контролировать при помощи международного нормализованного отношения (МНО), значение которого должно находиться в пределах 2-3. Введение НГ может быть прекращено, если при двух последовательных определениях значения МНО находятся в пределах целевого диапазона. В этом случае переводится на пероральный прием антикоагулянтов, при необходимости – совместно с антагонистами витамина К.

Эксперты AASLD полностью разделяют мнение представителей EASL относительно необходимости незамедлительного начала антикоагулянтной терапии при помощи НГ и перехода на пероральный прием антикоагулянтов при достижении значений МНО в пределах 2-3. Положения руководств предусматривают проведение длительной пероральной антикоагулянтной терапии. Американские эксперты допускают отмену антикоагулянтов при наличии абсолютных противопоказаний к назначению этого класса медикаментов или возникновении осложнений данной терапии. В европейском руководстве предусматривается возможность кратковременной отмены антикоагулянтов перед проведением инвазивных процедур, в том числе парацентеза (B1). Кроме того, эксперты EASL указывают, что при условии адекватной терапии осложнения портальной

Продолжение на стр. 28.



## Современные взгляды на диагностику и лечение сосудистых заболеваний печени (по материалам рекомендаций EASL и AASLD)

Продолжение. Начало на стр. 27.

гипертензии не являются противопоказанием к назначению антикоагулянтов (B1), а лечение диагностированных тромбофилических состояний (например, миелопролиферативных заболеваний) должно проводиться одновременно с приемом антикоагулянтов.

В случае неэффективности консервативной терапии пациентам с СБК может быть предложено оперативное вмешательство: ангиопластика или стентирование позволяют восстановить ток крови по сосудам в физиологическом объеме. Рассматривая преимущества различных декомпрессионных вмешательств, наиболее эффективными методиками у пациентов с коротким участком стеноза в одной из печеночных вен или стенозом нижней полой вены эксперты EASL считают ангиопластику и стентирование (A1). После проведения хирургического вмешательства необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью обнаружения ранних признаков прогрессирования поражения печени.

Лечение пациентов, не продемонстрировавших хороший ответ на инициальную антикоагулянтную терапию или ангиопластику/стентирование, может проводиться при помощи более сложных стратегий (A1). В этом случае методом выбора является TIPS. Указывая на необходимость тщательного отбора возможных кандидатов для выполнения TIPS, эксперты EASL применяют понятие «полный ответ» на проводившиеся ранее медикаментозное лечение и хирургические манипуляции. Полный ответ на проводимую терапию подразумевает достижение и стабильное удержание всех нижеперечисленных критериев:

- отсутствие клинически определяемого асцита, сывороточные концентрации натрия и креатинина находятся в рамках нормативных значений при условии отсутствия диуретической терапии или приема малых доз диуретиков (спиронолактон 75 мг/сут или фуросемид 40 мг/сут), а также умеренном потреблении поваренной соли;
- увеличение уровня фактора свертывания крови V не превышает 40% от нормативных значений;
- снижение уровня конъюгированного билирубина до  $\leq 15$  мкмоль/л;
- отсутствие первичных или рецидивирующих кровотечений, индуцированных портальной гипертензией, которое было достигнуто в ходе первичной или вторичной профилактики при помощи неселективных  $\beta$ -блокаторов или эндоскопической терапии;
- отсутствие признаков спонтанной бактериальной инфекции;
- индекс массы тела  $>20$  кг/м<sup>2</sup> после разрешения асцита и отеков.

Эксперты EASL считают целесообразным проведение TIPS в том случае, если пациенту в силу ряда причин нельзя выполнить ангиопластику/стентирование или имеет место терапевтическая неудача: инициальная антикоагулянтная терапия не позволяет достичь всех критериев полного ответа.

Если же TIPS также оказалось неэффективным, то в качестве терапии спасения эксперты EASL рекомендуют прибегнуть к ортотопической трансплантации печени (A1), которая не позволит большинству пациентов отказаться от дальнейшего приема антикоагулянтов (B1).

В руководстве указывается на необходимость проведения у пациентов с СБК скрининга гепатоцеллюлярной карциномы. Его желательно осуществлять в условиях высокоспециализированных учреждений, т. к. дифференциальная диагностика между доброкачественными и злокачественными новообразованиями печени чрезвычайно сложна (A1).

Прогноз при СБК определяется развитием ГЦК и наличием гематологических заболеваний, он также зависит от многих других факторов – от ответа на инициальную медикаментозную терапию и от эффективности проведенных хирургических вмешательств.

### Острый тромбоз воротной вены

Вводя определение острого ТБВ, эксперты подчеркивают внезапность образования тромба в просвете воротной вены и/или ее правой или левой ветви и указывают, что тромбоз может отмечаться в мезентериальных или селезеночных венах, приводя к полной или частичной окклюзии этих сосудов.

### Клиника

Описывая клиническую картину острого ТБВ, возникновение которого не связано с циррозом печени или злокачественным новообразованием, эксперты EASL отмечают, что 90% пациентов жалуются на острую интенсивную абдоминальную боль, при этом у 85% больных обнаруживают проявления системного воспалительного ответа. Представители AASLD уточняют, что острый ТБВ может заявлять о себе сильной болью в поясничном отделе, интенсивность которой прогрессивно нарастает на протяжении нескольких дней. Могут появиться лихорадка, тошнота, диарея без примеси крови; при объективном исследовании обнаруживается спленомегалия. У 50% больных диагностируют асцит, у большинства пациентов свободная жидкость в брюшной полости определяется только в ходе инструментального обследования. У некоторых пациентов клинические проявления заболевания характеризуются легкой интенсивностью, они не нарушают общего состояния больных, поэтому в ряде случаев диагноз острого ТБВ устанавливается несвоевременно, на стадии кавернозной трансформации воротной вены. Поэтому, учитывая вероятность малосимптомного течения заболевания, эксперты EASL рекомендуют рассматривать любого пациента с абдоминальной болью как возможного больного острым ТБВ (A1).

Наиболее опасным осложнением острого ТБВ является интестинальная ишемия, возникающая после распространения тромбоза на мезентериальные вены. Развивающийся вследствие ишемии инфаркт кишечника в 60% случаев приводит к летальному исходу. В руководстве указывается, что заподозрить инфаркт кишечника у больных с персистирующей интенсивной абдоминальной болью можно по появлению ректального кровотечения, умеренному или массивному асциту, полиорганной дисфункции.

### Диагностика

По мнению экспертов EASL и AASLD, наибольшей диагностической ценностью при остром ТБВ обладает ультрасонографическое исследование с доплерографическим сканированием (A1). Оно может обнаружить отсутствие кровотока в системе воротной вены, но в ряде случаев даже этот метод исследования не позволяет визуализировать гиперэхогенный тромб в просвете сосуда. В этом случае для подтверждения диагноза и оценки распространенности тромбоза прибегают к КТ (A1).

### Лечение

Целями терапии острого ТБВ являются предупреждение распространения тромбоза в мезентериальные вены и, следовательно, профилактика инфаркта кишечника, а также достижение реканализации воротной вены. Европейские и американские эксперты единогласно утверждают, что всем больным должны быть назначены антикоагулянты. Представители EASL рекомендуют немедленно начать антикоагулянтную терапию с введения НГ при условии отсутствия абсолютных противопоказаний к его применению (A1). При этом эксперты уточняют, что у пациентов с избыточной массой тела, нарушением фильтрационной функции почек и у беременных следует осуществлять лабораторный контроль анти-Ха активности, целевой уровень которого должен колебаться в пределах 0,5-0,8 МЕ/мл. По мнению представителей EASL, длительность антикоагулянтной терапии должна составлять не менее 6 мес (A1), тогда как эксперты AASLD приводят другие данные: по их мнению, продолжительность приема антикоагулянтов должна составлять не менее 3 мес.

В руководстве EASL указывается на необходимость тщательного контроля за состоянием пациентов, получающих НГ: в случае внезапного необъяснимого 50-процентного снижения количества тромбоцитов или уменьшения их абсолютного количества до  $<150 \times 10^9$ /л, особенно у больных, получающих нефракционированный гепарин, следует провести скрининг гепарининдуцированной тромбоцитопении (A1).

Хирургическая тромбэктомия часто приводит к ретромбозу, увеличению показателей смертности, поэтому ее проведение не рекомендуется. Применение механической тромбэктомии посредством подкожного трансгепатического доступа и подкожная трансгепатическая аспирация тромба рассматриваются в качестве альтернативных методов, выполнение которых пока возможно в единичных случаях в условиях высокоспециализированных медицинских центров. Хирургическое шунтирование тоже не является операцией выбора, т. к. этот метод сопряжен с высоким

риском последующего тромбоза шунта, развития печеночной энцефалопатии и увеличением уровня смертности.

Регламентируя особенности диспансерного наблюдения за больными острым ТБВ, эксперты EASL рекомендуют провести контрольную КТ через 6-12 мес, чтобы определить степень реканализации пораженного участка и оценить скорость кровотока по системе воротной вены (B1). Если же достичь реканализации не удалось, следует сосредоточиться на проведении скрининга гастроэзофагеальных варикозных узлов и принять меры по профилактике кровотечений из них (A1).

### Внепеченочная нецирротическая, неопухолевая обструкция воротной вены

Помимо острого ТБВ в руководстве EASL описывается внепеченочная обструкция воротной вены (ВПОВВ). Существуют три механизма ее возникновения: опухолевая инвазия, сужение воротной вены злокачественной опухолью и тромбоз. ВПОВВ возникает после перенесенного острого тромбоза и развивается в условиях отсутствия реканализации просвета воротной вены, в таком случае ее просвет облитерируется и развиваются порто-портальные анастомозы. Этот процесс называется кавернозной трансформацией воротной вены. Таким образом, ВПОВВ, описываемая экспертами EASL, известна отечественным врачам под названием «хронический ТБВ». В руководстве AASLD также используется этот термин.

### Клиника

Разнообразие клинической симптоматики хронического ТБВ обусловлено тем, что болезнь может сопровождаться специфическими жалобами, а может протекать бессимптомно. В клинике хронического ТБВ доминируют гиперспленизм и портальная гипертензия. Среди проявлений портальной гипертензии особенно опасны портальная гипертензивная гастропатия и гастроэзофагеальные варикозные узлы, возникновение которых чревато развитием гастроинтестинального кровотечения.

По мнению экспертов AASLD, специфическим клиническим проявлением хронического ТБВ может быть портальная холангиопатия, ее возникновение обусловлено патологическими изменениями внутри- и внепеченочных желчных протоков, спровоцированными образованием портальной каверномы. В основе портальной холангиопатии лежит компрессия желчных протоков кавернозой и их патологическая перестройка в условиях ишемии. К типичным клиническим признакам портальной билиопатии относят желтуху, желчную колику, холангит, холецистит или панкреатит.

В руководстве EASL указывается, что ВПОВВ можно заподозрить у больных с признаками портальной гипертензии, гиперспленизма, абдоминальной болью или патологией билиарного тракта (A1). У больных миелопролиферативными заболеваниями и пациентов с антифосфолипидным синдромом следует проводить скрининг ВПОВВ (B2). Асцит, бактериальные инфекции и явная печеночная энцефалопатия развиваются относительно редко, чаще они возникают после перенесенного гастроинтестинального кровотечения.

### Диагностика, лечение

Среди различных методов инструментального обследования лидирующие позиции в диагностике ВПОВВ занимает доплерографическая ультрасонография, для подтверждения диагноза и оценки протяженности тромбоза может применяться КТ (A1). Подтвердить или исключить возникновение портальной холангиопатии можно при помощи МР-холангиографии, которая в первую очередь показана пациентам с хроническим холестазом или патологией билиарного тракта (B2).

Лечение хронического ТБВ направлено на профилактику и лечение гастроинтестинального кровотечения, предупреждение рецидивирующих тромбозов и лечение портальной холангиопатии. По мнению экспертов EASL, терапия портальной гипертензии при ВПОВВ должна проводиться в соответствии с положениями соответствующего руководства (B1), а профилактика гастроинтестинального кровотечения заключается в лечении основных претромботических состояний (B1). Проведение длительной антикоагулянтной терапии показано больным с высоким риском тромбофилических нарушений и рецидивом тромбоза, а также пациентам, перенесшим инфаркт кишечника (B2).

На протяжении последних десятилетий достигнут существенный прогресс в понимании этиопатогенеза сосудистых заболеваний печени, что позволило экспертам EASL и AASLD разработать четкие и конкретные рекомендации по лечению этих патологий. Анализ основных положений практических рекомендаций EASL и AASLD демонстрирует явное сходство многих аспектов относительно тактики ведения, диагностики и лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями печени.

Подготовила **Лада Матвеева**







**РІАБАЛ**  
Прифінію бромід

20 таблеток,  
вкритих плівковою  
оболонкою



# РІАБАЛ

## Правильний погляд на біль

### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІАБАЛ

Склад лікарського засобу: діюча речовина: prifinium bromide; 1 таблетка містить прифінію броміду 30 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон К-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармеллоза, еритрозин (Е 127); оболонка: Instacoat Aqua II (IA-II-30107). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору. Показання для застосування. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гастректомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних протоків: при холециститі, жовчнокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечовивідного тракту: при наявності конкрементів у сечовому тракті, тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначають перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Призначають при дисменореї. Протипоказання. Підвищена чутливість до прифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Глаукома, гіпертрофія простати III ступеня, гостра затримка сечовипускання. Спосіб застосування та дози. Таблетки Ріабалу застосовують перорально. Дітям віком 6-12 років – по 15-30 мг 2-3 рази на добу. Дітям віком від 12 років та дорослим – по 30-60 мг 3 рази на добу. При гострому різкому болю дорослим можна призначати 90 мг за 1 прийом. У разі необхідності застосування прифінію броміду у дозі 15 мг призначають препарат у відповідному дозуванні або у формі сиропу. Передозування. Симптоми: при перевищенні середньої терапевтичної дози у 100 разів можливі галюцинації, курареподібний ефект (пригнічення дихання). Лікування: промивання шлунка, застосування слабкого сольового розчину, щоб викликати діарею. Внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно вводять 1-2 мг фізостигміну саліцилату для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. У разі необхідності проводять штучну вентиляцію легень. Побічні ефекти. В осіб з підвищеною чутливістю рідко можливі прояви алергічних реакцій. З боку шкіри: ангіоневротичний набряк, кропив'янка, гіперемія, висипання, свербіж, почервоніння шкіри. У поодиноких випадках можливе виникнення таких побічних ефектів: з боку органів зору: порушення акомодатції, затуманення зору; з боку травного тракту: сухість у роті, запор, нудота; з боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття; з боку нервової системи: тремор, головний біль, слабкість; з боку сечовивідної системи: затримка сечовипускання. Ці побічні реакції минають при зниженні дози або після відміни препарату. Р. п.: № UA/2908/03/01

**MEGAKOM**  
Сприяємо здоров'ю

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





Довіра до препаратів KRKA — це довіра до європейських інновацій і високої якості

# Роксера®

розувастатин  
таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

Роксера® 15 мг та 30 мг:  
унікальні дози — унікальні можливості<sup>1</sup>



Роксера® — єдиний розувастатин у 6 дозах, що дозволяє найбільш влучно досягати цілі<sup>1</sup>

**Роксера®.** Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Лікарська форма.** Таблетка, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Гіперхолестеринемія. Первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. Лікування атеросклерозу. **Діти та підлітки.** Лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії внаслідок гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень (для доз 30 мг і 40 мг такі фактори включають: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв); гіпотиреоз; вроджені порушення з боку м'язів; наявність в анамнезі токсичності з боку м'язів, спричиненої іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази чи фібратами; алкогольна залежність; азіатське походження; супутнє застосування фібрів; вік понад 70 років); супутній прийом циклоспору; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засобів контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою. **Лікування гіперхолестеринемії.** Рекомендована початкова доза становить 5 мг чи 10 мг перорально 1 раз на добу. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. **Дозування при порушенні функції нирок.** Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. У пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказані дози 30 мг та 40 мг. Пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок застосування Роксери протипоказано. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. **Загальний стан.** Астенія. **З боку імунної системи.** Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. **З боку ендокринної системи.** Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). **З боку нервової системи.** Головний біль, запаморочення. **З боку травної системи.** Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. **З боку шкіри та підшкірної клітковини.** Свербіж, висип та кропив'янка. **З боку скелетно-м'язової системи.** Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. **З боку нирок.** Протеїнурія. **З боку печінки.** Збільшення рівня трансаміназ. **Лабораторні показники.** Як і з іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3, 6 або 9 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

# АТОРИС

таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
по 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг та 60 мг

аторвастатин

нова  
доза

нова  
доза



Аторис — найбільш призначуваний статин у Європі\* з новими можливостями<sup>1</sup>

\* у Центральній, Східній, Південно-Східній та Західній Європі.

**Аторис.** Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг або 60 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТС С10А А05. **Показання.** Гіперліпідемія. (Первинна гіперхолестеринемія (гетерозиготна сімейна і несімейна) та змішана дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна та гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія). **Попередження серцево-судинних ускладнень.** Запобігання серцево-судинним захворюванням. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату, захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів; під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10–80 мг 1 раз на добу щоденно, в будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. **З боку психіки:** кошмарні сновидіння, безсоння. **З боку імунної системи:** алергічні реакції, анафілаксія. **З боку обміну речовин і харчування:** гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. **З боку репродуктивної системи та молочних залоз:** розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія. **З боку нервової системи:** головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. **З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:** біль у горлі та гортані, носова кровотеча. **Інфекції та інвазії:** назофарингіт. **З боку системи крові та лімфатичної системи:** тромбоцитопенія. **З боку органів зору:** затьмарення зору, порушення зору. **З боку органів слуху:** дзвін у вухах, втрата слуху. **З боку метаболізму та харчування:** підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперглікемія. **З боку травної системи:** запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. **Гепатобіліарні порушення:** гепатит, холестаза, печінкова недостатність. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. **З боку кістково-м'язової системи:** міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, ший, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія. **Загальні порушення:** нездування, пірексія, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. **Лабораторні показники:** відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинки ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ХС (30–46%), ХС ЛПНЩ (41–61%), аполіпопротеїну В (34–50%) та ТГ (14–33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпідну плазму аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 9 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Посилання: 1. ePharma Market, CEGEDIM, HmR, IMS, INSIGHT HEALTH, INTELIX, MEDICUBE, PHARMSTANDART, PharmaZOOM 2013.

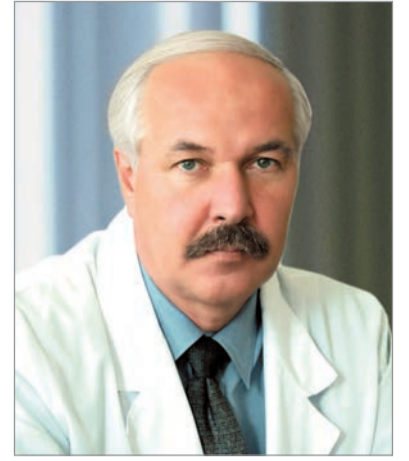
ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,  
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42,  
тел.: +380 44 354-26-68, +380 44 354-26-67;  
веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: info.ua@krka.biz



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою — створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.



# Стенокардія: не забуваймо класику



М.І. Лутай

**У рутинній практиці кардіолога діагноз «стенокардія» часто встановлюється без достатніх доказів, проте так само часто пацієнт описує типову симптоматику захворювання, яка, однак, не знаходить відображення в його медичній документації. Приблизно половина пацієнтів, які страждають від ангінозних нападів і мають суттєві обмеження під час виконання фізичних навантажень, не приймають нітрогліцерин (НГ). Частково це пов'язано з тим, що хворих недостатньо чітко інформують про дію і спосіб застосування препарату, тож вони просто не розуміють, коли і як ним слід користуватися. У деяких випадках пацієнти бояться приймати НГ, оскільки лікарі позиціонували останній як занадто «сильний» засіб. Іноді медики просто забувають про необхідність внесення НГ до переліку рекомендованих медикаментів, хоча і сьогодні саме він залишається найефективнішим препаратом для усунення ангінозного болю.**

Термін стенокардія (angina pectoris) у його сучасному значенні вперше використав Heberden у 1768 р. під час лекції на засіданні Королівського товариства терапевтів. Через 4 роки (1772) лекцію було опубліковано під назвою «Деякі причини розладів у грудях». Зі смаком, притаманним науковій літературі того часу, автор охарактеризував захворювання «із симптомами різкими і дивними, значними у своїй небезпеці і не такими вже й рідкісними». Основні ознаки стенокардії, описані Heberden, дотепер залишаються незмінними: «хворобливі, дуже неприємні відчуття стискання у грудях», які супроводжуються тривогою та з'являються «під час ходьби, особливо після прийому їжі... і, здається, віднімають життя, якщо тільки посиляться чи протримаються довший час, але варто зупинитися, як вони зникають». Серед причин, які можуть провокувати напади, автор називав й інші види фізичної активності, наприклад їзду верхи, а також кашель і хвилювання. У деяких випадках за тривалого перебігу захворювання лікар спостерігав появу болю в стані спокою (у нічні години). Він також відзначав, що захворювання загострюється взимку, що хворіють переважно оградні чоловіки, старші 50 років. Йому було відомо і про можливість раптової смерті таких пацієнтів. Разом із тим, попри точний і повний опис, Heberden не знав, що симптоми пов'язані із захворюванням серця, тож у якості лікування йому нічого було запропонувати своїм пацієнтам, окрім алкоголю для нападів, спровокованих фізичною активністю, та опіуму — для нічних. Зв'язок між стенокардією та ураженням коронарних артерій (КА) за кілька десятиліть встановили Jenner і Parry.

Стенокардія напруги є типовим проявом ішемії міокарда і класичним клінічним симптомом ішемічної хвороби серця (ІХС). У свою чергу, ішемія, зумовлена дисбалансом між потребами та кровопостачанням серцевого м'яза, спричиняє каскад патофізіологічних змін, починаючи з порушення перфузії, далі — скоротливої функції, а потім — електрофізіологічних властивостей міокарда (зміни на ЕКГ), що завершується появою больових відчуттів — ангінозного нападу. До виникнення ішемії найчастіше призводять стеноз епікардіальних (магістральних) КА, рідше — локальний чи дифузний спазм епікардіальних судин, а також порушення мікроциркуляції. У деяких пацієнтів зазначені механізми можуть поєднуватися та змінюватись з часом. Слід зазначити, що фіксований стеноз КА, обумовлений атеросклеротичною бляшкою, має гемодинамічне значення за умови, що він становить >50% діаметра судини. Завдяки дослідженням, проведеним у 1980-х роках, стало зрозумілим, що опір кровотоку в місці атеросклеротичного ураження може суттєво змінюватись через коливання тонузу КА як у відповідь на фізичне чи психоемоційне навантаження, так і в стані спокою. При цьому навіть незначні стенози (20-30%) за рахунок збільшення тонузу КА здатні набувати гемодинамічного значення. Спазм КА також можливий при інтактних судинах за даними коронарографії, тобто підвищення тонузу великих епікардіальних артерій може призводити до критичного зниження коронарного кровотоку і появи ангінозного болю (вазоспастична стенокардія).

Наявність у хворого типових нападів стенокардії залишається одним з головних критеріїв діагнозу ІХС. Анамнестичні відомості про ангінозний біль покладено в основу відповідних скринінгових анкет для популяційних досліджень щодо виявлення ІХС, причому результати, отримані при використанні цих анкет (наприклад, опитувальника Rose у порівнянні з даними коронарографії), мають надзвичайно високу діагностичну цінність, яка мало відрізняється від даних найсучасніших інструментальних досліджень (специфічність приблизно 80-95% і чутливість 20-80%).

Поширеність стенокардії серед дорослого населення планети суттєво зростає з віком і в популяції >65 років незалежно від статі становить приблизно 10-14%. Проте той факт, що серед хворих переважають чоловіки, помітив ще Heberden. За даними останнього наймасштабнішого міжнародного реєстру CLARIFY щодо стабільної ІХС, серед понад 33 тис. обстежених із 45 країн світу частка чоловіків

дорівнювала 77,4%. Частота клінічного синдрому стенокардії у пацієнтів з підтвердженим діагнозом ІХС залежить від цілої низки обставин (якості медикаментозного лікування, проведення ревазуляризаційних процедур тощо), але навіть за умов активного медичного нагляду і терапії у 20-30% хворих ангінозні напади залишаються.

За даними клініки університету Duke (за участю >17 тис. пацієнтів), наявність типової стенокардії при госпіталізації асоціюється з подальшим несприятливим прогнозом і розвитком інфаркту міокарда (ІМ).

Сьогодні, приблизно через 250 років після того, як Heberden опублікував свою лекцію, збір анамнезу відіграє ключову роль у діагностиці стенокардії. У більшості випадків клінічні прояви захворювання є цілком достатніми для визначення точного діагнозу, а додаткові методи дослідження, у тому числі інноваційні/високотехнологічні, як правило, необхідні для його підтвердження чи виключення альтернативної патології.

Серед клінічних ознак ангінозного нападу принципове значення мають локалізація, характер, тривалість, а також фактори, які його провокують і усувають.

Біль при стенокардії у типових випадках маніфестує у вигляді короткого нападу, локалізується за грудиною, сприймається як стискання, печіння, тяжкість, провокується фізичними (ходьба) та емоційними навантаженнями і зникає після припинення дії провокуючого фактору чи після використання НГ. Деякі пацієнти не сприймають своєї відчуття як біль, тому при підозрі на стенокардію слід обов'язково запитувати про наявність відповідного дискомфорту. Перший опис щодо іррадіації ангінозного болю в ліву руку належить Heberden. Крім того, можлива іррадіація болю в нижню щелепу, ліве плече, в ділянку між лопатками та епігастрій. Важливою особливістю стенокардії є зв'язок з фізичними навантаженнями, специфічною активністю чи емоційним стресом. У класичному варіанті симптоматика наростає при збільшенні навантаження, наприклад при ходьбі у пришвидшеному темпі, у вітряну чи холодну погоду, а також при підйомі вгору. Патологічні відчуття швидко — протягом кількох хвилин — зменшуються і зникають після припинення дії провокуючих факторів. Посилення симптомів при фізичній активності, після переїзду чи одразу після пробудження в ранковій годині також є класичною ознакою стенокардії. Виразеність дискомфорту може зменшуватись при повторних навантаженнях, у деяких хворих спостерігається так званий синдром розходження. Нітрати, в першу чергу НГ, здатні швидко усувати ангінозний біль, тому в цих випадках їх застосування вважається обов'язковим терапевтичним заходом.

Для клінічної оцінки тяжкості захворювання і фізичних можливостей пацієнта міжнародна кардіологічна спільнота рекомендує використовувати класифікацію Канадського кардіологічного товариства щодо функціонального класу стабільної стенокардії. Заснована на визначенні найменшого фізичного навантаження, під час якого з'являються симптоми захворювання, вона відрізняється простотою і дуже зручна в застосуванні (табл.). Функціональний клас (ФК) стенокардії напруги характеризує максимальне обмеження фізичних можливостей хворого. За певних умов поріг виникнення нападу може бути значно вищим, а супутня клінічна симптоматика — суттєво варіювати в різні дні і навіть упродовж однієї доби.

Стенокардію можуть супроводжувати задишка, а також неспецифічні симптоми — слабкість, тривога, нудота, запаморочення. Задишка як еквівалент стенокардії іноді буває єдиним симптомом стабільної ІХС. У таких випадках виникає потреба в проведенні диференційної діагностики з патологією органів дихання.

Важливими складовими клінічного обстеження пацієнта з підозрою на стенокардію є визначення наявності анемії, артеріальної гіпертензії (АГ), клапанних вад серця, гіпертрофічної обструктивної кардіоміопатії чи аритмій. Усім хворим зі стенокардією рекомендовано розрахувати індекс маси тіла (ІМТ) та проводити дослідження щодо супутнього ураження некоронарних артерій. Йдеться

про визначення пульсації на периферичних артеріях, аускульту сонних та феморальних судин, оцінку гомілково-плечового індексу, а також про виявлення ознак коморбідних станів, таких як захворювання щитоподібної залози, патологія нирок чи цукровий діабет. Специфічних особливостей аускульту серця при стенокардії не існує, проте під час чи відразу після епізоду ішемії міокарда можлива поява III та IV серцевих тонів, а також ознак мітральної недостатності.

Окрім типової стенокардії напруги, виділяють ще дві форми, що мають певні особливості, — вазоспастичну та мікроциркулярну. Так, поява ангінозного болю в стані спокою (часто в нічний час), дещо більша тривалість нападу (до 15-20 хв), повільне зменшення больових відчуттів, а також підвищена чутливість до метеорологічних умов (наприклад, поява стенокардії при виході з приміщення в морозну та вітряну погоду) типові для коронарного вазоспазму. Ефективним засобом для усунення нападу є НГ. Слід зазначити, що вазоспастична стенокардія може існувати як самостійний прояв ІХС, а також супроводжувати стенокардію напруги будь-якого ФК. Мікроциркулярна ІХС має ще більше неспецифічних клінічних проявів. При цьому, як правило, спостерігаються типові для стенокардії локалізація і характер болю, проте його інтенсивність може бути відносно меншою, а тривалість — більшою. Часто біль з'являється не під час навантаження, а після нього. У багатьох випадках фіксується недостатня ефективність нітратів. За статистикою, мікроциркулярна ІХС частіше виявляється у жінок середнього віку.

Перебіг ІХС певний час може бути безсимптомним. Захворювання може дебютувати гострим коронарним синдромом (ГКС) / нестабільною стенокардією, тобто ІХС може мати тривалий доклінічний період на фоні підтвердженого коронарного атеросклерозу.

Враховуючи типові умови розвитку нападу стенокардії, реєстрація ЕКГ здебільшого неможлива. Проте у випадках, коли дослідження ЕКГ проводиться, найчастіше виявляються порушення процесів реполяризації у певних ділянках міокарда. Класичними змінами ЕКГ, які відображають ішемію як першопричину стенокардії, вважають горизонтальну чи косинусознидну депресію сегмента ST >1 мм. Реєстрація ЕКГ в стані спокою з використанням 12 стандартних відведень — обов'язкове дослідження в усіх пацієнтів з підозрою на ІХС (клас/рівень доказів I C). Нормальна ЕКГ у стані спокою — не рідкість навіть у хворих з тяжкою стенокардією, проте за певних умов це не виключає появу ішемії з відповідною клінічною симптоматикою. Крім того, на ЕКГ у стані спокою можуть реєструватись інші ознаки ІХС, наприклад рубцеві зміни після ІМ. Визначення динамічних змін ЕКГ під час або відразу після ангінозного нападу (елевація сегмента ST) — важливий етап у діагностиці вазоспастичної

**Таблиця. Класифікація Канадського кардіологічного товариства щодо функціонального класу / тяжкості стабільної стенокардії**

ФК I	Звичайна фізична активність (ходьба, підйом сходами) не провокує стенокардію. Стенокардія виникає при значних, раптових чи тривалих навантаженнях
ФК II	Незначні обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія провокується швидкою ходьбою чи підйомом сходами; фізичними навантаженнями після вживання їжі; в холодну, вітряну погоду; після емоційних стресів чи тільки в перші години після пробудження. Рівень ТФН — ходьба більш ніж 2 квартали* / підйом сходами вище, ніж на один поверх, у звичайному темпі і за нормальних умов
ФК III	Суттєві обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія виникає при подоланні відстані 1-2 квартали* по рівній поверхні чи підйомі на один поверх у звичайному темпі і за нормальних умов
ФК IV	Неможливо виконувати будь-які фізичні навантаження без дискомфорту. Синдром стенокардії може виникати в стані спокою

Примітки: ТФН — толерантність до фізичних навантажень; \* еквівалент 100-200 м.



стенкардії, оскільки повернення сегмента ST до ізолінії дещо запізнюється відносно зникнення болю. На ЕКГ можна виявити інші зміни, такі як гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), блокади лівої і правої ніжок пучка Гіса, синдром преєкзитації, аритмії, порушення провідності. При виборі методів подальшого дослідження чи індивідуальному контролі терапії ця інформація може допомогти у визначенні механізмів, відповідальних за біль у грудях (наприклад, фібриляція передсердь може супроводжуватися дискомфортом у грудній клітці без ураження епікардіальних коронарних судин).

Інші діагностичні заходи для пацієнта зі стабільною стенокардією включають загальний клінічний огляд, лабораторне дослідження (визначення показників ліпідного і вуглеводного обміну, гемоглобіну, креатиніну, за необхідності – тропонінів, печінкових ферментів, креатинінази тощо) та спеціальні інструментальні дослідження (проби з дозованим фізичним навантаженням, фармакологічними агентами, візуалізацією КА тощо). Такий комплекс досліджень дозволяє не тільки підтвердити діагноз, а й визначити супутню патологію і фактори, які погіршують перебіг основного захворювання, провести стратифікацію кардіоваскулярного ризику (тобто отримати інформацію щодо прогнозу пацієнта) та оцінити ефективність лікування.

Слід зазначити, що чинні міжнародні та вітчизняні рекомендації щодо ведення хворих зі стабільною ІХС акцентують увагу на антиангінальній складовій терапії. Лікарські засоби, які усувають чи попереджають напади стенокардії, домінуючого симптому захворювання, розглядаються як основна складова його оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ). Під ОМТ розуміють використання швидкодіючих нітратів (НГ) для усунення нападів стенокардії, а також як мінімум одного антиангінального/антиішемічного засобу для попередження останніх у поєднанні з препаратами, що впливають на прогноз (аспірин, статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту).

Загальноновизнаним стандартом для усунення ангінальних нападів уже понад 100 років залишається НГ. Цей препарат з'явився в лікарському арсеналі завдяки доктору Murrell, який наприкінці 1870-х років уперше використав його для лікування пацієнтів зі стенокардією, а 1879 року опублікував дані своїх спостережень у журналі The Lancet. Протягом майже півсторіччя препарат використовували у вигляді розчину, що спричинило певні незручності в зберіганні, дозуванні і прийомі. Ситуація радикально змінилася після того, як у 1925 р. Vaquez запропонував НГ у таблетках.

Можливість використання НГ для усунення ангінальних нападів обумовлена унікальними фармакологічними властивостями цього лікарського засобу, найголовніші з яких – висока швидкість та ефективність дії. НГ використовується в сублінгвальних лікарських формах (таблетках, аерозолях), рідше – в капсулах чи краплях у вигляді спиртового розчину. Такий вибір лікарської форми не є випадковим. Річ у тім, що при абсорбції з шлунково-кишкового тракту НГ активно метаболізується нітратредуктазою, що призводить до зменшення на 50% його біодоступності. Крім того, при пероральному прийомі цей показник характеризується дуже високою індивідуальною варіабельністю, оскільки суттєво залежить від особливостей печінкового метаболізму. Сублінгвальні лікарські форми НГ забезпечують пряме потрапляння активного інгредієнта з ротової порожнини в системний кровообіг і, як наслідок, майже 100% біодоступність лікарського засобу. Терапевтичний ефект НГ розвивається, як уже зазначалося, дуже швидко, протягом перших 1-2 хв після використання. Препарат з'являється у крові через 15 с, а максимальна концентрація у плазмі реєструється протягом перших 2-3 хв після сублінгвального прийому. Звичайний НГ має коротку тривалість дії: період напіввиведення становить до 7 хв (у середньому 1-4 хв).

За механізмом дії НГ як представник фармакологічної групи органічних нітратів зберігають до ендотеліальної незалежності вазодилаторів, антиангінальний ефект яких реалізується за рахунок зменшення потреби міокарда в кисні та покращення міокардіальної перфузії. НГ – ліпофільна сполука, як усі нітрати, він є проліками. Незважаючи на тривалу історію клінічного використання, механізми, відповідальні за фармакокінетику НГ, залишаються не зовсім зрозумілими. Препарат швидко зникає з кровообігу завдяки метаболізму безпосередньо в судинному руслі (вважається, що НГ трансформуються ферментними системами еритроцитів), потім відбувається дифузія в лейоцити, де утворюється оксид азоту (NO). Дуже незначна частина НГ при сублінгвальному використанні біотрансформується у печінці, переважно під впливом глутатіон-S-редуктази, до ди- та мононітратів і гліцерину. Екскреція метаболітів НГ відбувається головним чином нирками, частково – через легені з видихуванним повітрям. Загальний кліренс становить 25-30 л/хв.

Таким чином, активна форма препарату утворюється після низки метаболічних перетворень, у результаті яких

вивільняється NO – субстанція, що є аналогом ендотеліально-залежного фактора релаксації. NO, у свою чергу, активує фермент гуанілатциклазу, що приводить до підвищення синтезу циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Збільшення внутрішньоклітинного цГМФ супроводжується відповідним зниженням концентрації іонів  $Ca^{2+}$ , що проявляється розслабленням лейоцитів. Системна вазодилатація – основний гемодинамічний ефект НГ, – як і в інших нітратів, має дозозалежний характер і лежить в основі терапевтичної дії препарату. Проте, враховуючи фармакокінетику сублінгвальних форм засобу, його антиангінальний ефект забезпечує переважно розширення венозних судин, що приводить до депонування крові у венозному руслі та зниження переднавантаження на серце (перевантаження об'ємом). Зниження притоку крові до серця за рахунок зазначеного механізму супроводжується зменшенням тиску в камерах серця, зокрема в порожнині лівого шлуночка, напруження його стінок, скоротливості кардіоміоцитів, що обумовлює зменшення роботи серця і в кінцевому підсумку скорочення потреб міокарда і кисні. Крім того, зниження напруження міокарда оптимізує його перфузію, особливо в субендокардіальних ділянках, що має принципове значення при виникненні ішемії у хворих на ІХС. Додатковими факторами, які забезпечують зазначену дію, вважають покращення колатерального кровообігу та вибіркове розширення великих коронарних судин. Високі дози НГ, у тому числі при внутрішньовенному введенні, виявляють вплив на артерії та артеріоли з діаметром просвіту понад 100 мкм. НГ попереджує та усуває вазоспазм КА, що підтверджується даними



коронарографічних досліджень. Існує думка, що препарат має здатність протидіяти можливим констрикторним факторам. Як усі нітрати, НГ знижує артеріальний тиск (АТ) і рефлекторно підвищує частоту серцевих скорочень (ЧСС). Препарат зменшує тиск заклинювання легневих капілярів, легеневої венозний тиск і тиск у правому передсерді, що сприяє усуненню симптоматики (задишки) при гострій лівошлунковій недостатності, у тому числі при ІМ з набряком легень. Тому сублінгвальні таблетки НГ показані як невідкладна терапія при гострій недостатності лівого шлуночка різного генезу за відсутності протипоказань та під контролем АТ. Завдяки впливу NO та активації гуанілатциклази НГ має антитромбоцитарні властивості, зменшуючи агрегацію й адгезію тромбоцитів. Крім судинних ефектів, препарат чинить міорелаксуючу дію на непосмуговану мускулатуру бронхів, шлунково-кишкового тракту, жовчо- та сечовивідних шляхів. НГ може ефективно усувати спазм стравоходу, що слід мати на увазі при диференційній діагностиці стенокардії.

Завдяки своїй терапевтичній дії НГ є золотим стандартом лікування різних видів стенокардії, включно зі стабільною стенокардією напруги, вазоспастичною, нестабільною, постінфарктною, а також контролю ангінального синдрому у хворих з хронічною серцевою недостатністю. **Синдром стенокардії є основним показанням для призначення лікарського засобу, більш того, ефективне усунення нападів болю в грудній клітці за допомогою НГ вважається чутливим критерієм для підтвердження діагнозу стенокардії.**

Єдиним виключенням в палітрі терапевтичної активності НГ може бути мікроциркулярна стенокардія. Це пов'язано з тим, що препарат практично не впливає на судини діаметром <100 мкм, тобто на мікроциркуляторне русло.

Пацієнтів необхідно інформувати, що при виникненні нападу стенокардії слід негайно припинити навантаження, яке його спровокувало (наприклад, зупинитися, якщо біль з'явився під час ходьби); використати сублінгвальну

таблетку НГ чи інший швидкодіючий нітропрепарат, якщо біль не минає відразу після зупинки; прийняти ще одну таблетку НГ, якщо напад триває більше 5 хв. У випадках, коли ангінальний біль відзначається протягом 15 хв після прийому 3 таблеток/доз НГ, рекомендовано, не зволікаючи, звернутися за медичною допомогою.

Донедавна в Україні НГ випускався у єдиній дозі – 0,5 мг. У європейських країнах, у США і Канаді використовували різні дози препарату – від 0,15 до 0,6 мг. Максимальна разова доза для усунення нападу стенокардії становить 1,2-1,5 мг, максимальна добова доза для дорослих – до 10 мг.

Ефективне та швидке усунення нападу стенокардії є одним з основних принципів лікування захворювання, що має важливе значення не тільки для якості життя хворого, а й для попередження ймовірних несприятливих наслідків, оскільки тривалість больового синдрому, тобто гострої ішемії міокарда, понад 20 хв значно підвищує ризик некрозу кардіоміоцитів. Кількість таблеток НГ, що її потребує пацієнт протягом певного часу, наприклад протягом доби чи тижня, використовують для оцінки тяжкості його клінічного стану. Цей простий і надійний показник враховують також як критерій ефективності антиангінальної терапії із застосуванням інших лікарських засобів.

НГ – зручний і безпечний препарат для профілактики стенокардії, індукованої фізичною активністю, тобто його можна використовувати не лише для ліквідації, а й для профілактики очікуваних нападів, які з'являються за певних умов при фізичних та емоційних навантаженнях. З цією метою лікарський засіб призначають за 5-10 хв до запланованого навантаження.

НГ – доволі безпечний фармакологічний препарат, найчастішою побічною реакцією на його прийом є головний біль. До 10% хворих відмовляються від НГ саме через цей небажаний ефект, проте в більшості випадків спостерігаються суттєве зменшення інтенсивності і навіть зникнення болю протягом досить короткого часу при продовженні прийому НГ. Терапевтичний ефект засобу при цьому повністю зберігається. Важливою перевагою терапевтичної дії НГ є те, що навіть довготривале рутинне використання препарату не формує толерантності до нього, причому паралельне застосування нітратів пролонгованої дії також не призводить до розвитку толерантності до сублінгвальних таблеток НГ.

Враховуючи фармакологічні властивості НГ, його призначення супроводжується ризиком гіпотензивних реакцій, у тому числі із суттєвим падінням АТ (аж до розвитку синкопальних явищ). Подібні проблеми найчастіше виникають при використанні кількох таблеток протягом короткого проміжку часу, а також у людей, які приймають препарат уперше. Для попередження зазначених ризиків застосовувати НГ рекомендовано в положенні сидячи, про що необхідно інформувати пацієнтів. Інтервал між прийомом 2 таблеток НГ не повинен бути меншим за 5 хв. Слід зауважити, що при використанні НГ у горизонтальному положенні до певної міри втрачається його терапевтичний ефект унаслідок збільшення венозного повернення до серця і, відповідно, посилення роботи органа.

Серед факторів, що створюють умови для розвитку артеріальної гіпотензії та ортостатичних реакцій, відзначають похилий вік, початково низький АТ, підвищений внутрішньочерепний тиск. Ризик гіпотензії зростає при дегідратації організму, після форсованої діуретичної терапії, при обмеженнях у прийомі рідини, патологічних станів, які супроводжуються блюванням і діареєю, а також після вживання алкогольних напоїв. Додаткове зниження АТ можливе при одночасному призначенні НГ та інших

Продовження на стор. 36.



# Стенокардія: не забуваймо класику

Продовження. Початок на стор. 34.

препаратів із синергічними гіпотензивними та вазодилатуючими властивостями, а також антиадренергічними засобами, опіоїдних аналгетиків, барбітуратів, циклічних антидепресантів. Принципове значення має взаємодія НГ з інгібіторами фосфодіестерази-5, лікарськими засобами, які сьогодні застосовуються для лікування еректильної дисфункції (силденафіл, тадалафіл, варденафіл) та легеневої гіпертензії (силденафіл). Використання таких комбінацій небезпечно з огляду на розвиток неконтрольованої гіпотензії. В основі цієї фармакологічної взаємодії лежить вплив на спільний субстрат – цГМФ. Дія НГ реалізується за рахунок активації синтезу цГМФ, а фермент фосфодіестерази забезпечує його деградацію. Призначення блокуєторів фосфодіестерази разом з нітратами, включно з НГ, сприяє вираженій та стійкій вазодилатації, що може призвести до значного падіння АТ і розвитку синкопальних явищ з непередбачуваними наслідками. Для попередження подібних реакцій використання силденафілу можливе щонайменше через 24 год після останнього прийому нітратів. НГ, незважаючи на його фармакокінетику, не є виключенням. Така ж тривалість перерви (>24 год) між прийомом рекомендована й для варденафілу. Для тадалафілу, препарату з більшою тривалістю дії, цей інтервал після прийому НГ повинен бути подовжений до >48 год. Як і інші нітрати, НГ може підвищувати тиск спинномозкової рідини та внутрішньоочний тиск, тому він не рекомендований у хворих після геморагічних інсультів і черепно-мозкових травм, а також у пацієнтів із закритокутовою формою глаукоми, а у випадках гострої необхідності його використання вимагає особливої обережності.

Слід зазначити, що НГ легко втрачає активність під впливом повітря, тепла, вологи, тому відкритий флакон зі звичайними сублінгвальними таблетками не варто зберігати більше 30 днів, за умови, що він щільно закритий і не знає дії прямих сонячних променів, різкого охолодження/заморожування. Враховуючи те, що препарат використовується в невідкладних клінічних ситуаціях, найчастіше в амбулаторних умовах, для забезпечення активності діючої речовини регуляторні органи багатьох країн світу, наприклад FDA у США, регламентують вміст однієї

упаковки НГ кількістю не більш ніж 100 разових доз (таблеток). Стабілізовані сублінгвальні таблетовані форми НГ зберігають активність тривалий час, тобто протягом усього вказаного терміну придатності, якщо після кожного використання щільно закривати упаковку. З 1970-х років НГ випускається у скляних флаконах і ніколи – у пластикових, оскільки з'ясувалося, що при використанні пластикових упаковок відбуваються значні втрати препарату за рахунок активної дифузії діючої речовини у пластик (до 50% за день). Для подолання високої гігроскопічності НГ у флаконах з лікарським засобом застосовують буферний шар з бавовни. При використанні звичайних сублінгвальних таблеток хворі, як правило, самі можуть встановити втрату фармакологічних властивостей НГ за відсутності характерного печіння в ротовій порожнині. Рекомендують звертати увагу пацієнта на наявність подібних відчуттів при прийомі НГ, зауваживши, що в разі їх зникнення в період зберігання препарату обов'язково слід придбати нову упаковку.

Сьогодні в Україні компанія ТОВ НВФ «Мікрохім» представляє широкий спектр препаратів з фармакологічної групи органічних нітратів, включно з НГ. Останній випускається у двох лікарських формах: сублінгвальний спреї у загальноприйнятій для міжнародної практики разовій дозі 0,4 мг активного інгредієнта (Нітро-Мік) та сублінгвальні таблетки, що містять 0,3; 0,4 та 0,5 мг НГ (Нітромакс). Така різноманітність лікарських форм та дозування НГ дозволяє призначити оптимальний у кожному клінічному випадку препарат. Аерозольні упаковки вважаються більш надійними для зберігання лікарського засобу. За даними деяких авторів, НГ у формі спрею характеризується максимально швидким розвитком терапевтичної дії (на 20-30 с швидше, ніж звичайні таблетки). Проте для певної категорії пацієнтів, особливо для осіб старших вікових груп, більш звичним і зручним залишається прийом сублінгвальних таблеток. Контейнери з таблетованим НГ компактні та мають невеликий об'єм, пацієнту зручно зберігати їх при собі за будь-яких умов. Наявність таблеток, які містять різні дози НГ, має принципове значення для вибору індивідуального дозового режиму, про що свідчить наш власний досвід. Наприклад, мінімальна доза Нітромаксу (0,3 мг) забезпечує його зручне та безпечне використання в осіб літнього

віку, хворих з нормальними чи навіть дещо зниженими значеннями АТ, а також у пацієнтів, які приймають препарат уперше. Призначення 0,3 мг НГ у деяких випадках дозволяє мінімізувати побічні реакції, у першу чергу це стосується інтенсивності головного болю. З іншого боку, в разі необхідності / недостатньої ефективності доза препарату може бути збільшена до 0,4 чи 0,5 мг. Дані щодо використання засобу Нітромакс у відділі атеросклерозу та хронічної ішемічної хвороби серця ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України» підтверджують його достатню терапевтичну активність і швидкість дії (антиангінальний ефект реалізується протягом 1-ї хвилини після прийому, в середньому за 48±14 с).

Лікарський засіб Нітромакс (пресовані сублінгвальні таблетки НГ) вітчизняна компанія «Мікрохім» виробляє з 2014 р. Така форма НГ в Україні є інноваційною, по суті, вона повторює брендовий засіб Nitrostat всесвітньо відомої компанії Pfizer. Для максимального збереження активності діючої речовини препарат випускається у скляних флаконах (із затемненого скла) з металевою кришкою та фторопластовим ущільнювачем (замість буферного шару з бавовни). На відміну від препаратів інших виробників, які використовують традиційну технологію при виготовленні швидко розчинних сублінгвальних таблеток, компанія «Мікрохім» для виробництва Нітромаксу розробила оригінальну технологію прямого пресування, що дає можливість досягти високого рівня однорідності вмісту діючої речовини в таблетках, покращити їх механічні властивості та забезпечити більш надійне утримання НГ у таблетках при тривалому зберіганні впродовж усього терміну придатності. У процесі фармацевтичної розробки до складу препарату Нітромакс були введені додаткові інгредієнти: модифікований крохмаль та нерозчинний полівінілпірролідон (Polyplasdone XL), що забезпечує швидку дезінтеграцію таблетки та дозволяє суттєво знизити випаровування НГ. Для маскування гіркої присмаку засобу використовується сахароза. Слід зазначити, що «Мікрохім» – єдина вітчизняна фармацевтична компанія, яка самостійно синтезує низку субстанцій нітровоазодилаторів, включно з НГ, та гарантує їх високу якість на кожному етапі виробництва згідно з вимогами Фармакопеї.



**ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**IMF VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**  
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

**V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**  
«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»

**19-21 квітня 2016 року**

Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

**За підтримки:** Президент України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів, Київської міської державної адміністрації

**Офіційна підтримка:** Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів, Київської міської державної адміністрації

**Організатори:** Національна академія медичних наук України, НМАПО імені П.Л.Шулика, Компанія LMT

**Генеральний партнер:** TOSHIBA

**КРАЇН** 20 **НАУКОВИХ ЗАХОДІВ** 50

**ЕКСПОНЕНТІВ** 350 **WWW.MEDFORUM.IN.UA** 700 **ДОПОВІДАЧІВ**

**ВІДВІДУВАЧІВ** 10 000 **100** **ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ**

**MEDICA EXPO** Міжнародна виставка охорони здоров'я

**PHARMA EXPO** Міжнародна фармацевтична виставка

**ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ**

**У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ**

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ**

**Тематичні напрями Конгресу:** **» ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ**

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та медичні інформаційні системи
- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY
- Терапія
- Акушерство і гінекологія та неонатологія
- Офтальмологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією

**ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ**  
**WWW.MEDFORUM.IN.UA**

Генеральний інформаційний партнер: ZBOROV-INFO, Офіційний інформаційний партнер: АІТЕРА, Медикалі інформаційний network, medical sports network, ЧАСОПІС, УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

З питань участі у Форумі: +380 (44) 206-10-16 @ med@lmt.kiev.ua  
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 @ congress@medforum.in.ua

## АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
Асоціація фтизіатрів і пульмонологів України  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

У науково-практичній конференції

### Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

14 квітня, м. Київ

Місце проведення:  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»  
(вул. М. Амосова, 10)



Початок о 9:00

До участі в роботі конференції запрошуються терапевти, пульмонологи та алергологи.

Робота конференції буде проходити у формі науково-практичних доповідей провідних вітчизняних фахівців.

Робочі мови конференції: українська та російська.

У роботі конференції візьмуть участь близько 250 осіб.

**Оргкомітет:**

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10,  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

**Контактні особи:** професор Гаврисюк Володимир Костянтинович,  
тел.: (044) 270-35-59, e-mail: gavrysyuk@ukr.net;  
професор Дзюблик Олександр Ярославович,  
тел.: (044) 270-35-61, e-mail: oleksandr@pulmon.kiev.ua



# Ірбетан-Н у лікуванні хворих з АГ II і III ступеня: результати відкритого рандомізованого порівняльного паралельного клінічного дослідження

23-25 вересня 2015 року у м. Києві відбувся XVI Національний конгрес кардіологів України, організатором якого виступила ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України». У рамках заходу були представлені результати відкритого рандомізованого порівняльного паралельного клінічного дослідження оригінального та генеричного ірбесартану в лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) II і III ст.



Про дизайн випробування та його основні висновки розповів завідувач відділу симптоматичних гіпертензій ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко.

— У сучасній кардіології для медикаментозного лікування пацієнтів з АГ широко застосовуються блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА). Використання цього класу антигіпертензивних препаратів регламентується останніми рекомендаціями з лікування АГ (NICE, 2011; ESC/ESH, 2013; JNC-8, 2014; вітчизняні узгоджувальні документи).

За механізмом дії БРА принципово відрізняються від інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). На сьогодні не доведено переваг ІАПФ порівняно з БРА у зниженні ризику основних кардіоваскулярних захворювань, загальної чи серцево-судинної смертності. Результати одного з останніх метааналізів, присвячених вивченню цього питання, були опубліковані в липні 2015 р. в журналі Hypertension. У нього включили 68 клінічних досліджень із прямим порівнянням ІАПФ і БРА, що проводилися упродовж 1966-2014 рр. Усього були проаналізовані дані терапії 195 267 пацієнтів із АГ. Результати продемонстрували практично ідентичні показники зниження ризику основних подій, зокрема інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності та смертності, на фоні прийому препаратів обох класів (Thomopoulos C. et al., 2015).

У тому ж метааналізі порівнювалась ефективність БРА з іншими класами препаратів для лікування АГ. Результативність дії усіх класів лікарських засобів також істотно не відрізнялась за умови достатнього зниження артеріального тиску (АТ). Була показана лише незначна перевага діуретиків у запобіганні серцевої недостатності; β-блокатори виявились менш ефективними в попередженні інсульту; антагоністи кальцію мали перевагу в профілактиці інсульту і смерті від усіх причин, але поступалися в превенції серцевої недостатності; ІАПФ виявились більш ефективними у зниженні ризику ІХС і менш результативними — у профілактиці інсульту; БРА поступалися в запобіганні ІХС, але мали більш виражену дію щодо зниження ризику серцевої недостатності. Можна стверджувати, що на сьогодні проблема лікування АГ полягає не у виборі певного класу препаратів, а в тому, наскільки якісно знижується АТ на фоні прийому того чи іншого засобу.

Представники класу БРА можна розглядати як оптимальний вибір для проведення антигіпертензивної терапії. На наступному етапі постає питання призначення конкретного препарату. М.І. Fabia та співавт. у 2007 р. представили результати проведеного ними незалежного метааналізу ефективності різних БРА, що включав 47 рандомізованих досліджень з участю 7040 хворих на АГ, які отримували БРА у вигляді монотерапії. Динаміку АТ оцінювали за допомогою добового моніторування АТ (ДМАТ). У результаті було доведено, що у трійці лідерів за вираженістю зниження як систолічного (САТ), так і діастолічного АТ (ДАТ) — олмесартан, ірбесартан і телмісартан; вони перевершили за вказаним показником такі БРА, як кандесартан, валсартан, лосартан, епросартан.

У проспективному рандомізованому порівняльному дослідженні COSIMA оцінювалась антигіпертензивна ефективність комбінованої терапії на основі діуретика гідрохлортіазиду (ГХТ) і БРА валсартану або ірбесартану. Пацієнтам з АГ після 5-тижневої монотерапії ГХТ у дозі 12,5 мг призначали валсартан у дозі 80 мг або ірбесартан 150 мг. У групі ірбесартану через 8 тиж лікування вдалося досягти цільових значень АТ у значно більшій кількості учасників (50,2 проти 33,2%), відмінності в ступені зниження САТ і ДАТ також достовірно відрізнялися на користь ірбесартану (Bobbie G. et al., 2005).

Вплив різних БРА на смертність вивчався за допомогою аналізу бази даних Національних страхових компаній Тайланду за 2004-2009 рр. (Lin J.-W. et al., 2014). В аналіз включили 690 463 хворих на АГ, яким були призначені БРА. Строк спостереження за пацієнтами становив 2,8-4,1 року. У ході дослідження порівнювали ефективність лосартану з іншими БРА (валсартаном, ірбесартаном, кандесартаном, телмісартаном, олмесартаном). Було визначено, що пацієнти,

які приймали валсартан, мали незначно вищий ризик загальної смертності, ніж учасники, що отримували інші препарати цієї групи. Імовірно, такий результат був пов'язаний з неадекватно низькою дозою лосартану (50 мг/добу) у більшості хворих.

Слід відзначити, що близько 2/3 пацієнтів із АГ для досягнення цільового рівня АТ потребують призначення комбінованої терапії. За даними дослідження з участю понад 18,6 тис. хворих із різних країн Європи, монотерапія ефективна лише у 30% пацієнтів, необхідність в комбінаціях 3 і більше антигіпертензивних препаратів виникає в 30% випадків, 2 засобів — у 40% випадків (Thoenes M. et al., 2010). Згідно з останніми європейськими рекомендаціями з лікування АГ, усім пацієнтам високого і дуже високого ризику комбінація 2 антигіпертензивних агентів повинна бути призначена як стартова терапія.

**!** Ми провели відкрите рандомізоване порівняльне паралельне клінічне дослідження антигіпертензивної ефективності генеричного та оригінального комбінованих препаратів ірбесартану та ГХТ при АГ II і III ст. Усі пацієнти перебували на лікуванні у відділі симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України». У випробуванні порівнювали ефективність генеричного препарату Ірбетан-Н (фіксована комбінація ірбесартану й ГХТ виробництва ПАО «Київський вітамінний завод») з оригінальним лікарським засобом Коапроевель® (Sanofi, Франція).

У дослідження було включено 90 пацієнтів з АГ II і III ст. (за класифікацією ВООЗ) віком від 25 до 75 років, у яких після періоду відміни усіх антигіпертензивних препаратів рівень САТ/ДАТ перевищував 160/100 мм рт. ст. (табл. 1).

Показники	Значення
Чоловіки/жінки, %	50 (55,4)/40 (44,6)
Вік, роки	53,4±2,5
Тривалість АГ, роки	9,13±3,6
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,1±1,6
Офісний САТ, мм рт. ст.	178±2,2
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	106±1,8
ЧСС, уд./хв	78,2±2,4
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	148,6±2,7
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	93,4±2,3
Середньодобова ЧСС, уд./хв	68,8±2,9
Креатинін крові, мкмоль/л	76,9±3,5
Загальний холестерин крові, ммоль/л	5,6±1,2
Тригліцериди крові, ммоль/л	2,6±1,1
Глюкоза крові, ммоль/л	6,4±0,8

\* ІМТ — індекс маси тіла.

Оцінку ефективності лікування проводили на підставі динаміки АТ (офісного та добового), а також суб'єктивних скарг хворого. Головними критеріями ефективності були зниження офісного САТ на  $\geq 20$  мм рт. ст. і ДАТ на  $\geq 10$  мм рт. ст. або досягнення цільового рівня САТ/ДАТ ( $< 140/90$  мм рт. ст.). Переносимість лікарського препарату оцінювали таким чином:

— добра — відсутність клінічно значущих відхилень при об'єктивному обстеженні, змін у лабораторних показниках та побічних реакцій;

— задовільна — менш значущі порушення загального стану, які не потребують додаткових медичних втручань або зміни схеми лікування, помірне відхилення від норми лабораторних показників, незначні побічні явища, що не вимагають відміни препарату;

— незадовільна — патологічні зміни стану пацієнта, що потребують відміни препарату та проведення додаткових медичних втручань, клінічно значущі порушення лабораторних показників, небажані побічні дії, які негативно впливають на стан пацієнта та вимагають відміни препарату й проведення додаткових медичних втручань.

За 7 днів до початку дослідження всім учасникам відміняли попередню антигіпертензивну терапію (т. зв. період відмивання). Пацієнтам основної групи (n=45) призначали препарат Ірбетан-Н по 1 таблетці (300 мг

Показники	Основна група (n=45)	Контрольна група (n=45)
Чоловіки/жінки, n (%)	27 (60,0)/18 (40,0)	23 (51)/22 (49)
Вік, роки	52,5±2,2	54,1±2,8
Тривалість АГ, роки	9,1±2,9	9,2±3,8
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,9±1,6	30,3±1,6
ІХС, n (%)	5 (11,1)	5 (11,1)
Порушення вуглеводного обміну, n (%)	11 (24,4)	9 (20)
Офісний САТ наприкінці періоду відміни, мм рт. ст.	176,2±2,5	180,1±2,1
Офісний ДАТ наприкінці періоду відміни, мм рт. ст.	106,1±1,8	107,1±1,9
ЧСС наприкінці періоду відміни, уд./хв	77,2±2,3	79,3±2,4
Креатинін наприкінці періоду відміни, мкмоль/л	74,4±3,6	78,8±3,5
Загальний холестерин крові, ммоль/л	5,8±1,1	5,4±1,3
Тригліцериди крові, ммоль/л	2,5±1,0	2,7±1,1
Глюкоза крові, ммоль/л	6,6±0,8	6,2±0,9

ірбесартану + 12,5 мг ГХТ) вранці 1 р/добу; хворі контрольної групи (n=45) отримували препарат Коапроевель® (300 мг ірбесартану + 12,5 мг ГХТ) за аналогічною схемою (табл. 2). Повторне обстеження учасників проводили через 1 міс терапії та після завершення дослідження.

Як видно з таблиці 2, в обох групах переважали хворі з надмірною масою тіла, підвищеним рівнем загального холестерину й тригліцеридів сироватки крові. В обох групах 11,1% пацієнтів страждали на ІХС та >20% учасників мали порушення обміну глюкози, тобто як мінімум кожен п'ятий хворий відносився до групи дуже високого ризику виникнення серцево-судинних ускладнень.

Під впливом призначеної терапії спостерігалось достовірне зниження рівня офісного САТ, ДАТ і ЧСС в обох групах. У середньому після рандомізації офісний рівень САТ знизився з 176,2 до 139,9 мм рт. ст. (p<0,001) у 1-й групі та з 180,1 до 139,9 мм рт. ст. (p<0,001) — у 2-й. Рівень ДАТ знизився з 106,1 до 83,7 мм рт. ст. (p<0,001) та з 107,1 до 82,3 мм рт. ст. (p<0,001) у 1-й і 2-й групах відповідно. За рівнем досягнутого АТ та за ступенем зменшення ЧСС на відповідних етапах лікування групи достовірно не відрізнялися. Загалом цільового рівня офісного АТ через 4 тиж терапії вдалося досягти у 84,4 та 88,9% пацієнтів основної та контрольної груп відповідно (різниця недостовірна).

На фоні призначеного лікування спостерігалось достовірне зниження середньодобових рівнів САТ/ДАТ, денних і нічних показників САТ/ДАТ в обох групах. Ступінь зниження в 1-й та 2-й групах середньодобових САТ/ДАТ становив 19,3/14,5 та 20,4/16,1 мм рт. ст. відповідно; денних САТ/ДАТ — 21,3/15,3 та 23,6/18,3 мм рт. ст.; нічних САТ/ДАТ — 18,2/8,8 та 22,8/12,4 мм рт. ст. Цільового рівня середньодобового АТ ( $< 130/80$  мм рт. ст.) було досягнуто у 55,6% пацієнтів 1-ї групи та у 60,0% хворих 2-ї групи (різниця недостовірна).

Під час оцінки динаміки вираженості скарг учасників дослідження (головний біль, запаморочення, втомлюваність, задишка, ортостатична гіпотензія, нудота, діарея/закрп, слабкість, порушення сну) отримано такі результати: побічні явища виникли у 3 (6,7%) пацієнтів основної групи та у 2 (4,4%) хворих контрольної групи (різниця недостовірна). Жоден із включених у дослідження пацієнтів не потребував відміни призначених антигіпертензивних препаратів. Переносимість препарату оцінена як добра у 84,4% учасників 1-ї та 86,7% пацієнтів 2-ї групи, задовільна — у 11,1 та 11,1%; незадовільна — у 4,5 та 2,2% хворих відповідно.

На фоні лікування в обох групах достовірно не змінилися кількість пацієнтів, які мали відхилення лабораторних показників. Спостерігалась тенденція до зменшення частки хворих із порушеннями рівня глюкози у сироватці крові.

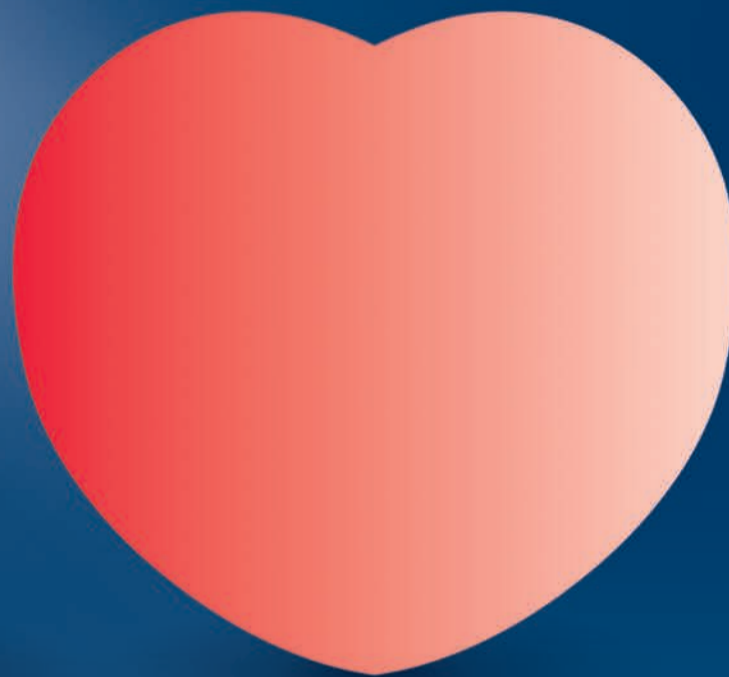
Таким чином, на основі отриманих результатів дослідження можна зробити такі висновки:

- Ірбетан-Н виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод» за антигіпертензивною ефективністю не поступається оригінальному препарату Коапроевель® (Sanofi, Франція);
- зниження АТ на фоні прийому обох препаратів супроводжується достовірним зменшенням його варіабельності;
- обидва препарати є метаболічно нейтральними та добре переносяться хворими.

Підготувала Ольга Татаренко



# Я



# КАРДІОМАГНІЛ

*Вибір,  
підказаний серцем*



- Первинна і вторинна профілактика тромбоемболії<sup>1</sup>
- Дозування відповідає рекомендаціям ESC<sup>2</sup> і АНА<sup>3</sup>
- Виробляється в Німеччині<sup>4</sup>

**Діюча речовина:** acetylsalicylic acid. **Лікарська форма:** табл., в/плівковою оболонкою, містить 75 мг кислоти ацетилсаліцилової; табл., в/плівковою оболонкою, містить 150 мг кислоти ацетилсаліцилової. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Код АТХ В01А С06. **Показання.** Таблетки: гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоемболії; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. Таблетки форте: гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомі-

нальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладення носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 від 15.01.2015 №11. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізо-

ваних виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кардіомагніл. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. J Hypertension 2013; 34: 2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128. 4. Реєстраційне посвідчення на лікарський препарат UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 від 15.01.2015 № 11. АНА (American Heart Association) — Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) — Європейське товариство кардіологів. ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



# Ацетилсалициловая кислота: новые возможности средства, проверенного временем

**Простота и многогранность: эти понятия характеризуют ацетилсалициловую кислоту (АСК) – вещество, которое не перестает удивлять, несмотря на более чем 100-летнюю историю. АСК стала прорывом в концепции лечения болевого синдрома в начале XX века, а датой второго рождения АСК по праву можно назвать 1983 год, когда в New England Journal of Medicine были опубликованы данные первого крупного исследования, посвященного способности АСК уменьшать риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и уровень смертности у пациентов со стенокардией. Последние несколько лет АСК переживает очередное расширение терапевтического формата, ведь ее регулярное употребление все чаще связывают со снижением риска развития онкологических заболеваний.**

АСК по праву можно считать золотым стандартом в профилактике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Механизм действия и профиль безопасности АСК хорошо изучены, эффективность многократно клинически апробирована. Препарат входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, терапия низкими дозами АСК составляет основу вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с коронарной и цереброваскулярной болезнью. Однако роль препарата в первичной профилактике сердечно-сосудистых катастроф, несмотря на обширную доказательную базу, по-прежнему вызывает многочисленные дискуссии в мировом научном сообществе и зачастую остается недооцененной. Между тем практика первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) за последние 30 лет позволила снизить смертность от коронарных причин на 25% (Захарова О.В., 2015). В 2009 г. Американская комиссия по разработке превентивных мероприятий (USPSTF) включила АСК в перечень рекомендаций по первичной профилактике ССЗ, согласно которым регулярный прием препарата показан мужчинам в возрасте от 45 до 79 лет для снижения риска развития ИМ, а также женщинам в возрасте от 55 до 79 лет для снижения риска ишемического инсульта. Важно отметить, что речь идет о пациентах высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, при этом обе рекомендации относятся к классу А, т. е. USPSTF считает широкое использование абсолютно оправданным в связи с наличием убедительных доказательств пользы.

В руководстве Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2012 года можно выделить такие главные моменты, касающиеся приема АСК:

- у пациентов без ССЗ профилактический прием АСК не рекомендован в связи с повышенным риском кровотечений;
- антитромбоцитарная терапия с целью первичной профилактики ССЗ должна рассматриваться у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и нарушением функции почек или высоким кардиоваскулярным риском, даже если у них отсутствуют ССЗ.

Определение сердечно-сосудистого риска у лиц без диагностированного ССЗ проводится по рекомендованной ESC шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). У пациентов с высоким риском опасность умереть в течение ближайших 10 лет в результате ССЗ составляет 5-10%, у лиц с очень высоким кардиоваскулярным риском такая вероятность превышает 10%. Факторами, повышающими риск по шкале SCORE, являются дислипидемия, высокое артериальное давление, возраст и статус курильщика. Важно понимать, что диагностированное ССЗ (ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, ишемический инсульт или атеросклеротическое поражение каротидных артерий), тяжелая почечная недостаточность и сахарный диабет (СД) с поражением органов-мишеней автоматически переводят пациента в группу очень высокого кардиоваскулярного риска и требует проведения вторичной профилактики возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Рекомендации Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association) 2013 года гласят:

- АСК в дозировке 75-162 мг/сут показана в качестве первичной профилактики у пациентов с СД 1 или 2 типа с повышенным кардиоваскулярным риском. Также прием АСК может быть показан мужчинам старше 50 лет и женщинам старше 60 лет, имеющим по крайней мере один из таких факторов риска, как отягощенный семейный анамнез, АГ, курение, дислипидемия или альбуминурия.

Согласительный документ Американской коллегии торакальных врачей (American College of Chest Physicians) 2012 года также упоминает АСК:

- лицам старше 50 лет без симптомов сердечно-сосудистых заболеваний показан прием АСК в дозировке 75-100 мг/сут.

В рекомендациях Американской ассоциации сердца / Американской ассоциации инсульта (American Heart Association /

American Stroke Association) 2011 года дана такая характеристика показаний к применению АСК:

- использование АСК в качестве первичной профилактики ССЗ показано пациентам с высоким риском развития кардиоваскулярных событий (10-летний риск сердечно-сосудистых событий 6-10% по Фрамингемской шкале);
- АСК может быть показана женщинам старше 45 лет с целью профилактики инсульта, если риск развития такового превышает вероятность осложнений терапии;

В руководстве Общества профилактических услуг США (United States Preventive Services Task Force) 2009 года говорится:

- потенциальная польза от применения АСК у мужчин в возрасте 45-79 лет превышает потенциальный вред, связанный с развитием побочных эффектов такой терапии;
- потенциальная польза первичной профилактики ишемического инсульта у женщин 55-79 лет превышает риск развития осложнений терапии.

Естественно, рекомендации, тем более мирового уровня, невозможны без соответствующей доказательной базы. Множество современных исследований и метаанализов посвящены роли АСК именно в первичной профилактике ССЗ у различных категорий пациентов. Так, в обширном обзоре С. Brotons и соавт. (2015) приведены данные последних крупных исследований эффективности и безопасности АСК. Целью этой работы было определить целевую группу пациентов, которым показан регулярный прием препарата. Одной из классических работ последних лет, посвященной роли АСК в первичной профилактике ССЗ, является рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Vaigtis и соавт. (1988-2005), в котором приняли участие 95 тыс. пациентов, получавших АСК ежедневно в дозе от 75 до 500 мг. Было показано, что регулярное применение АСК снижает риск развития сосудистых событий на 11%, серьезных коронарных событий на 18%, инсульта на 15%. В работе Berardis и соавт. был проведен дифференциальный гендерный анализ, по результатам которого у мужчин на фоне систематического приема АСК было продемонстрировано снижение риска развития ИМ на 43%. Исследование Raju и соавт. (1988-2010) показало способность АСК уменьшать вероятность возникновения ИМ на 14%, серьезных кардиоваскулярных событий на 12% без учета половых различий пациентов. В работе Stavakis и соавт. (2011) установлена способность низких доз АСК (75-100 мг/сут) снижать риск развития кардиоваскулярных событий у пациентов с СД. Так, показано уменьшение вероятности развития ИМ на 17%, серьезных сердечно-сосудистых событий на 11%. В 2009 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа, проведенного Antithrombotic Trialists Collaboration (2009), в котором сравнивалась эффективность применения АСК с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Снижение риска серьезных сердечно-сосудистых событий (все случаи ИМ, смерть от коронарных причин, внезапная смерть) у больных, принимавших АСК, в исследованиях по первичной профилактике составило 12%, по вторичной – 19%. В метаанализе также была проведена оценка риска развития сосудистых осложнений и больших кровотечений среди участников исследований по первичной профилактике. По результатам этой оценки отмечалось, что назначение АСК должно оставаться строго индивидуальным, так как риск кровотечений все же имеется. При этом было установлено, что назначение АСК с целью первичной профилактики широкой популяции здоровых лиц без отдельного выделения пациентов высокого сердечно-сосудистого риска малоэффективно: позволит предотвратить развитие 5 нефатальных коронарных событий при риске возникновения 3 желудочно-кишечных и 1 внутричерепного кровотечения на 10 тыс. пациентов в год.

Как видим, в целом результаты изучения эффективности АСК в первичной профилактике коронарных событий исследователями из разных стран являются сопоставимыми, несмотря на то что дозировки АСК существенно отличались, варьируя от 75 до 500 мг/сут. В 2002 г. были

опубликованы результаты метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, в котором убедительно показано отсутствие преимуществ в терапевтической эффективности при применении высоких доз АСК (500-1500 мг) перед терапевтической средними (160-325 мг) и низкими (75-150 мг) дозами. Однако наиболее безопасным является прием низких доз АСК.

Большой ажиотаж в научной и популярной медицинской прессе в последние 10 лет неизменно вызывают публикации относительно способности АСК предупреждать развитие онкологических заболеваний (Yu J. et al., 2012). Так, в метаанализе Rothwell и соавт. (1988-2010) показана способность АСК в дозе  $\geq 75$  мг/сут снижать риск развития впервые обнаруженной злокачественной опухоли у здоровых людей, у которых проводилось изучение эффекта приема АСК на снижение риска ССЗ. По данным исследования, риск возникновения онкологического заболевания оказался ниже на 12%, чем среди участников исследования, не получавших АСК. При этом вероятность развития онкопатологии с летальным исходом была ниже на 23%. По данным другого исследования этого же автора, прием АСК снижает риск возникновения серьезных васкулярных событий, злокачественного новообразования и летальных интракраниальных осложнений суммарно на 12%.

В метаанализе Bosetti и соавт. (2010) доказано влияние приема АСК на снижение частоты возникновения колоректального рака. По их данным, риск развития указанного заболевания на фоне приема препарата сокращается на 27%. В метаанализе Mills и соавт. (1983-2009), в который авторы включили рандомизированные исследования, была оценена общая смертность пациентов от злокачественных новообразований. На фоне приема низких доз АСК данный показатель оказался значительно (на 23%) ниже, чем в группе плацебо. В метаанализе Ye и соавт. (1995-2012) проводился анализ влияния АСК на профилактику онкозаболеваний в зависимости от применяемой дозировки. В целом снижение риска развития злокачественного новообразования в данной работе было определено на уровне около 25%, при этом достоверных различий в группах пациентов, принимавших высокие, средние или низкие дозы АСК, выявлено не было.

Важно отметить, что данные для указанных работ были получены в исследованиях с участием пациентов с ССЗ. Ввиду того что в структуре общей смертности онкозаболевания неизменно конкурируют только с ССЗ, можно уверенно говорить об эффективности АСК в качестве первичной профилактики как кардиоваскулярных событий, так и онкозаболеваний, причем положительное влияние данного подхода имеет место начиная с минимальной дозировки 75 мг. Принимая во внимание серьезность доказательной базы, пациентов, получающих АСК с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ, необходимо информировать о двойной пользе препарата.

Лечение АСК, как правило, хорошо переносится пациентами, однако иногда сопровождается развитием нежелательных эффектов (5-8%, по данным разных авторов), частота и тяжесть которых в первую очередь связаны с дозировкой препарата. Так, согласно результатам метаанализа 31 рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (Pearson T. et al., 2002), частота больших кровотечений у принимавших низкие (30-81 мг/сут) дозы АСК составила <1%, средние (100-200 мг/сут) – 1,56%, высокие (283-1300 мг/сут) – более 5%.

**Каковы пути минимизации осложнений терапии АСК?** Во-первых, при назначении АСК необходимо соотносить предполагаемую пользу и возможный риск терапии у конкретного пациента. Во-вторых, назначаемая дозировка должна быть минимальной, при этом ее эффективность – клинически доказана. Оптимальной дозой является 75 мг/сут.

Одним из таких средств является Кардиомагнил (комбинация «Такеда»).

**Как видим, АСК не перестает удивлять терапевтической широтой использования и количеством исследований, посвященных изучению ее эффективности при внушительном перечне состояний, включая высокий кардиологический риск (в рамках первичной профилактики) и отягощенный сердечно-сосудистый анамнез. Кроме профилактики ССЗ, данные литературы указывают на снижение риска онкозаболеваний у пациентов, принимающих АСК, что может быть рассмотрено как дополнительное преимущество этой молекулы и является поводом для дальнейших исследований клинических эффектов АСК.**

Подготовила **Александра Меркулова**

UA/CVM/0216/0010





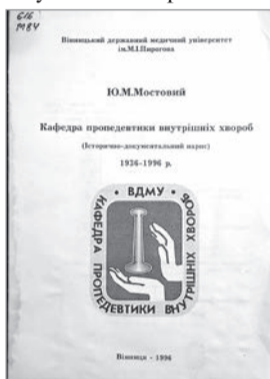
# ANAMNESIS VITAE:

**Стрілки годинника не зупиняються ні на мить, перетворюючи секунди на хвилини, хвилини на години, години на дні та, відповідно, роки... Дивовижна річ – час... Саме час, з одного боку, є певною мірою виміром істини, з другого боку, час стирає з людської пам'яті багато з того, що колись здавалося вагомим і навіть неповторним. Стирається безліч деталей, нюансів, дрібниць, малих та великих перемог і поразок, залишаючи в людській пам'яті певні, знову ж таки, деталі, нюанси, малі чи великі перемоги, які чомусь закарбувалися в ній. Закарбувалися і все! Бо хтось про них цікаво розповів, хтось вчасно про них написав і хтось доречно переповів...**

Ці думки у мене виникли тоді, коли я, повертаючись на кілька десятиріч назад, намагався відтворити 80-річну історію кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Першу спробу я зробив 20 років тому, коли відзначали 60-річчя кафедри. Не один місяць провів в архіві та бібліотеці університету, спілкувався з тими, хто працював і добре пам'ятав історію кафедри. Також вдалося віднайти унікальні, як на мене, документи, фотографії; відтворити образи та постаті осіб, які працювали в різні роки на кафедрі; описати низку знакових подій. Результатом цієї клопіткої і наполегливої праці став історико-документальний нарис.

Але ж скільки всього стерлося з пам'яті назавжди...



у рукописі і ми його врятували, коли ці «папірці» були викинуті на смітник.

А що залишилося в пам'яті від професора М.Ю. Мілімовки, який змінив на посаді Б.С. Шкляра?

Сьогодні про нього пам'ятають одиниці. А свого часу саме з його іменем пов'язували низку новацій. Саме він звернув увагу на проблеми психосоматики при захворюваннях внутрішніх органів і почав практикувати гіпноз. М.Ю. Мілімовка за власні кошти придбав дефібрилятор, який почали застосовувати при порушеннях ритму серця. Саме професор М.Ю. Мілімовка та його учні на базі санаторію «Хмельник» почали вивчати властивості радону, торф'яної грязі Війтівського родовища, що стало основою для розвитку цілого напрямку в реабілітології. У 1959 р. він видає монографію «Профілактика та лікування ускладнень інфаркту міокарда». Разом з ним працюють видатні педагоги, це в першу чергу Р.І. Бойдик, В.К. Довгаленко, М.Г. Казаков, П.В. Ковальчук, М.І. Рибніков, – саме вони створили добру славу пропедевтичної школі нашого університету. Кафедра у той час розміщувалася на базі Залізничної лікарні, і колектив доклав багато зусиль щодо розвитку медичної служби Південно-Західної залізниці. Але це лише верхівка айсберга...



Період створення кафедри, а це 1936 р., звичайно пов'язують із постаттю професора **Бориса Соломоновича Шкляра**.

Саме він згуртував навколо себе лікарів терапевтичного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, які в той час в основному і були викладачами кафедри. Можна лише собі уявити, скільки зусиль було зроблено для того, щоб створити, не маючи ніякого підґрунтя, методичну та матеріальну бази – від методички до стільця. Були закладені основи, які дали початок новим напрацюванням. Професор Б.С. Шкляр разом із колегами проводить засідання обласного терапевтичного товариства, показові клінічні розгляди. Він блискуче читає лекції як для студентів, так і для лікарів. ...Розпочинається активна наукова робота, співпраця з іншими кафедрами. Виходять статті в престижних журналах, та все перериває війна.

У 1944 р. після визволення м. Вінниці від фашистських загарбників кафедру знову очолює професор Б.С. Шкляр. Його помічником стає доцент В.А. Соф'їн – представник Московської школи терапевтів, учень професора С.П. Образцова. Консультуючи хворих у поліклініці Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, Б.С. Шкляр звертає увагу на професійно написані виписки та направлення. Б.С. Шкляр пише листа В.А. Соф'їну, в якому запрошує його на співбесіду. Після зустрічі доля чудового лікаря була вирішена – він стає співробітником Вінницького медичного інституту.

У 1949 р. професор Б.С. Шкляр видає підручник «Діагностика внутрішніх захворювань».

Згодом цей підручник був перевиданий 6 разів, за його програмою навчаються студенти всіх вищих медичних навчальних закладів СРСР. Підручник Б.С. Шкляра – справжня терапевтична легенда. У 1950 р. професор Б.С. Шкляр очолює кафедру факультетської терапії.

Він стає фундатором Вінницької терапевтичної школи. Його учні Р.Й. Мікуніс, В.К. Серкова, Ю.М. Головцев, Б.О. Зелінський, М.Г. Шеверда згодом стануть професорами та очолять кафедри університету. І це високоосвічена людина, яка розуміється в історії, мистецтві, літературі. Як доказ – повість «Лоскутки життя», виданню якої сприяла наша кафедра, адже цей твір десяток років пролежав



Кафедра пропедевтики в 1970-ті роки працювала під керівництвом професора І.А. Рибачука

І знову нова база, переїзд до щойно збудованої в 1971 р. Вінницької міської клінічної лікарні № 4 (нині – Вінницька міська клінічна лікарня № 1).

Робота кафедри в цей час асоціюється зі становленням ургентної кардіології у м. Вінниці. Створюється інфарктний блок, а у 1973 р. виконується перша електростимуляція серця. Електрод був виготовлений із телефонного кабелю, на кінці якого встановлена пластинка з некорозійної сталі. Цей пристрій усій Україні на одній із конференцій був продемонстрований М.І. Амосовим. У 1976 р. виконується перша парна стимуляція серця. Пристрій для стимуляції серця, який створили вінницькі вчені, отримав золоту медаль ВОНТ. На кафедру приходять молоді викладачі Л.П. Солейко, В.І. Денесюк, І.С. Афанасюк та ін. Вони докладають багато зусиль до вдосконалення як педагогічного процесу, так і науково-лікувальної роботи. І.А. Рибачук, до речі, – перший випускник Вінницького медичного інституту, який став професором, він обіймає посаду обласного терапевта, випускає підручник «Діагностика внутрішніх хвороб з доглядом за хворими». Знову ж таки, скільки всього, що робилося в той час, залишається за кадром?.. Але, думаю, ці позакадрові деталі та нюанси, буденна робота і створюють історію.

У період 1981-1993 рр. кафедру очолює професор М.Б. Шкляр – син засновника кафедри. У 1971 р. він

суттєво доповнює і перевидає підручник «Діагностика внутрішніх болезней». М.Б. Шкляр – організатор і перший завідувач кафедри терапії удосконалення лікарів у м. Хмельницькому. Науковим пріоритетом кафедри залишається кардіологія. Розпочинаються клінічні випробування нових лікарських препаратів, упроваджується черезстравохідна стимуляція передсердь, вивчається ефективність реабілітаційних заходів при ішемічній хворобі серця. Разом з досвідченими викладачами І.С. Афанасюком, П.В. Ковальчуком починають співпрацювати І.П. Алексєєва, Л.В. Кульчевич (дисертантка М.Б. Шкляра). На кафедру приходять працювати Ю.М. Мостовой, В.М. Дергун, А.І. Сінчук (дисертант М.Б. Шкляра), О.К. Откаленко. У період 1980-1990 рр. видається низка ключових медичних матеріалів, упроваджуються нові форми позааудиторної роботи, зокрема у 1986 р. з'являється терапевтична вікторина «Пропедевт-шоу», яка згодом стала візитною картою кафедри.

Тривалий час завідувачем навчальної частини кафедри є доцент Л.П. Солейко. Співробітниками кафедри у 1984 р. була розроблена методологія викладання курсу «Догляд за хворими». Л.П. Солейко і досі працює на кафедрі, її енергії і креативності можуть позаздрити викладачі нинішнього покоління. Доцент Л.П. Солейко, мабуть, як мало хто у нашій державі, вмів вміло поєднати медицину з історією та мистецтвом. Результатом цього є низка її унікальних праць, а саме «Професор Федор Меринг: возвращение в историю отечественной науки» (2005) та «Медицина в літературі та живописі» (2007). Тривалий час на кафедрі віддано працює доцент О.К. Откаленко. Саме він розпочав роботу з іноземними студентами, а потім довго опікувався лікарями-інтернами.

Сучасний період... Я його називаю сучасним, хоча вже 20 р. як кафедру очолює автор цієї публікації (з 1994 р.). І хоча все відбувалося ніби як на моїх очах і при мені, а скільки всього вже забуто і не згадається ніколи.

На кафедрі на той час працював дуже потужний склад викладачів, більшість із яких є вихідцями із практичної охорони здоров'я, тобто вони були не тільки чудовими педагогами, але й дуже професійними лікарями. Це доцент І.П. Алексєєва, доцент Л.В. Кульчевич, доцент О.К. Откаленко, В.М. Дергун та представники старої пропедевтичної школи В.П. Довгаленко, І.П. Апон, Н.П. Ткаченко, Л.С. Тодосієнко.

Кафедра вкотре переходить на нову базу. А це облаштування і все, що з ним пов'язано. У зв'язку з новими навчальними програмами, збільшенням набору студентів розширюється штат кафедри. З'являються молоді асистенти Т.В. Константинович, Г.І. Томашкевич, Т.В. Ткаченко, Г.В. Демчук, Н.С. Слєпченко, на кафедру переходять А.Г. Степанюк, Н.О. Пентюк, згодом її асистентами стають М.В. Овчарук, О.О. Вільцанюк, О.В. Денесюк.

Головне, що ми зберегли і продовжили традиції наших попередників. Час не стоїть на місці, медицина стрімко розвивається, і ми маємо встигати за цими процесами і якнайшвидше давати студентам те нове, що є сьогодні актуальним та важливим. У зв'язку з цим як в основну, так і в позааудиторну роботу вносимо корективи. Як сьогодні викладати методику обстеження кардіологічного хворого, якщо не ознайомити його з коронарографією чи холтеровським моніторингом? Чи як нинішньому студенту розповісти про обструктивний синдром, не показавши, як працює комп'ютерний спірограф, небулайзер? І так з кожним розділом терапії... І все це поряд з базовими знаннями, які слід викладати.

Однією з найважливіших складових діяльності кафедри є лікувально-консультативна робота, яка проводиться на базі Вінницької міської клінічної лікарні № 1. Це багатопрофільна клінічна лікарня, в якій функціонують кардіологічне, терапевтичне, пульмонологічне, гастроентерологічне



# до 80-річчя кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова



та реанімаційне відділення. В усіх цих відділеннях працюють співробітники кафедри.

Кафедра є ініціатором дуже багатьох революційних починань у нашому місті. Так, наприклад, ми ще в 90-ті роки ХХ ст. створили Вінницьке міське терапевтичне товариство і з того часу кожного місяця проводимо засідання, розглядаючи найактуальніші питання терапевтичної діяльності.

За нашої ініціативи і підтримки місцевої влади (на той час Вінницьким міським головою був В.Б. Гройсман) у м. Вінниця був створений кардіохірургічний блок, на базі якого сьогодні працює регіональний кардіологічний центр.

На базі нашої клініки проходять постійні школи-семінари з пульмонології, кардіології, гастроентерології, на яких ми представляємо основну інформацію для лікарів загальної практики, у першу чергу матеріали державних узгоджувальних документів. Ми доклали дуже багато зусиль до проведення у м. Вінниця І З'їзду пульмонологів та фізіятрів України (1993), першої в Україні школи антибактеріальної терапії (1996).

У 2014-2015 рр. ми розробили концепцію і впровадили муніципальну програму «Гіпертонія», завдяки якій тисячі вінничан змогли придбати ліки за мінімальними цінами.

Уже впродовж більше 20 років традиційно в середині березня ми проводимо терапевтичні конференції для практикуючих лікарів. Вони добре відомі на теренах нашої держави. Немає жодного провідного вченого України, який би за всі ці роки хоча б раз не виступив на них із доповіддю. На такі конференції приїздять лікарі з різних куточків України, і ми горді тим, що організуємо їх на високому міжнародному рівні.



Ще одне важливе впровадження для лікарів України від нашої кафедри – це довідник-посібник «Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії», який був перевиданий уже 20 разів. Він був створений за зразками найсучасніших довідкових видань світу.

В його основі лежать матеріали державних та міжнародних узгоджувальних документів, які ми коментуємо і пояснюємо. По суті, ми створили малу терапевтичну енциклопедію.

Наукова робота кафедри – це ще один великий розділ її діяльності! За останні роки захищено 15 кандидатських та 2 докторські дисертації, у роботі знаходяться 1 докторське і 5 кандидатських досліджень.

Захистивши послідовно кандидатську та докторську дисертації, пройшли шлях від асистента до професора Т.В. Константинович та Л.В. Распутіна, які вже виховують своїх учнів, тим самим зберігаючи традиції нашої школи. Доцентами кафедри стали Г.І. Томашкевич, Т.В. Ткаченко, Г.В. Демчук, Н.С. Слєпченко, М.В. Овчарук, О.О. Вільянюк. Особливо хочу відзначити доцента Г.І. Томашкевич, яка вже багато років сумлінно виконує обов'язки завідувача

навчальної частини. І якщо кафедру «не штормить», значить, начальник «штабу» на своєму місці. Дуже плідно працюють на кафедрі такі спеціалісти, як доктор медичних наук Н.О. Пентюк, доценти А.Г. Степанюк та О.В. Денесюк.

Співробітниками кафедри було видано сотні статей, написано десятки монографій. Що, з моєї точки зору, найбільш вагомим? Ми стали одними із перших в Україні вивчати фармакоеконіміку та фармакоепідеміологію і в результаті у 2003 р. нами була видана книга «Фармако-епідеміологічні та фармакоеконімічні дослідження в медицині». Також ми одними із перших у нашій державі почали досліджувати психосоматичні зміни при захворюваннях внутрішніх органів, результатом чого стало видання методичних рекомендацій «Соматопсихічні розлади у клініці внутрішніх хвороб» (співатор Т.В. Константинович). Ми перші в державі провели повну адаптацію опитувальника SF-36 щодо оцінки якості життя (Ю.В. Бабійчук). Ще на початку другого тисячоліття почали вивчати проблему коморбідності, результатом чого стала книга «Особливості клінічного перебігу та лікування захворювань серця на тлі хронічних неспецифічних захворювань легень», яка була видана у 2005 р. (співатор Л.В. Распутіна). Кафедра займається вивченням проблем модифікації способу життя, що відображено у книзі «Куріння як медична та культурна проблема» (2006; співатор Н.С. Слєпченко).

У 2012 р. ми разом з В.О. Кучером видали дуже цікаву книгу про науковий та життєвий шлях нашого земляка, лауреата Нобелівської премії Зельмана Ваксмана під назвою «У истоков антибиотикотерапии». Вагому працю створили О.В. Солейко, Л.П. Солейко та співатор, видавши у 2014 р. книгу «Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини». Також заслуговує уваги праця доцента А.Г. Степанюк «Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність: діагностика, клініка, лікування» (2012). Я міг би назвати ще низку монографій, які ми створили за останні роки, але на цьому поки що зупинимося.

У період 2014-2015 рр. ми запропонували новий формат подачі інформації про державний узгоджувальний документ – кишенькові довідники. Ми їх ще називаємо «малі медичні поліграфічні форми».

Такі довідники одразу набули популярності серед лікарів України. Це довідники з негоспітальної пневмонії, бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень, артеріальної гіпертензії, небулайзерної терапії.



Співробітники кафедри постійно беруть активну участь у світових та європейських конгресах, на базі нашої кафедри проводяться міжнародні клінічні дослідження.

### Як ми готуємося до ювілею?

1. У грудні 2015 р. було проведено наукову конференцію молодих учених кафедри, на якій заслухали 12 доповідей аспірантів, клінічних ординаторів та магістрантів.

2. У січні 2016 р. відбулася науково-практична конференція за участю лікарів клініки. Керівниками робіт були куратори відділень, а доповіді робили лікарі.

3. У лютому цього року була проведена конференція за участю співробітників кафедри «Вибрані лекції з терапії», на якій були представлені найкращі роботи. Усі ці події висвітлювалися місцевим та обласним телебаченням.

4. У березні планується проведення традиційної науково-практичної конференції «Терапія 2016: сучасні досягнення».

5. Звернулися до випускників Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова з проханням написати нам свої спогади про кафедру пропедевтики. Отримали близько 100 листів. Створили унікальну книгу спогадів, яку назвали «Аускультация пам'яті». Її презентація відбудеться 15 березня. За мотивами цієї книги була написана п'єса, прем'єра якої відбудеться цього ж дня.

6. Закінчуємо зйомки історико-документального фільму «Пропедевтика – минуле та сьогодні», в основу якого покладені унікальні документи починаючи з 1936 р., сотні фотографій різних років, кінохроніка минулого часу, інтерв'ю з цікавими особистостями. У фільмі ми намагалися відтворити атмосферу минулого та сьогодні.

7. Поновили емблему кафедри.

### От так і готуємося...

Становлення та зростання будь-якої кафедри неможливе без динамічного розвитку університету в цілому. Останні десятиріччя ознаменувалися тим, що наш Вінницький медичний інститут став університетом, має статус національного. Його авторитет на теренах України та за кордоном дуже високий. Це, безумовно, пов'язано з іменем його ректора – академіка НАМН України, професора В.М. Мороза та його команди. І ми щасливі, що є членами цього шанованого потужного колективу.

А на завершення хочу сказати слова, які я написав ще 20 років тому, але вони не втратили і, мені здається, ніколи не втратять своєї актуальності: **«Велика відповідальність лежить на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини, бо ми вчимо терапевтичній азбуці, ми вперше підводимо майбутнього лікаря до хворої людини, ми перші беремо руку студента в свою руку і прикладаємо її до серця страждачого.»**

**Багато чого ми робимо перші. До нас це робили наші попередники. Поки ми будемо пам'ятати їх, до тих пір будуть існувати традиції професіоналізму, гуманності, великої відповідальності за справу, яку ми робимо.»**



Співробітники кафедри у музеї ім. М.І. Пирогова (2016 р.)



# ЭПЛЕТОР

ДОКАЗАННАЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ  
ПРОИЗВОДСТВО ПО СТАНДАРТАМ GMP

СЕЛЕКТИВНЫЙ БЛОКАТОР  
МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ  
РЕЦЕПТОРОВ  
АЛЬДОСТЕРОНА



УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА  
ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ  
С ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СН ПОСЛЕ ИМ

**Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.**

**Эплетор.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка содержит 25 мг или 50 мг эплеренона.  
**Фармакотерапевтическая группа.** Калийсберегающие диуретики. Антагонисты альдостерона. Эплеренон. Код АТХ C03D A04. **Фармакологические свойства.** Эплеренон предотвращает связывание альдостерона – ключевого гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвующей в регуляции артериального давления и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. **Показания.** Как дополнение к стандартной терапии (в т.ч. с применением β-адреноблокаторов) для уменьшения риска кардиоваскулярной заболеваемости и летальности у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка ≤ 40 %) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Как дополнение к стандартной оптимальной терапии для уменьшения риска кардиоваскулярной заболеваемости и летальности у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II ФК по NYHA) и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка ≤ 30 %). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эплеренону или к другому компоненту препарата; клинически значимая гиперкалиемия или связанные с ней состояния (уровень калия в сыворотке крови более 5 ммоль/л (макв/л)) в начале лечения; тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин); тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью); одновременное применение с другими калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или такими мощными ингибиторами СYP450 3A4, как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин, нефазодон; тройная комбинация ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и эплеренона. **Побочные реакции.** **Инфекции и инвазии:** инфекция, пиелонефрит. **Система крови и лимфатическая система:** эозинофилия. **Нарушения эндокринной системы:** гипотиреоз. **Метаболические расстройства:** гиперкалиемия, гипонатриемия, дегидратация, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. **Психические нарушения:** бессонница. **Нервная система:** головокружение, синкопе, головная боль, гипестезия. **Сердечно-сосудистая система:** артериальная гипотезия, стенокардия/инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, левожелудочковая сердечная недостаточность, тахикардия, постуральная гипотензия, артериальные тромбозы конечностей. **Дыхательная система:** кашель, фарингиты. **Желудочно-кишечный тракт:** диарея, тошнота, запор, метеоризм, рвота. **Гепатобилиарная система:** повышение активности гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), холецистит. **Кожа и подкожная клетчатка:** сыпь, зуд, повышенная потливость, были сообщения о случаях ангионевротического отека. **Опорно-двигательная система и соединительная ткань:** мышечные спазмы, костно-мышечные боли, боль в спине. **Мочевыделительная система:** нарушения функции почек, повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, креатинина в сыворотке крови. **Репродуктивная система и молочные железы:** у мужчин: гинекомастия, у женщин: аномальные вагинальные кровотечения. **Категория отпуска.** по рецепту. Хранить в недоступном для детей месте. **Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке.

Полная информация про лекарственное средство в инструкции для медицинского применения.

Р.С. МЗ № UA/12623/01/01; № UA/12623/01/02 от 7.12.12



# Практичне значення правильного вибору діуретика при лікуванні хронічної серцевої недостатності

**Хронічна серцева недостатність (ХСН) – це синдром, який виникає у людини за умови систолічної чи діастолічної дисфункції або за наявності обох типів розладів і клінічно проявляється задишкою, слабкістю, серцебиттям, затримкою рідини в організмі, обмеженням фізичної активності. ХСН може розвиватися на тлі практично будь-якої патології серцево-судинної системи, однак основними фоновими захворюваннями вважаються ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ) та вади серця.**

За даними останніх досліджень, ХСН діагностується майже у 1,5-2% населення земної кулі. Рівень захворюваності на ХСН у європейських країнах сягає 2%, у США – 2,5% (Гуревич М.А., 2008). В Україні поширеність ХСН серед осіб віком 20-60 років становить 1,7% (Горбась І.М., Воронков Л.Г., 2008). Точну кількість хворих неможливо визначити через низку причин, а саме:

- недбале ставлення до власного здоров'я, яке призводить до несвоечасного звернення до спеціалістів;
- необізнаність пересічного населення щодо симптомів ХСН і виявлення патології в період розвитку крайніх тяжких станів – ускладнень, занедбаних її форм;
- самолікування на підставі порад родичів і знайомих без медичної освіти, реклами лікарських засобів;
- неухвалене ставлення медичних працівників до фіксування і статистичної обробки даних щодо випадків захворювання.

Насправді рівень захворюваності на ХСН може бути значно вищим.

Слід зазначити, що спостерігається загальна тенденція до збільшення кількості хворих на ХСН. Успіхи в лікуванні ІХС як однієї з вагомих причин виникнення ХСН сприяли покращенню рівня виживаності таких хворих, проте не змогли суттєво знизити рівень захворюваності на ХСН у цілому через стрімке поширення серед населення різних вікових категорій гіпертонічної хвороби. Крім того, у разі негативного впливу навколишнього середовища, агрегації населення у великих містах, що призводять до підвищення частоти травматизму, інфекційних захворювань, індукується загострення чи виникнення супутніх захворювань (патології щитоподібної залози, цукрового діабету, порушень серцевого ритму, кардіоміопатій, міокардитів), здатних підвищити рівень захворюваності на ХСН.

ХСН є актуальною соціально-економічною проблемою, що потребує від органів влади, медичних працівників, соціальних служб активних дій щодо організації профілактичних, лікувальних та реабілітаційних заходів, об'єднання зусиль клініцистів із прагненням хворого одужати. Практично у всіх країнах світу 70-80% фінансових витрат, пов'язаних із ХСН, становить оплата за стаціонарне лікування пацієнтів із некомпенсованими станами (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Т.Ф., 2002), тому економічно вигідно впроваджувати превентивні методи на всіх рівнях надання медичної допомоги хворим, що мають ризик виникнення ХСН.

В останні десятиліття відбулися кардинальні зміни у розумінні етіології та патогенезу виникнення ХСН, низка експериментальних та клінічних досліджень довела її мультифакторність і мультисимптомність. Підступність цієї патології полягає у варіабельності та здатності до маскування під іншими хворобами; крім того, почастишали випадки виникнення ХСН в осіб молодого віку, в першу чергу в результаті гіпертензивних станів і вад серця. При покращенні розуміння етіопатогенезу, відповідно, змінювалися підходи до лікування цієї патології та її наслідків:

- **1950-ті роки:** основною причиною виникнення ХСН вважалися гемодинамічні розлади, зумовлені слабкістю серцевого м'яза, тому лікування було спрямоване на покращення трофіки і скоротливої здатності міокарда, широко застосовувалися серцеві глікозиди (Рябенко Д.В., 2009);

- **1960-ті роки:** було встановлено, що у патогенезі ХСН задіяний ренальний компонент, на основі чого сформувалася кардіоренальна модель, терапію ХСН доповнили діуретики;

- **1970-ті роки:** поширення набула гемодинамічна теорія виникнення ХСН, що стало причиною використання в схемі лікування периферичних вазодилаторів, здатних зменшити пре- та постнавантаження на лівий шлуночок;

- **1980-ті роки:** на зміну гемодинамічній теорії прийшла нейрогуморальна, що розглядала виникнення ХСН як наслідок дисбалансу між двома основними нейрогуморальними системами – ренін-ангіотензин-альдостероновою (РААС) та симпатoadреналою (САС); було впроваджено нову стратегію лікування – використання нейрогуморальних модуляторів (блокаторів РААС та САС);

- з початку 90-х років ХХ ст. і до сьогодні здобувають популярність нові етіопатогенетичні теорії, які базуються на здобутках фундаментальної науки і свідчать про те, що механізм виникнення і розвитку ХСН – мультифакторний, індивідуальний, у ньому задіяні внутрішньоклітинні, молекулярні й генетичні фактори (Рябенко Д.В., 2009).

Медикаментозна терапія ХСН є основою стратегії лікування і передбачає використання різних груп препаратів (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, β-адреноблокатори, антагоністи альдостерону, антагоністи рецепторів ангіотензину II, дигоксин, діуретики), які комбінують відповідно до ступеня тяжкості, наявності/відсутності ускладнень і супутніх захворювань.

Існують деякі розбіжності у поглядах учених на питання застосування діуретиків. З одного боку, необхідність призначення цього класу препаратів при ускладненні ХСН не викликає сумнівів, з іншого – неможливо спрогнозувати наслідки їх тривалого прийому через недостатню кількість даних експериментальних та клінічних досліджень. Крім того, діуретики мають низку недоліків, зокрема на фоні їх прийому можливі гіперактивація нейрогормональних систем та електролітні порушення.

З 60-х років ХХ ст. і до сьогодні діуретики широко застосовуються у лікуванні ХСН. Учені активно працюють над їх удосконаленням з метою зменшити ризик негативних ефектів. Проте на початку 90-х років ХХ ст. у країнах Європи прослідковувалася тенденція до вилучення діуретиків зі схем лікування АГ через низку негативних ефектів унаслідок тривалого їх використання. Погіршення стану деяких хворих на АГ після тривалого застосування діуретиків пов'язували з розвитком аритмій, зумовлених гіпокаліємією і негативною дією діуретиків на ліпідний профіль (Grimm R.H. Jr. et al., 1985). Гіпокаліємічний ефект петльових діуретиків доводилося нівелювати додатковим прийомом препаратів калію під контролем рівня калію в сироватці крові. Проблема втратила актуальність після появи калійзберігаючих діуретиків.

Досить популярними в лікуванні ХСН є антагоністи альдостеронових рецепторів, які за типом дії поділяють на селективні та неселективні. Неселективні блокатори (спіронолактон) блокують рецептори альдостерону та зв'язуються із андрогеновими, прогестероновими та глюкокортикоїдними рецепторами, індукуючи виникнення побічних ефектів. Селективні блокатори альдостеронових рецепторів (еплеренон) вважаються безпечнішими, ніж неселективні.

У цілому блокатори альдостеронових рецепторів можуть використовуватися при таких станах:

- первинний альдостеронізм (синдром Конна) – зумовлений наявністю пухлини надниркової залози, проявом чого є гіперпродукція альдостерону з подальшим розвитком АГ, гіпокаліємії та збільшенням об'єму позаклітинної рідини;

- вторинний альдостеронізм – гіперпродукція альдостерону у відповідь на активацію ренін-ангіотензинової системи, яка виникає при АГ;

- ХСН\*.

За результатами масштабного плацебо-контрольованого дослідження EMPHASIS-HF еплеренон знижує летальність у разі ХСН на 24%, а ризик госпіталізації

унаслідок цього захворювання – на 42%, відмічено зниження серцево-судинного ризику (серцево-судинна смерть чи госпіталізація з приводу загострення/виникнення ускладнень ХСН) на 37%. Ефективність еплеренону не залежала від статі, віку та наявності супутніх захворювань. Препарат добре переноситься пацієнтами, його прийом не супроводжується гіперкаліємією. Додавання еплеренону до стандартних схем лікування ХСН достовірно покращувало прогноз захворювання.

З 2011 р. препарат рекомендовано до застосування у пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка <35%. Наявні дані свідчать, що використання еплеренону в складі комбінованої терапії сприяє зниженню ризику госпіталізації пацієнтів із проявами декомпенсації кровообігу.

При лікуванні ХСН перед лікарем постає вибір: використовувати неселективний (спіронолактон) або селективний (еплеренон) блокатор альдостеронових рецепторів? Оскільки висока ефективність обох препаратів є доведеним фактом, необхідно врахувати особливості кожного з них. Чи є певною перевагою селективність? Безумовно. Відомо, що тривале використання неселективних блокаторів альдостеронових рецепторів може викликати зниження потенції, гінекомастію, дисменорею, біль у грудних залозах, що додатково ускладнює життя пацієнтам, які вже мають серйозні проблеми зі здоров'ям. Завдяки селективності та прогнозованим дії еплеренону вдається зменшити вірогідність негативних наслідків лікування. Також препарат досить швидко реалізує терапевтичний ефект.

Селективний блокатор альдостеронових рецепторів еплеренон, який належить до групи калійзберігаючих діуретиків і представлений на вітчизняному фармацевтичному ринку препаратом Еплетор у таблетках по 25 и 50 мг («Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»), суттєво покращує прогноз при лікуванні ХСН, знижуючи ризик госпіталізації, виникнення тяжких ускладнень та смерті. Перевага препарату – його висока селективність, що забезпечує кращу переносимість та розширює потенційні можливості використання. Він застосовується за призначенням лікаря (дозування і кратність прийому визначаються відповідно до лабораторних показників) під контролем рівня калію у сироватці крові. Слід застерегти пацієнтів від одночасного прийому препаратів калію, замінників солі, що містять калій, та інших препаратів без консультації фахівця.

ХСН – одна з найактуальніших медичних, соціальних та економічних проблем, вирішення якої є вагомим внеском у розвиток науки. Експериментально та клінічно доведено ефективність комплексної терапії ХСН, компонентом якої є діуретик. Ураховуючи особливості впливу діуретиків на організм людини, їх фармакодинамічні властивості, ймовірність побічних ефектів, слід ретельно ставитися до вибору подібних препаратів.

Крім діуретичного ефекту препаратів групи селективних блокаторів альдостеронових рецепторів відомі й активно аналізуються позитивні ефекти впливу на серцево-судинну систему власне блокування альдостеронових рецепторів. Поглиблено вивчається стан естрацелюлярного матриксу серця за умов виникнення ІХС. Низкою досліджень у цій сфері було доведено прямий зв'язок між активністю ферментів системи матриксні металопротеїнази/тканинні інгібітори металопротеїнази (ММР/ТІМР) і швидкістю ремоделювання серця і судин. Слід зазначити, що для зниження рівня смертності післяінфарктних хворих необхідно зменшити швидкість ремоделювання шляхом модуляції активності ферментів системи ММР/ТІМР (Кисельов С.М., 2015), що, в свою чергу, піддається впливу блокаторів РААС.

**Еплетор («Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод») – представник класу калійзберігаючих діуретиків – вартий уваги клініцистів. Ефективність і хороший профіль безпеки еплеренону в лікуванні ХСН доведені клінічними дослідженнями. Його можна призначати пацієнтам різних вікових категорій незалежно від статі.**

\* <http://meduniver.com/Medical/farmacologia/338.html>



# Новый взгляд на проблему метаболического синдрома

**В 2014 году в Вашингтоне (США) состоялось заседание кардиометаболической экспертной комиссии (ЭК), темами обсуждения которого стали: оптимизация подходов к метаболическому синдрому (МС), усовершенствование методов оценки кардиометаболических рисков у пациентов, разработка программ профилактики заболеваемости в современных условиях. В заседании комиссии участвовали как независимые эксперты, так и представители более чем 20 различных профессиональных организаций. Результаты обсуждения были опубликованы в журнале Американской коллегии кардиологов.**

МС определяется как группа факторов, лежащих в основе сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Наиболее точное клиническое определение МС было дано в 2001 г. Национальной образовательной программой терапии состояний, связанных с холестерином, у взрослых (NCEP ATR III). Согласно этому определению в понятие МС следует включить такие факторы: абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, повышенное артериальное давление (АД), инсулинорезистентность (с нарушением толерантности к глюкозе или без нее), провоспалительные и протромботические состояния. Критерием диагноза МС является наличие у пациента  $\geq 3$  состояний:

- 1) окружность талии (ОТ)  $>102$  см у мужчин и  $>88$  см у женщин;
- 2) концентрация триглицеридов  $\geq 150$  мг/дл ( $\geq 1,7$  ммоль/л);
- 3) уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)  $<40$  мг/дл ( $<1,0$  ммоль/л) у мужчин и  $<50$  мг/дл ( $<1,2$  ммоль/л) у женщин;
- 4) АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст.;
- 5) уровень глюкозы натощак  $\geq 100$  мг/дл ( $\geq 6,1$  ммоль/л).

В 2005 г. в определение было внесено уточнение: максимально допустимая ОТ у мужчин и женщин азиатского происхождения – 90 см и 80 см соответственно. Однако эти критерии не дают полной характеристики синдрома, не обозначают связь патофизиологических механизмов развития МС с повреждением органов-мишеней, не учитывают расовые, половые различия и социально-экономические условия.

В клинических условиях МС зачастую недооценивается даже по указанным 5 критериям. Так, об уровне аполипротеина В, о размерах частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), об эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, о провоспалительных и протромботических состояниях клиницисты забывают достаточно часто. Очевидно, что с увеличением количества факторов, обусловивших МС, возрастает и сердечно-сосудистый риск. Например, в исследовании Ноогп (2005), выполненном в Нидерландах, было показано, что сердечно-сосудистый риск становится статистически значимым при обнаружении 3 критериев МС у мужчин и 2 – у женщин. Метаанализ 87 исследований с участием 951 083 пациентов показал, что наличие МС было связано с  $>2$ -кратным повышением риска развития атеро- и сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности (Mottillo S. et al., 2010). Исследование Framingham (2006) продемонстрировало, что независимое друг от друга наличие МС и сахарного диабета (СД) 2 типа повышает риск инсульта примерно в 2 раза, а при сочетании этих патологий увеличивается еще больше. При этом сердечно-сосудистый риск у пациентов с МС в отсутствие СД 2 типа выше, чем при СД 2 типа без МС (Alexander C. et al., 2003).

Доказана связь МС с ожирением (ОЖ). Исследование Национального общества здоровья и питания (NHANES, США), проведенное в период с 2003 по 2006 г., показало, что МС среди мужчин с нормальной массой тела встречается в 6,8% случаев, с избыточной массой тела (ИМТ) – в 29,8%, при ОЖ – в 65%. У женщин соответствующие показатели составили 9,3; 33,1 и 56,1% (Ervin R.B., 2009). Несмотря на высокую корреляцию МС с ОЖ, иногда у людей с высоким индексом массы тела (ИМТ) отсутствует МС, и наоборот – некоторые лица с нормальным весом имеют признаки МС.

В целом высокий риск МС при ОЖ чаще всего объясняется неудовлетворительным качеством питания и низкой двигательной активностью. Такие факторы, как пол, возраст, расовая принадлежность, также могут играть значительную роль в развитии МС, что объясняется различным типом распределения жира, размерами и функциями адипоцитов. Так, отложение жира преимущественно в области талии менее прогностически благоприятно, чем его накопление в нижней части тела. В связи с этим ИМТ не всегда является корректным показателем в качестве критерия МС, более информативна оценка соотношения ОТ и ИМТ.

Во время обсуждения экспертной комиссией были затронуты 3 основных аспекта: 1) наличие МС прямо

коррелирует с сердечно-сосудистым риском, однако нет четких критериев его оценки; действующее определение МС не учитывает индивидуальные особенности человека; 2) в настоящее время не разработаны четкие алгоритмы ведения пациентов с МС; 3) существующие рекомендации не отражают эффективность лечебных мероприятий в отношении снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с МС.

## Методы

В ходе обсуждения члены ЭК создали Кардиометаболический альянс, в состав которого вошли представители Американской кардиологической ассоциации (АСС), Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ), Ассоциации чернокожих кардиологов, а также независимые эксперты.

Целью ЭК стало определение и организация базы фактических данных для поиска ответов на следующие вопросы:

1. Что такое МС?
2. Какова оптимальная модель ухода за пациентами с МС?
3. Какова оптимальная стратегия для реализации этой модели?

Работа альянса была сфокусирована на 3 основных направлениях – четкий разбор МС по компонентам, построение новой модели коррекции МС на основе междисциплинарного подхода и ее внедрение в реальную практику.

## Что такое МС и почему это важно?

### Определение: от синдрома к болезни

Последние два десятилетия ознаменовались многочисленными дебатами относительно того, какие компоненты МС и в какие сроки в наибольшей степени повышают сердечно-сосудистый риск. G.M. Reaven (1988) отметил, что артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность, дислипидемия и ОЖ, как правило, образуют симптомокомплекс – так называемый синдром X, наличие которого существенно повышает риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Спустя десятилетие ВОЗ ввела термин МС, в описании которого основной акцент делается на инсулинорезистентность и гипергликемию. Это дало повод для споров на тему: что первично – ОЖ или инсулинорезистентность?

В 1999 г. Европейская группа по изучению инсулинорезистентности (EGIR) модифицировала определение ВОЗ, заменив его термином «синдром инсулинорезистентности». Позднее в докладе NCEP ATR III снова был использован термин МС, объединяющий абдоминальное ОЖ, выражающееся в увеличении ОТ, и провоспалительные/протромботические состояния. Постепенно определение МС расширялось и дополнялось. В 2009 г. сразу несколько международных организаций разработали критерии МС, используемые и сегодня, в МКБ-10 он обозначен как E88.81.

Согласно современным представлениям МС – это хроническое и прогрессирующее патофизиологическое состояние, своего рода кластер факторов риска, образующих сложный синдром с собственными патофизиологическими механизмами. Оно связано с повышенным сердечно-сосудистым риском и увеличением вероятности развития СД 2 типа. Важно понимать, что МС – это не просто «переупаковка» воедино его отдельных компонентов, а тяжелое состояние, ассоциирующееся с повышенным сердечно-сосудистым риском и увеличением уровня общей смертности, сохраняющимся даже после

нормализации/устранения отдельных компонентов МС (Einhorn D. et al., 2003).

Кроме того, МС включает в себя и так называемые дополнительные маркеры риска: повышенный уровень аполипротеина В; наличие мелких плотных частиц ЛПНП; высокие уровни циркулирующих воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген; микроальбуминурия. После устранения основных компонентов МС может сохраняться повышенный сердечно-сосудистый риск как раз за счет этих невыявленных состояний.

Необходимо помнить, что негативное влияние МС на организм не ограничивается сердечно-сосудистой или эндокринной системами: зачастую его мишенями становятся несколько органов и систем. МС связывают с развитием дислипидемии, гормональными нарушениями (например, синдромом поликистозных яичников), синдромом обструктивного апноэ сна, некоторыми злокачественными новообразованиями, психоэмоциональными расстройствами (например, депрессией), хроническими заболеваниями почек, патологией суставов, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и др., что подчеркивает необходимость определения патофизиологического подтипа МС с оценкой предрасположенности к тем или иным заболеваниям с целью профилактического и терапевтического контроля над ними.

Основные подтипы МС описаны в таблице 1.

## Фокус на патофизиологию

**Ожирение.** Американская коллегия эндокринологов определяет ОЖ как хроническое заболевание, характеризующееся рядом патофизиологических процессов, которые приводят к увеличению массы жировой ткани и могут сопровождаться повышением уровней заболеваемости и смертности, а также увеличением частоты возникновения МС, тесно связанного с эпидемией ОЖ в США. По последним данным, распространенность МС в США у мужчин и женщин составляет 35 и 33% соответственно (Go A.S. et al., 2014). Предполагается, что к 2030 г.  $>50\%$  населения США будут страдать ОЖ, следовательно, можно ожидать роста заболеваемости МС в ближайшие 10 лет. Несмотря на тесную корреляцию, само по себе ОЖ не является исчерпывающим дескриптором для МС, как отмечалось ранее, а ИМТ и ОТ не всегда предоставляют адекватную информацию.

Известно, что кардиометаболический риск в большей степени связан с так называемым висцеральным ОЖ, то есть риски определяются не столько степенью избытка массы, сколько типом распределения жира, размерами и функцией адипоцитов. Развитие висцерального ОЖ объясняют неспособностью подкожно-жировой клетчатки накапливать избыток жиров, образующийся при повышенной калорийности пищи. Дефекты созревания и дифференцировки адипоцитов определяют их дисфункцию, проявляющуюся в повышении уровня триглицеридов и накоплении жировой ткани во внутренних органах, сердце, печени, скелетных мышцах. Следующие за этим процессы, такие как повышенный липолиз, изменение гомеостаза глюкозы, избыточная продукция адипоцитокинов и эндотелиальная дисфункция, и являются основой патофизиологических изменений, наблюдаемых при МС.

**Инсулинорезистентность.** Инсулинорезистентность может быть причиной повышения уровня глюкозы крови натощак, а значит, создавать условия для развития СД 2 типа. В то же время ее выраженность усугубляется с утяжелением симптоматики МС. Инсулинорезистентность связывают с ростом уровней триглицеридов и снижением содержания ЛПВП, повышением активности провоспалительных и протромботических маркеров, таких как ингибитор активатора плазминогена-1, фибриноген, СРБ (Festa A. et al., 2000). Инсулинорезистентность может выступать причиной активации симпатической нервной системы, задержки натрия (с последующей АГ), избытка андрогенов, фактором риска хронического заболевания почек и др.

Таблица 1. Патофизиологические подтипы МС

Подтип	Доминирующий липидный	Доминирующий сосудистый	Доминирующее ожирение	Доминирующая резистентность к инсулину	Другие факторы риска
Доминирующие проявления МС	Атерогенная дислипидемия	Протромботические, провоспалительные факторы; АГ	Синдром обструктивного апноэ сна; НАЖБП	СД 2 типа; гестационный диабет; синдром поликистозных яичников	Гормональная дисфункция; хроническая почечная недостаточность; гиперурикемия



Таблиця 2. Підходи к терапії МС

Уровень	Уровень А Группа риска МС, нет симптомов МС	Уровень В Группа риска МС, ≥1 критерия МС	Уровень С МС без поражения органов-мишеней	Уровень D МС с поражением органов-мишеней
Характеристика пациента	Избыточная масса тела; висцеральное ОЖ; расовая принадлежность; низкая физическая активность; МС в семейном анамнезе	1 или 2 критерия: АГ; ОТ; повышенный уровень глюкозы; триглицериды выше нормы; снижение содержания ЛПВП; факторы риска	3 из 5 критериев: АГ; ОТ; повышенный уровень глюкозы; триглицериды выше нормы; снижение содержания ЛПВП; факторы риска	Кардиоваскулярная патология; СД 2 типа; хроническая почечная недостаточность; синдром обструктивного апноэ сна; НАЖБП
Методы коррекции	Физическая активность; диета; профилактика ОЖ	Меры уровня А: терапевтическая коррекция; устранение факторов риска	Меры уровня В: хирургические методы	Меры уровня С: специфическая медикаментозная терапия

### Резидуальные риски

ЭК отметила, что в рекомендательных документах учтены далеко не все факторы риска МС. Многие из них определяются расовой и культурологической принадлежностью больных, особенностями их метаболизма, конституции и т. д. Кроме того, согласно теории «тикающих часов» существуют факторы, способствующие формированию МС еще до рождения или в самом раннем возрасте: низкая масса плода, гестационный диабет, небольшая окружность головы при рождении, искусственное вскармливание и т. д. (Efstathiou S. et al., 2012). У детей и подростков к развитию МС предрасполагают низкий социально-экономический статус родителей, вредные семейные привычки.

### Образ жизни

ЭК признает ведущую роль правильного питания и активного образа жизни в профилактике и коррекции симптомов МС. Так, даже при наличии МС физическая активность снижает кардиоваскулярный риск (Broekhuizen L. et al., 2011). Изменение рациона питания также может существенно уменьшить такие риски (Eilat-Adar S. et al., 2013). К примеру, диета DASH (система питания, рекомендованная при АГ) и средиземноморская диета способствуют снижению АД, уровня триглицеридов, уменьшают кардиоваскулярные и атеросклеротические риски в целом (Estruch R. et al., 2013).

При этом важен системный подход, а не просто насыщение рациона отдельными макро- или микронутриентами. ЭК считает, что изменение образа жизни с целью терапии и профилактики МС имеет приоритетное значение.

### Междисциплинарная модель ведения пациентов с МС

В ходе обсуждения ЭК было определено несколько приоритетных направлений ведения пациентов, имеющих МС или подверженных риску его развития:

- комплексный подход к терапии;
- скрининг групп риска по МС;
- учет подтипа МС и индивидуальных особенностей пациента;
- привлечение к проблеме не только конкретного пациента, но и общества в целом с целью коррекции образа жизни.

### Ступенчатый подход к МС

ЭК была разработана схема ступенчатого подхода к терапии МС – начиная с профилактики у лиц повышенного риска и заканчивая лечением пациентов, имеющих выраженную симптоматику МС. На всех этапах важным моментом остается оценка индивидуальных факторов риска (расовая принадлежность, наличие висцерального ОЖ и негативных пищевых привычек, неблагоприятный семейный анамнез и др.).

Основные подходы к терапии описаны в таблице 2.

### Построение модели комплексной терапии

По мнению ЭК, для построения успешной модели борьбы с МС одной лишь системы здравоохранения недостаточно. Необходимо вовлекать в процесс профессиональные организации, дошкольные учебные заведения, школы, вузы. Начинать скрининг МС в группах риска

необходимо еще в раннем возрасте. Это предполагает систематическое измерение таких показателей, как масса тела, АД, ОТ, уровень триглицеридов и т. д. Полезными могут оказаться пометки о сниженной физической активности, отзыбы о качестве питания. Доминирующей стратегией должна стать популяризация здорового образа жизни во всех слоях населения.

Второй важной задачей, по мнению ЭК, является разработка простых и доступных методов оценки висцерального ОЖ (более дешевых, чем магнитно-резонансная или спиральная компьютерная томография). Кроме того, немаловажным является информирование врачей о возможной причастности синдрома обструктивного апноэ сна, НАЖБП к симптомокомплексу МС.

Наконец, необходим междисциплинарный подход к лечению МС, согласно которому терапия носит однонаправленный характер, а не представляет собой несистематические методы воздействия на отдельные диагнозы. Рациональная модель комплексного лечения МС отражена в таблице 3.

Комплексный подход должен быть направлен также на переориентацию работодателей и страховых компаний. МС дорого и нерационально лечить на уровне поражения органов-мишеней, особенно при отсутствии мультидисциплинарного подхода. Профессиональные организации и представители страховой медицины должны понимать, что профилактика МС не требует больших затрат: скрининг и коррекция факторов риска обходятся дешевле, чем терапевтические меры уровня С или D при развернутой картине МС. Задачи органов здравоохранения – профилактическое ориентирование пациента и пропаганда здорового образа жизни с разъяснением механизмов развития МС и его негативных последствий.

### Оптимальная стратегия реализации новой модели ведения пациентов с МС

ЭК считает, что в процесс лечения должны быть вовлечены работники здравоохранения, медицинской и фармацевтической промышленности, страховые компании, адвокаты пациентов, руководители отделов и лидеры групп сверстников в учебных учреждениях. Заинтересованными сторонами являются врачи, медсестры, а также диетологи, физиологи, психологи, сертифицированные преподаватели курсов по СД и др. В реализации новой модели должны принять участие и семейные врачи, педиатры, терапевты, акушеры-гинекологи, гериатры, кардиологи и эндокринологи.

Примером расширения знаний населения о МС может служить программа профилактики СД (Diabetes Prevention Program – DPP), распространяющая информацию о заболевании в виде адресной доставки. Пилотное кластерное рандомизированное исследование DEPLOY по профилактике СД и внедрению здорового образа жизни включило в себя лиц из группы YMCA (Young Men's Christian Association). В группе провели 16 занятий по снижению исходной массы тела на 5-7%, 150 мин в неделю было выделено для умеренных физических нагрузок. Отмечено, что через 4-6 и 12-14 мес в группе отмечено снижение массы тела, АД и уровня триглицеридов. DPP также провела занятия в 14 группах

YMCA в г. Нью-Йорке, среди 254 участников у 40,2 и 60,8% достигнуто снижение веса на 5% за 16 нед и 10 мес соответственно (Bozack A. et al., 2012). Конечно, исследования были недостаточно масштабными и весьма ограниченными по времени, однако положительный пример общественного влияния на образ жизни в них прослеживается очень четко.

По мнению ЭК, для профилактики и терапии МС необходима национальная программа поддержки физического воспитания, где было бы предусмотрено создание мест для занятий спортом в шаговой доступности, спортивных зон в парках и зонах отдыха, выделение помещений для таких занятий. Весьма полезным было бы побуждать людей перемещаться преимущественно пешком или на видах транспорта, требующих физической активности. Чрезвычайно важную роль могла бы сыграть программа мероприятий по пропаганде здорового образа жизни среди пациентов диспансерных групп. Так, DPP реализует программу по снижению веса за 2 года. Учебный план DPP включает структурированные рационы питания и умеренные физические нагрузки до 200 мин/нед. За 2 года у 301 рандомизированного пациента с СД 2 типа в группе исследования было достигнуто значительное снижение массы тела, ИМТ, ОТ, уровня глюкозы, инсулинорезистентности по сравнению с контрольной группой. Так, у 46,5% пациентов основной группы отмечалось снижение массы тела на 5%, а у 21,3% – на 10% и более. За 8 лет 50,3% участников из основной группы (по сравнению с 35,7% в группе контроля) потеряли в среднем 5% массы тела, а 26,9% (в группе контроля – 17,2%) потеряли ≥10% от исходной массы тела (Look AHEAD Research Group, 2014).

Пациентоориентированная медицинская организация (Patient-Centered Medical Home, РСМН) осуществляет свою деятельность на основании таких принципов:

- комплексная помощь больным;
- уход, ориентированный на пациента;
- координация медицинской помощи;
- оказание доступных услуг;
- повышение качества и безопасности медицинской помощи.

Систематический обзор 31 исследования установил положительное влияние модели РСМН, выразившееся в уменьшении числа посещений отделения неотложной помощи взрослыми пациентами (хотя это не отразилось на частоте госпитализаций и сумме общих затрат). В другом исследовании в 36 семейных практиках РСМН за 26 мес было отмечено улучшение уровня профилактики и качества ведения хронических заболеваний. Однако данных об оценке самими пациентами вышеперечисленных показателей в исследовании нет (Maeng D. et al., 2012). Долгосрочные данные исследования также ограничены, так как большинство из этих моделей были реализованы в течение последних 5-10 лет.

Организации по уходу (Accountable Care Organizations – АСО) – еще один механизм для эффективной реализации новой модели ведения пациентов с МС. При этом если РСМН сосредоточена на первичной медицинской помощи, то в структуру АСО включены также больницы и центры специализированной помощи. Большинство АСО создано недавно (до 2 лет), их основная цель – упрощение и удешевление медицинской помощи. Тем не менее за короткий период истории данной сети организаций удалось достичь снижения затрат на посещение амбулаторий, лабораторные услуги, проведение визуализирующих исследований. Помимо сокращения расходов отмечается более низкая обращаемость пациентов АСО в центры неотложной помощи, уменьшение показателя повторной госпитализации, улучшенный контроль АД.

Несколько важных вопросов в ведении пациентов с МС остаются открытыми. Среди безотлагательных мер следует назвать разработку диагностических подходов к определению подтипа МС, методов стратификации рисков и персонализации медицинской помощи. Успех терапии, по мнению ЭК, заключается в комплексном подходе, включающем в себя модификацию образа жизни, применение медикаментов в сочетании с хирургическими методами коррекции ОЖ и других проявлений МС.

Новая модель ведения МС предполагает участие всех заинтересованных сторон – от самого пациента до национальных общественных и медицинских организаций. Своевременный и адекватный скрининг улучшит меры профилактики заболевания, а информированность медицинских работников обеспечит повышенную бдительность и комплексность подхода к терапии пациентов с МС.

Статья печатается в сокращении.

Laurence S. Sperling et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 66 (9).

Перевела с англ. Александра Меркулова

Таблиця 3. Комплексная модель терапии МС

Уровень	Общественное здоровье: лидеры групп сверстников; медицинские отделы предприятий; корпоративные организации	Система здравоохранения: врачи; медсестры; вспомогательный медицинский персонал	Промышленность: фармацевтические компании; производители медицинских товаров
Задачи	Пропаганда здорового образа жизни; создание условий для семейного скрининга; оздоровительные стратегии внутри сообщества	Оптимизация диагностики и терапии МС; разработка скрининговых программ; междисциплинарный подход к МС; учет факторов риска МС	Фокус на висцеральное ОЖ; продвижение препаратов в рамках доказательной медицины; разработка дополнительных средств для оценки ОЖ



# Тонорма®

ГОЛОВНЕ – ДОСЯГТИ  
ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ  
АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ!

- Оригінальна фіксована комбінація<sup>1</sup>
- Потужна тривала гіпотензивна дія<sup>1</sup>
- Досягнення цільового рівня АТ у 86 % пацієнтів з АГ\*<sup>1</sup>
- Гарна переносимість підтверджена<sup>1</sup>
- Всього 1 таб. на добу\*\*<sup>1</sup>



**Показання:** Артеріальна гіпертензія, у разі, коли терапія одним або двома з компонентів лікарського засобу є неефективною<sup>2</sup>

**Склад:** діючі речовини: 1 таблетка містить атенололу 100 мг, хлорталідону 25 мг, ніфедипіну 10 мг; допоміжні речовини: магнію карбонат легкий, крохмаль картопляний, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат; поліетиленгліколь, титану діоксид (Е 171), жовтий захід FCF (Е 110). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Селективні β1-адреноблокатори у комбінації з іншими гіпотензивними засобами. Код АТХ С07F В03. **Клінічні характеристики. Протипоказання.** Підвищена чутливість до атенололу, хлорталідону, ніфедипіну, до інших дигідропіридинів та β-адреноблокаторів або до інших компонентів препарату. Інфаркт міокарда та перший місяць після перенесеного інфаркту міокарда. Нестабільна стенокардія. Гостра серцева недостатність. Серцева недостатність (NYHA III-IV). Синдром слабкості синусового вузла. Синусова брадикардія (ЧСС менше 50 за 1 хв). Атріовентрикулярна блокада II та III ступеня. Синоатріальна блокада. Клінічно значущий аортальний стеноз. Артеріальна гіпотензія (систолический тиск менше 90 мм рт. ст.). **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовувати дорослим внутрішньо під час або після їди, не розжовуючи, переважно завжди в один і той же самий час. Доза препарату та тривалість лікування встановлюються лікарем індивідуально. Середня доза для дорослих становить 1-2 таблетки на добу. **Побічні реакції.** Кардіальні порушення: брадикардія, тахікардія, відчуття серцебиття, погіршення серцевої недостатності, стенокардія, припливи, набряки. Судинні порушення: похолодання кінцівок, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопальний стан, посилення проміжної кульгавості у хворих на синдром Рейно. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія, пурпура, нейтропенія, панцитопенія. Неврологічні порушення: головний біль, вертиго, мігрень, запаморочення, тремор, синкопе, парастезії/дизестезії, гіпестезії, сонливість. Психічні порушення: порушення сну, безсоння, тривожність, зміни настрою (у тому числі депресія), збудження, агресивність, галюцинації, погіршення концентрації уваги. З боку органів зору: порушення зору, зменшення секретції слізної рідини, кон'юнктивіт, сухість очей, відчуття болю в очах. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: новосі кровотечі, закладеність носа, диспное, симптоми бронхіальної обструкції. Порушення травного тракту: шлунково-кишкові розлади, запор, діарея, біль в животі, нудота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті, блювання, виразка кишечника. З боку гепатобілярної системи: гепатотоксичність, включаючи гепатит, внутрішньопечінковий холестааз. З боку сечовидільної системи: поліурія, дизурія, утруднення сечовипускання. З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: м'язові судороги, набряк суглобів, артралгія, міалгія. З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, у тому числі алергічний набряк (включаючи набряк гортані), анафілактичні/анафілактоїдні реакції, гіперемія, свербіж, токсичний епідермальний некроліз, ексфолювативний дерматит. Інші: загальна слабкість, підвищена втомлюваність, нездужання, неспецифічний біль, озноб, підвищене потовиділення, лихоманка. Термін придатності 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Упаковка.** По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 1 або по 3 контурні чарункові упаковки у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. Р.П. № UA/0516/01/01.**

<sup>1</sup> Свіщенко Є.П., «Комбінована антигіпертензивна терапія: оригінальний препарат Тонорма®», Журнал «Провізор» №8, 2005 р. <sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Тонорма®. \* У пацієнтів з 2 стадією артеріальної гіпертензії. \*\* Для пацієнтів з вираженою артеріальною гіпертензією.



Т.А. Сикорская, к.м.н., заведующая отделением функциональной диагностики Республиканской клинической больницы МЗ Украины, кафедра внутренней медицины № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Современные подходы к рациональному лечению артериальной гипертензии

**Более 110 лет прошло с момента внедрения в клиническую практику неинвазивного аускультативного метода измерения артериального давления, ставшего отправной точкой в изучении артериальной гипертензии (АГ) – одного из наиболее распространенных в мире сердечно-сосудистых заболеваний.**

По различным данным, в Европе АГ страдает около 40-50% взрослого населения, при этом эффективность лечения в популяции не превышает 30%. Согласно классификации Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (ESC/ESH) АГ диагностируют при уровне систолического и/или диастолического артериального давления (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст., определенного по результатам двух или более измерений, произведенных в медицинском учреждении.

На сегодняшний день чрезвычайно актуальной является проблема оптимизации существующих фармакологических подходов к терапии АГ с целью достижения более высокой результативности лечения. Сложность вопроса заключается в том, что при наличии огромного количества лекарственных препаратов различного механизма действия и сотен научных публикаций, подтверждающих эффективность этих медикаментов, подробных и клинически оптимизированных рекомендательных протоколов, стабильных целевых цифр АД у пациентов с АГ удается достигнуть лишь в небольшом проценте случаев. Чем же объясняется такая низкая эффективность терапии?

На самом деле причин несколько, и практически все они связаны с тем неоспоримым фактом, что большинство пациентов с АГ нуждаются в терапии двумя-тремя препаратами одновременно. Эффективность такого подхода объяснить несложно – влияние на различные звенья патогенеза обуславливает максимальный контроль над АД, он предотвращает прогрессирующие изменения со стороны органов-мишеней – особенно гипертрофированного миокарда (ишемия), головного мозга (инсульт), почек (хроническая почечная недостаточность). На практике же врачам приходится сталкиваться с серьезными препятствиями к проведению эффективной комбинированной терапии. Один из проверенных временем врачебных постулатов гласит: «Хуже всего работает тот препарат, который пациент не принимает». И действительно, низкий комплаенс (то есть низкая приверженность) к антигипертензивному лечению со стороны пациентов – это основная причина неэффективности проводимой терапии. Подобное отношение больных к назначенным им лекарственным средствам обусловлено целым рядом факторов, среди которых: отсутствие сиюминутного эффекта; необходимость длительного применения препаратов с пугающей ремаркой лечащего врача «возможно, даже пожизненно»; неадекватный контроль цифр АД в начале терапии; сложный и неудобный режим дозирования; высокая стоимость препаратов; развитие всевозможных побочных эффектов.

С целью решения этих проблем в последнее время для длительной терапии АГ все чаще используются комбинированные антигипертензивные препараты, содержащие 2 и более компонента с различными фармакологическими эффектами. Наиболее удобны официальные комбинированные препараты. Их достоинства вполне очевидны (Штрыголь С.Ю., Гайдукова Е.А., 2005):

- сочетание двух и более компонентов позволяет одновременно воздействовать на разные звенья патогенеза заболевания (например, на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем; на кальцийзависимые механизмы сокращения мускулатуры сосудов и миокарда, уменьшая вазоконстрикцию; на состояние выделительной функции почек, снижая задержку натрия и воды в организме), что повышает эффективность и надежность контроля АД;

- сочетание различных механизмов действия благоприятно сказывается на состоянии органов-мишеней, предотвращает цереброваскулярные и кардиальные осложнения;

- компоненты комбинированных препаратов применяются в умеренных дозах, что обычно обеспечивает хорошую переносимость лечения, минимальное проявление побочных эффектов и их взаимное нивелирование;

- применение комбинированных препаратов удобнее, поскольку нет необходимости оценивать совместимость компонентов, использовать одновременно 2-3 препарата; как правило, комбинированные препараты благодаря большей длительности действия принимают 1 р/сут, а это уменьшает

вероятность пропуска приема лекарства и повышает приверженность пациента к лечению, готовность соблюдать рекомендации.

Европейское общество гипертензии и Европейское общество кардиологов, а также Украинская ассоциация кардиологов приводят такие примеры рационального комбинирования антигипертензивных средств:

- тиазидный диуретик +  $\beta$ -адреноблокатор;
- тиазидный диуретик + ингибитор АПФ / антагонист рецепторов АП;
- $\beta$ -адреноблокатор + дигидропиридиновый антагонист кальция;
- антагонист кальция + ингибитор АПФ / антагонист рецепторов АП;
- $\beta$ -адреноблокатор +  $\alpha$ -адреноблокатор;
- антагонист кальция + диуретик;
- другие комбинации, в том числе препараты центрального действия.

Европейское общество гипертензии утверждает: в случае неэффективности монотерапии не нужно увеличивать дозу до максимальной, так как при этом повышается вероятность побочных эффектов. Лучше использовать комбинацию двух или трех лекарственных препаратов (Свищенко Е.П., 2005). Работая с последними европейскими протоколами и активно внедряя в работу мировой опыт, украинские специалисты ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины совместно с «Фармацевтической фирмой «Дарница» разработали оригинальный комбинированный препарат – Тонорма®. В его состав входят 3 компонента – ателолол (100 мг), нифедипин (10 мг), хлорталидон (25 мг).

**Ателолол** – кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор, обеспечивающий основной антигипертензивный эффект препарата. Блокирует преимущественно  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, снижает стимулирующее влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы и катехоламинов на сердечно-сосудистую систему. Препарат уменьшает частоту сердечных сокращений как в покое, так и при физических нагрузках, тормозит процессы сокращения и возбуждения в миокарде, снижает ударный и минутный объем сердца, замедляет атриовентрикулярную проводимость. Антиангинальное действие ателолола обусловлено его способностью снижать потребность миокарда в кислороде. Препарат хорошо переносится пациентами, крайне редко провоцируя бронхоспазм за счет кардиоселективного действия.

Ателолол снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертензией, что доказано в крупных многоцентровых исследованиях (INVEST, UKPDS, ASCOT-BPLA).

**Нифедипин** является широко применяемым блокатором кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. На сегодняшний день антагонисты медленных кальциевых каналов, наряду с ингибиторами АПФ, являются наиболее часто используемыми средствами в терапии АГ. Их достоинства – выраженная гипотензивная активность, мощное вазодилатирующее, в том числе коронароактивное, действие, наличие бронходилатирующего эффекта, противоритмические свойства и уникальное для гипотензивных средств гиполипидемическое действие (Теплова Н.В., 2004). Нифедипин тормозит ток ионов кальция через мембрану кардиомиоцитов и гладких мышц сосудов, что приводит к уменьшению накопления кальция внутри клеток. Это вызывает расширение коронарных артерий, периферических кровеносных сосудов, что обуславливает уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), следовательно, уменьшается нагрузка на сердце, повышается его снабжение кислородом. Препарат снижает потребность миокарда в кислороде путем уменьшения ОПСС и постнагрузки. Торможение поступления и накопления ионов кальция в кардиомиоцитах предотвращает истощение энергетических резервов миокарда и обеспечивает защитное действие на сердечную мышцу. Высвобождение нифедипина из таблеток, как правило, происходит очень медленно. Эффект препарата сохраняется в течение 24 ч, поэтому достаточно однократного применения в сутки.

**Хлорталидон** является представителем класса диуретиков, наравне с широко известными индапамидом и гидрохлортиазидом. Хотя в Украине хлорталидон назначается несколько реже своих вышеуказанных «конкурентов», в отношении его использования накоплена огромная доказательная база; именно хлорталидон и (в меньшей степени) индапамид обеспечили диуретикам важное место среди основных классов антигипертензивных препаратов (Остроумова О.Д., Фомина В.М., 2015). Для хлорталидона характерны 2 основных фармакологических эффекта: гипотензивный и диуретический. Препарат угнетает реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных и, частично, проксимальных канальцах, способствует выведению ионов калия, магния и воды, задерживает кальций. Уменьшая содержание натрия в сосудистой стенке, хлорталидон снижает ее чувствительность к сосудосуживающим влияниям. Также препарат уменьшает объем внеклеточной жидкости и плазмы крови, минутный объем сердца, задерживает выведение мочевой кислоты, ионов кальция.

По итогам исследования ALLHAT (2002, США), ни один из сравниваемых с хлорталидоном диуретиков не продемонстрировал преимуществ по тем или иным параметрам. На основании результатов данного исследования авторы рекомендуют хлорталидон в качестве базовой антигипертензивной терапии. Исследование SHEP (2011) показало, что лечение пациентов с изолированной систолической гипертензией хлорталидоном в течение 4,5 лет обеспечивает достоверно большую продолжительность жизни при периоде наблюдения длительностью 22 года. Согласно данным интервенционного испытания MRFIT (2011), хлорталидон по сравнению с гидрохлортиазидом снижает относительный риск сердечно-сосудистых событий на 21%, уменьшая в большей степени, чем референтный препарат, частоту сердечно-сосудистых событий у мужчин с высоким риском развития таковых.

Препарат Тонорма® также имеет собственную доказательную базу. Так, в 2003 г. на базе отдела гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины было проведено открытое клиническое исследование эффективности и переносимости препарата Тонорма® у пациентов с гипертонической болезнью (Свищенко Е.П.). В исследовании приняли участие 50 больных с АГ II стадии, принимавших данное лекарственное средство по 1 таблетке 1 р/сут. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата – в 86% случаев было достигнуто снижение АД до целевого уровня. Также в рамках испытания была доказана хорошая переносимость препарата Тонорма®, лишь у 8% пациентов возникли побочные эффекты, не требующие отмены терапии. В исследовании И.М. Фуштей и соавт. (2007) были подтверждены эффективность и безопасность применения препарата Тонорма® в терапии АГ II-III степени, а также его положительное влияние на системную и интракардиальную гемодинамику. В исследовании приняли участие 32 пациента с длительностью заболевания  $12,15 \pm 1,98$  года. Динамическое наблюдение за больными показало, что в процессе лечения отмечалась положительная динамика клинических проявлений. Улучшилось субъективное состояние больных – уменьшились головные боли, головокружение, ни у одного пациента не было зафиксировано гипертонических кризов и нарушения сердечного ритма. Достоверно снизилась частота таких симптомов, как боли в области сердца, перебои в его работе, сердцебиение, фотопсии, уменьшилась общая утомляемость, улучшился сон.

**Таким образом, украинский комбинированный препарат Тонорма® обеспечивает высокую эффективность терапии АГ за счет синергии трех классов антигипертензивных препаратов. Он отличается хорошей переносимостью за счет влияния на контррегуляторные механизмы развития АГ, отличным качеством при доступной цене, а также ассоциируется с высоким уровнем комплаенса за счет удобства применения (однократный прием).**

**Как видим, современные подходы к терапии больных с АГ вполне позволяют достичь у большинства пациентов целевого уровня АД, обеспечивающего снижение риска сердечно-сосудистых катастроф. Секрет успеха заключается в назначении эффективной антигипертензивной терапии – доступной, понятной и удобной пациенту.**



### Обнаружен новый ген, ответственный за возникновение хронического зуда

По оценкам экспертов, 10-20% населения планеты страдают от хронического зуда, который, помимо кожных заболеваний, может возникнуть при почечной недостаточности, некоторых видах рака и циррозе. В эксперименте на мышах исследователи обнаружили новый ген, участвующий в возникновении зуда. Ученые считают, что их находка позволит отыскать новую точку приложения лекарственной терапии хронических заболеваний, сопровождающихся зудом, например экземы, поражающей до 10% глобальной популяции. Проявления этой патологии (сочащиеся везикулы, интенсивный зуд, сухость и покраснение) оказывают значительное негативное влияние на качество жизни больных. Экзема неизлечима, а многие процедуры, разработанные для облегчения патологической симптоматики, недостаточно эффективны.

Исследователи установили роль серотонинового рецептора, кодируемого геном HTR7, в клинике экземы. Группа специалистов из Калифорнийского университета (США) надеется, что их работа станет фундаментом для разработки новых результативных методов лечения экземы и других хронических заболеваний, сопровождающихся зудом.

Ученые заметили, что у мышей (специально разведенных для моделирования экземы) с минимальной экспрессией гена HTR7 было меньше расчесов и повреждений кожи по сравнению с таковыми у грызунов с выраженной экспрессией HTR7. Исследователи провели серию экспериментов и подтвердили, что HTR7 принимает непосредственное участие в возникновении хронического зуда.

Авторы работы также отметили, что зуд и расчесы могут быть одними из побочных эффектов приема антидепрессантов. Для воспроизведения указанных нежелательных реакций лабораторным животным давали сертралин. Мыши со сниженной экспрессией HTR7 на фоне такого лечения не царапали себя. Ученые считают, что это открытие будет справедливо и по отношению к людям, принимающим антидепрессанты.

[www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com)

### Новое исследование предполагает использование витамина D у детей с ожогами в критическом состоянии

Витамин D синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей в коже и поступает в организм человека с пищей. Дефицит витамина D играет основную роль в развитии рахита у детей, может привести к увеличению заболеваемости раком, возникновению остеопороза. В последнее время опубликованы результаты исследований, связывающих недостаток витамина D с ослаблением иммунитета, повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Дефицит витамина D – общая проблема пациентов с тяжелыми ожогами, однако фактические данные о методах восполнения витамина D у таких больных отсутствуют.

В новом клиническом испытании, проведенном учеными из детского госпиталя Цинциннати (США), показано влияние концентраций D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> на состояние здоровья детей с ожогами. В двойном слепом рандомизированном исследовании принимали участие 150 пациентов (от младенческого до подросткового возраста) с ожогами тяжелой степени. Все они получали стандартную терапию поливитаминами, дополнительно к этому ежедневно вводились витамины D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> или плацебо.

Уровень витамина D в крови определяли 4 раза: в начале и в середине госпитализации, в момент выписки и через год после ожога. Исследователи установили, что показатели концентрации за все время госпитализации были положительными, однако при выписке уровень витамина D снизился у ≥10% пациентов. Через год ситуация ухудшилась. Недостаточный уровень витамина D обнаружили у 75% пациентов, принимавших плацебо, у 56% получавших витамин D<sub>2</sub> и у 25% – D<sub>3</sub>.

Ученые считают, что лечение детей, получивших обширные ожоги, препаратами витамина D следует продолжать и после завершения острой стадии заболевания, поскольку это устранит дефицит витамина в организме и снизит риск связанных с ним осложнений.

[www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com)

### Введение клеток донорского костного мозга помогает детям с наследственной пузырчаткой

В Journal of Investigative Dermatology опубликованы многообещающие результаты тестирования новой терапии, представляющей собой инъекционное введение большим донорских стволовых клеток. В соответствии с выдвинутой гипотезой данный подход должен был облегчить боль и уменьшить тяжесть состояния при редких заболеваниях кожи, эффективного лечения которых в настоящее время не существует.

Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз (РДБЭ) – редкое неизлечимое генетическое заболевание, при котором даже незначительные повреждения кожи чрезмерно болезненны, приводят к образованию массивных волдырей и плохо заживающих ран. Помимо этого у таких больных часто образуются рубцы и контрактуры.

В Великобритании проживает около 1000 пациентов с РДБЭ. Клиническое испытание проводили ученые Королевского колледжа в г. Лондоне в сотрудничестве с Great Ormond Street Hospital. В эксперименте участвовали 10 детей с РДБЭ. В течение первых 6 мес эксперимента участникам были выполнены 3 инъекции мезенхимальных стромальных клеток (МСК), выращенных из костного мозга неродственных доноров. В предыдущих исследованиях ученые определили, что МСК направляются к поврежденным тканям и способствуют заживлению ран.

Состояние детей контролировали в течение года после инъекций МСК. За все время у пациентов, получавших терапию, не выявлено серьезных побочных эффектов. Доктор Габриэлла Петроф, исследователь из Института дерматологии святого Иоанна при Королевском колледже г. Лондона (Великобритания), сообщила о том, что состояние всех 10 пациентов улучшилось, кожа меньше воспалялась. У многих детей исчезли болевой синдром и зуд, количество волдырей стало меньше, а раны лучше заживали. Кроме того, отмечен ряд других преимуществ: дети лучше спали, стали более энергичными и жизнерадостными, родители могли вернуться к трудовой деятельности на неполный рабочий день, так как уход за ребенком требовал меньше времени, семья даже была в состоянии спланировать свой первый совместный отпуск.

Исследователи считают, что в целом результаты работы являются перспективными. Тем не менее необходим дальнейший поиск, чтобы лучше понять механизмы, участвующие в регуляции иммунных процессов; узнать, вызывают ли стволовые клетки продукцию цитокинов или различных факторов роста; подтвердить эффективность лечения и установить оптимальную дозу МСК для введения пациентам с РДБЭ.

По мнению профессора Джона Мак-Грата из Института дерматологии святого Иоанна, результаты введения МСК действительно впечатляют. В то же время необходимо отметить, что эффект препарата ограничен во времени (длится примерно полгода). В связи с этим в ближайшее время ученые планируют начать новые клинические испытания комбинированной схемы, включающей сочетание клеточной и генной терапии.

[www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com)

### Трансплантация органов влияет на возникновение и развитие меланомы

Согласно результатам нового исследования, риск развития меланомы и показатели смертности от этого заболевания гораздо выше у пациентов, перенесших операцию по пересадке органов. Автор работы, Х.А. Роббинс из Университета Джона Хопкинса (США), предполагает, что это связано с приемом иммуносупрессивных препаратов, предотвращающих отторжение трансплантатов. Для подтверждения своей теории ученые проанализировали данные 139 991 реципиента органов в США за период 1987-2010 гг. Исследователи выявили 519 случаев меланомы и оценили факторы риска, сравнив результаты с таковыми в общей популяции. Анализ показал, что у пациентов, перенесших пересадку органов, меланома возникает в 2 раза чаще, в основном в течение первых 4 лет после операции; смертность среди реципиентов с меланомой независимо от стадии болезни достигает 27% по сравнению с 12% в группе лиц без трансплантации в анамнезе. На ранней стадии болезнь обнаруживали у пациентов, получавших иммуносупрессивный препарат азатиоприн, который делает кожу более восприимчивой к ультрафиолетовому излучению. В основном меланома диагностировалась на II-III стадии, что, как полагают ученые, связано с использованием иммуносупрессоров; помимо этого существуют наблюдения о более агрессивном течении болезни на фоне данной терапии.

Х.А. Роббинс считает, что скрининг больных перед операцией, а также тщательный мониторинг после трансплантации, особенно в течение первых 4 лет, позволят раньше выявить рак и предотвратить развитие метастазов. Кроме того, специалисты считают, что пациентам данного профиля следует избегать инсоляции и использовать солнцезащитный крем.

[www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com)

### Топические препараты в лечении Т-клеточной лимфомы кожи

Новое исследование, результаты которого были опубликованы в журнале Blood, впервые подтвердило, что использование топического геля может привести к полной ремиссии Т-клеточной лимфомы кожи (ТКЛК) на ранних стадиях.

В США на ТКЛК приходится около 5-10% всех лимфом. Болезнь поражает преимущественно мужчин в возрасте ≥50 лет. ТКЛК первично возникает в верхнем слое дермы и эпидермисе в результате бесконтрольной пролиферации Т-лимфоцитов, формирующих опухоль. Патологическая симптоматика проявляется в основном в виде сухости, покраснения кожи и сильного зуда. У 10% пациентов заболевание прогрессирует и приводит к тяжелым осложнениям.

До начала эксперимента профессор Р. Кларк из Гарвардской медицинской школы (США) считал, что единственным выбором для больных, которым не помогли стандартные методы лечения, остается трансплантация костного мозга. В исследовании I фазы участвовали 12 пациентов с ТКЛК на ранней стадии, которые в среднем полгода лечились по стандартному протоколу. Участники должны были обрабатывать конкретные пораженные участки кожи 0,03% или 0,06% гелем резиквимод, модулирующим иммунный ответ. После 16 нед экспериментального лечения ученые обнаружили, что использование резиквимода привело к значительному улучшению у 75% пациентов, у 30% наблюдаемых опухоль в месте нанесения препарата полностью исчезла. Важно, что 92% участников заметили улучшения как минимум на 50% пораженных участков, на которые резиквимод не наносился.

Авторы исследования полагают, что ответ организма на лечение иммуномодулирующим гелем гораздо лучше, чем на большинство мощных топических стероидов и местную химиотерапию. Резиквимод хорошо переносится, а его влияние на иммунную систему способствует разрешению даже необработанных поражений.

Препарат может стать эффективным средством для лечения ранних стадий ТКЛК. Ученые также считают, что его можно будет использовать в сочетании с другими методами терапии для положительного эффекта на более поздних стадиях заболевания. Для окончательного подтверждения безопасности и эффективности препарата необходимы дальнейшие исследования.

[www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com)

Подготовила Дарья Коваленко



# Дерматит рук: дифференциальный диагноз, возможности диагностики и терапии

**Дерматит рук (ДР) является полиэтиологическим заболеванием, в развитии которого играют роль как наследственные, так и экологические факторы. Несмотря на относительно небольшую площадь поражений (максимум 4% поверхности тела в соответствии с «правилом девяток»), данное заболевание имеет большое экономическое и социально-медицинское значение. Так, в структуре профессиональных кожных заболеваний ДР занимает лидирующую позицию. Цели данной статьи – суммирование современных знаний о причинах этого генетически и морфологически гетерогенного заболевания, дифференциальной диагностике, а также предоставление практической информации о выявлении и лечении ДР.**

## Распространенность

ДР является достаточно часто встречающимся заболеванием. Основываясь на данных 36 исследований (1964-2007), средняя распространенность его в общей популяции составляет 4%. Анализ 7 современных исследований определил среднюю заболеваемость на уровне 5,5 случаев / 1000 человеко-лет – 9,6 у женщин и 4,0 у мужчин (Thyssen J.P. et al., 2010). Согласно данным популяционного исследования, проведенного в г. Гейдельберге (Германия) в случайной выборке (n=2500), распространенность заболевания достигает 3,4% (Berg S., 2005).

## Факторы риска

### Атопический дерматит, пол, возраст, контактная аллергия и работа во влажной среде

В многочисленных исследованиях изучали частоту и факторы риска возникновения ДР. Так, более высокая частота заболеваемости ассоциируется с женским полом, наличием контактной аллергии, атопического дерматита и работой во влажной среде. Атопический дерматит был идентифицирован как наиболее важный фактор риска возникновения ДР, при этом для некоторых профессиональных групп ключевой является работа во влажной среде. Наиболее важные причины длительного течения ДР – значительная выраженность заболевания, аллергическое или атопическое происхождение, детский возраст, а также дебют в возрасте до 20 лет (Thyssen J.P. et al., 2010).

## Генетические факторы

Помимо атопического дерматита, описаны и другие генетические факторы риска развития ДР. Различные формы заболевания на сегодня связывают с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP), делециями и мутациями на различных сайтах генов. Чаще всего атопический дерматит ассоциируется с мутациями гена филаггрина, обуславливающими полную или частичную утрату его функции. Филаггрин играет ключевую роль в терминальной дифференцировке кератиноцитов, способствует увеличению механической прочности кожного барьера и является отправной точкой для продукции натурального увлажняющего фактора. В то время как гомозиготные или сложные гетерозиготные мутации с полной потерей функции филаггрина были определены в качестве основной причины ихтиоза, у гетерозиготных носителей мутации обнаруживаются структурные изменения кожи различной степени выраженности (например, уменьшение плотности, нарушение организации, функциональные изменения, повышение pH, снижение гидратации рогового слоя). Из-за упрощения проникновения аллергена через поврежденный кожный барьер носители мутации филаггрина имеют повышенный риск развития атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита и пищевой аллергии. Частое развитие

реакций гиперчувствительности IV типа в ответ на воздействие никеля и ранние клинические проявления аллергии на никель у лиц с мутацией гена филаггрина объясняются сниженным количеством остатков гистидина (основного метаболита филаггрина), формирующих хелатную связь с никелем, что обуславливает быстрое проникновения ионов никеля сквозь кожный барьер. В целом мутации гена филаггрина связывают с ранним началом и устойчивостью дерматита к терапии, неблагоприятным течением заболевания и значительно более частой необходимостью прекращения профессиональной деятельности (Landeck L. et al., 2012; Thyssen J.P., 2012; Kaas J. et al., 2012). Мутации гена TNF повышают риск развития ДР за счет усиленного высвобождения провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли – поврежденными и стимулированными интерлейкином-1 кератиноцитами и макрофагами кожи (Landeck L. et al., 2012). Изменения структуры генов позднего ороговения (LCE3B и LCE3C) приводят к дисфункции эпидермального барьера, защищающего от потери воды и проникновения экзогенных факторов, что создает предпосылки к возникновению атопического дерматита и ДР (Molin S. et al., 2011). Мутации гена SPINK5 сопряжены с нарушением процесса дифференцировки кератиноцитов за счет отсутствия ингибирующего воздействия на экзогенные сериновые протеазы типа Kazal-5, что связывают с развитием неатопического ДР (Lan C.C. et al., 2011).

Исследования с участием близнецов показали, что причинами развития ДР в 41% случаев могут быть генетические факторы, в 59% – влияние окружающей среды. В целом в популяции 31% случаев заболевания определяются генетическими факторами и 69% – факторами окружающей среды, что подчеркивает важность превентивных производственных и экологических мероприятий (Lerbaek A. et al., 2007).

## Никель

Хотя связь никеля с развитием атопического дерматита и ДР является доказанной, в последние годы значению этого иона в возникновении кожных заболеваний приписывается меньшая роль. Это связано с регуляторной политикой, ограничивающей включение никеля в состав ювелирных украшений.

## Табакокурение

На сегодня связь табакокурения и ДР считается спорным вопросом, однако в датском исследовании с участием 7931 пациента в возрасте от 18 до 69 лет отмечалась более высокая распространенность ДР среди курильщиков (как нынешних, так и бывших) по сравнению с таковой в группе ранее не куривших участников (Thyssen J.P. et al., 2010). В систематическом обзоре публикаций за 1980-2013 гг. и метаанализе не удалось показать существенную связь между курением и заболеванием. Учитывая

разнородность исследований, авторы все же сделали вывод о невозможности исключения курения из перечня факторов риска развития ДР (Lukács J. et al., 2015).

В другом недавнем обзоре 20 опубликованных статей по корреляции между табакокурением и ДР 3 из 7 статей и 4 из 8 эпидемиологических исследований свидетельствуют о значительной степени ассоциации между курением и распространенностью заболевания; 2 из 5 испытаний продемонстрировали положительную связь между курением и клинической степенью заболевания, в то время как ни в одной из работ не отмечено защитного влияния курения (Sorensen J.A. et al., 2015). Таким образом, влияние табакокурения на развитие и течение ДР не может быть окончательно оценено в настоящее время. Тем не менее попытка отказа от этой вредной привычки с целью клинического наблюдения течения ДР может быть весьма полезной. Связь ДР с употреблением алкоголя в исследованиях не прослеживается (Thyssen J.P. et al., 2010).

## Рискассоциированные профессии и вещества

### Рискассоциированные роды деятельности

В исследовании с участием пациентов с ДР в 10 европейских медицинских центрах у 52% выявлена положительная корреляция с родом деятельности. Профессиями, связанными с высоким риском ( $\geq 7$  новых случаев заболевания на 10 тыс. рабочих в год) приобретения профессионального дерматоза (из которых ДР составляет более 90% случаев), названы парикмахер, пекарь, флорист, кондитер, плиточник, сварщик, паяльщик, зубной техник, механик, металлист, работник здравоохранения. Перечень специальностей высокого риска (3-7 новых случаев заболевания на 10 тыс. рабочих в год) включает в себя поваров, маляров, работников лакокрасочной промышленности, сферы общественного питания, механиков, монтажников, строителей и бетонщиков, лиц, занимающихся обработкой кожи и меха, домработниц, а также технический персонал (Dickel H. et al., 2001).

## Рискассоциированные вещества

Согласно принятому в Германии нормативу «TRGS401. Опасность при контакте с кожей: определение, оценка, меры», вещества или смеси веществ, обладающие агрессивным раздражающим или сенсибилизирующим эффектом, должны быть маркированы буквой R. Дополнительно описаны особые условия работы и вещества, контакт с которыми не оказывает прямого повреждающего воздействия на кожу, однако при длительном влиянии способен провоцировать развитие дерматита. К этой категории относятся работы, связанные с сильным загрязнением или механическим напряжением, приводящим к микротравмам кожи; контакт с такими веществами, как растворители, дезинфицирующие, смазочно-охлаждающие и моющие жидкости;

длительное воздействие мягких кислот и щелочей, а также воды.

## Работа во влажной среде

Такие виды работ являются доказанным фактором развития ДР, поскольку предусматривают:

- регулярное нахождение рук во влажной среде  $\geq 2$  ч/день;
- необходимость частого или особо тщательного мытья рук;
- ношение защитных перчаток с окклюзионным эффектом.

## ДР как профессиональное заболевание

ДР составляет около  $1/3$  всех случаев профессиональной патологии. В 2013 г. из общего числа (71 579) уведомлений о профессиональных заболеваниях в Германии 24 033 относились к дерматозам. Профессиональная связь была подтверждена в 36 202 случаях, из которых 20 643 классифицированы как кожные заболевания (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung Spitzenverband, 2013).

## Экономическая составляющая ДР

Согласно данным за 2010 г., 70% пациентов с ДР обращаются за медицинской помощью. Более 20% из них теряют трудоспособность более чем на 7 дней, 10% вынуждены менять работу. Ежегодные затраты на 1 случай лечения хронического ДР оцениваются в 9000 евро, 30% из которых составляет стоимость медицинской помощи (прямые затраты), а 70% – косвенные расходы (потеря производительности). Кроме того, у большинства пациентов, перенесших ДР, возникают негативные психосоциальные последствия (нарушения сна, перепады настроения, дискомфорт при повседневной деятельности) и снижение качества жизни (Diepgen T. et al., 2013).

## Этиология

У некоторых пациентов с ДР обнаруживают только одну причину заболевания, но в большинстве случаев данное заболевание является многофакторным (33 vs 66%).

### Основные причины развития ДР:

- генетические факторы;
- раздражающее воздействие на кожу (работа во влажной среде, контакт с химическими веществами, окклюзионные эффекты перчаток, механическое напряжение);
- контактные аллергены (профессиональные или экологические);
- контакт с белком (особенно в пищевой промышленности);
- идиопатический вариант (например, идиопатический гиперкератоз).

## Дифференциальный диагноз

При установлении диагноза ДР необходимо выполнять общий осмотр. При этом важно помнить, что наличие псориаза не исключает развития ДР.

### Заболевания, с которыми следует дифференцировать ДР:

- микозы (отрубевидный лишай рук);
- псориаз, в т. ч. ограниченный;
- красный плоский лишай;
- индуцированный химиотерапией ладонно-подошвенный синдром;
- чесотка;
- туберкулез кожи;
- поздняя кожная порфирия;

Продолжение на стр. 52.



# Дерматит рук: дифференциальный диагноз, возможности диагностики и терапии

Продолжение. Начало на стр. 51.

- буллезный пемфигоид;
- паранеопластический акрокератоз;
- злокачественный черный акантоз (тип Acanthosis nigricans);
- наследственные ладонно-подошвенные кератозы.

## Диагностика

Диагностика ДР предусматривает детальное изучение анамнеза, включающее:

- оценку существующих профессиональных и экологических воздействий;
- изучение личного и семейного анамнеза в отношении аллергических и кожных заболеваний (особенно атопических болезней и псориаза);
- уточнение продолжительности и временных характеристик дерматита (в частности, с учетом периодов работы и отдыха);
- оценку сопутствующей патологии и используемых препаратов;
- определение статуса курения.

Для оценки риска работы во влажной среде необходимо получить информацию о продолжительности прямого контакта кожи с водой (>2 ч/день?), ношении водонепроницаемых перчаток (>2 ч/день?), частоте и интенсивности мытья рук (>10 р/день?; применение абразивных веществ с этой целью?), использовании защитных перчаток в работе.

Обследование включает в себя общий осмотр поверхности тела, в т. ч. стоп.

## Патч-тестирование с коммерческой серий и материалами пациента

Контакт с аллергенами — причина не менее половины случаев дерматитов, поэтому выполнение патч-тестов является необходимым при длительности заболевания более 3 мес. Метод основан на реакции гиперчувствительности IV типа, в качестве стандартной коммерческой серии контактных аллергенов используются предполагаемые провоцирующие агенты: резиновые смеси, эпоксицидные смолы, производные меркаптобензотиазола и др.

Использование стандартных аллергенов для патч-тестирования считается недостаточным, так как не позволяет выявить взаимосвязь заболевания и профессиональных факторов. В ряде случаев чрезвычайно информативно изучение смесей аллергенов с рабочего места пациента. Важную роль в патч-тестировании играет концентрация аллергена в смеси. Так, она не должна превышать рекомендуемую концентрацию, однако и высокое разведение может стать причиной ложноотрицательного результата.

## Патч- и прик-тестирование с белоксодержащими материалами

Для диагностики контактного дерматита белкового генеза используется прик- и патч-тестирование, также необходимым является определение уровня IgE в сыворотке крови. Зачастую результаты патч-теста оказываются отрицательными, это объясняется тем, что реакция гиперчувствительности возникает только при проникновении аллергена сквозь кожный барьер, что возможно при нарушении его целостности (мацерации, микротравмах кожи рук). В такой ситуации для установления диагноза профессионального контактного дерматита необходимо провести прик-тест с целью индуцирования реакции немедленного типа, определить уровень IgE в сыворотке крови, обнаружить в анамнезе указания на взаимодействие с данным

аллергеном. Ввиду очевидной сложности стандартизация и оптимизация методов диагностики контактного дерматита белкового генеза являются предметом текущих исследований.

## Исследования содержания никеля и кобальта

Информационная сеть дерматологических отделений сообщает, что никель обусловил развитие 0,7% случаев ДР в период 2009-2013 гг. (Kicking-Lorsch A. et al., 2015). В датском исследовании показано, что из 200 исследованных рабочих инструментов около 5% содержат никель (Thyssen J.P. et al., 2011), однако данная статистика не применима к Германии. Так, в недавней работе, в рамках которой изучали 600 различных инструментов, установлено наличие никеля в 32,5% из них. Причем в 22,9% случаев никель содержался в области ручки либо во всех частях инструмента, в то время как функциональная часть, имеющая минимальный контакт с руками рабочих, содержала данный элемент только в 9,7% (Kicking-Lorsch A. et al., 2015). Эти результаты созвучны с данными шведского исследования, в котором никель обнаружили в 27% из 565 исследованных инструментов (Lidén C. et al., 1998). Известно, что большинство замочных ключей содержат никель. При этом его концентрация в рабочих инструментах и замочных ключах не подпадает под регуляторную директиву Европейского союза (документ REACH).

У пациентов с ДР и подозрением на сенсибилизацию никелем следует проводить тестирование с диметилглиоксимом. Такие тест-наборы, а также стандартные реакции для выявления кобальта (с 1-нитро-2-нафтол-3,6-дисульфокислотой динатриевой соли) выпускаются с указанием цветной реакции, коммерчески доступны и просты в использовании (Hamann D. et al., 2013).

## Лечение

### Устранение контакта с причинным фактором

Лечение ДР должно начинаться с выявления и устранения триггерного фактора. Особое внимание следует уделять защитным мерам на производстве, замене рабочих инструментов на аналогичные, но не содержащие сенсибилизирующие компоненты, оптимизации влажности, температуры и других условий труда. Важно отметить, что «защитные перчатки» — это не обобщенное понятие. Для каждого химического вещества существуют показатели проницаемости через те или иные протекторные материалы. Начиная работу

с химикатами, необходимо сначала изучить данные упаковки по требованиям к материалу и толщине защитных перчаток. Например, смотровые медицинские перчатки не предохраняют от попадания дезинфицирующих растворов, что необходимо учитывать, рекомендуя пациенту меры производственной защиты (Liskowsky J. et al., 2011).

В случаях доказанной провоцирующей роли конкретных производственных условий в развитии ДР в качестве профессионального заболевания дерматологический отчет должен быть направлен в страховую компанию с целью инициации проведения профилактических мероприятий. Доказано, что средства вторичной (производственные меры, амбулаторные семинары) и третичной (модификация диагностики и лечения) индивидуальной профилактики позволяют достигать ремиссии, улучшать качество жизни и сохранять рабочие места за сотрудниками (Skudlik C., Weisshaar E., 2015).

### Топическое лечение

Терапия ДР базируется на оценке степени тяжести заболевания (табл.).

При необходимости топической терапии кортикостероидами в качестве стартовых средств рекомендуются препараты II класса, у которых соотношение польза/риск является наиболее оптимальным. Однако следует помнить, что лечение сильными стероидами коротким курсом предпочтительнее длительных схем использования более слабых препаратов (Diepgen P. et al., 2009). Существуют данные о благоприятном влиянии на длительность безрецидивного периода использования крема для рук на основе мометазона фууроата (воскресенье — вторник — четверг). Похожие данные накоплены и относительно положительного влияния топических препаратов циклоспорина, флутиказона пропионата и метилпреднизолона с частотой 2-4 раза в неделю (Veien N.K. et al., 1999; Schmitt J. et al., 2011).

При необходимости используются ингибиторы кальциневрина и другие вещества: антисептики (клоксинол, хлоргексидин, триклозан, полигексанид, сульфадиазин серебра) в случае суперинфекции; вяжущие и дубильные вещества при везикулярных поражениях; кератолитические и антипролиферативные вещества (в т. ч. салициловая кислота, мочевины, дитранол) в случае гиперкератоза, а также каменноугольные смолы, например полидоканол и ихтамол, в качестве противозудных и противовоспалительных средств. Кроме перечисленных эффектов, ихтамол, как недавно было обнаружено, увеличивает экспрессию филаггрина (van den Bogaard E. et al., 2013).

Ионофорез водопроводной воды показан при везикулярном ДР в сочетании с гипергидрозом (Stegé H., 2008).

### Ультрафиолетовая терапия

В случае хронического и рецидивирующего течения при отсутствии противопоказаний целесообразно использовать ультрафиолетовую терапию (UVB, крем или ванна PUVA).

По данным большинства исследований, ванны PUVA превосходят по эффективности широкополосную UVB-терапию (Stegé H., 2008).

### Системная терапия

Системное лечение ДР оправдано в случае неэффективности базисной и топической терапии, о которой свидетельствует отсутствие положительной динамики в соответствии с одной из принятых шкал (Clinical Photo Guide — использование фото с целью 4-балльной оценки динамики процесса; Onabruck Hand Dermatitis Severity Index — детальная 18-балльная оценка 6 морфологических критериев: эритема, размер, папула, глубина, трещины, везикулы; Occupational Contact Dermatitis Disease Severity Index — 10-балльная оценка эффективности проводимых мероприятий и т. д.). «Застывший» на протяжении нескольких недель показатель, отражающий активность процесса, является показателем к дополнению терапевтических схем системной терапией. Алитретиноин с 2008 г. лицензирован в Европе для лечения дерматитов, устойчивых к терапии кортикостероидами. Максимальный эффект достигается у пациентов с явлениями гиперкератоза. Механизм действия препарата заключается в стимуляции дифференциации, пролиферации и миграции Т- и В-лимфоцитов (Schindler M., 2014). Однако, несмотря на преимущества препарата, не следует забывать о его тератогенности. Так, женщинам фертильного возраста в период приема препарата и в течение 30 дней до и после лечения необходимо применять повышенные меры контрацепции с целью исключения возможной беременности.

Лечение системными кортикостероидами должно проводиться исключительно при неэффективности топической терапии и только короткими курсами.

### Заключение

Оценивая динамику терапии ДР, врачам следует помнить, что при использовании анкет и субъективных шкал пациенты склонны оценивать свое состояние необъективно, характеризуя его как более тяжелое. Поэтому рекомендуется трактовать результаты, в большей мере ориентируясь на клиническую картину. Иными словами, морфологическая тяжесть заболевания должна влиять на концепцию лечения в большей степени, чем его длительность и влияние на качество жизни пациента. Стандартизированная оценка степени тяжести позволяет осуществлять мониторинг динамики и эффективности терапии не только в клинических исследованиях, но и в реальной практике (Agner T. et al., 2013).

Тем не менее недавнее исследование показало, что не удается достичь полной удовлетворенности пациентов лечением только лишь при улучшении кожных проявлений заболевания. Поэтому, помимо клинических проявлений, врач также должен учитывать степень комплаенса, проявлять сопереживание и не забывать о стрессе, индуцированном болезнью, в высокой степени влияющем на качество жизни пациентов (Herschel S. et al., 2013).

Mahler V. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2016 Jan; 14, Issue 1.

Подготовила Александра Меркулова

Базисная терапия (сухая кожа рук)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Устранение причинных факторов;</li> <li>➢ использование защитных средств;</li> <li>➢ гидратация кожи</li> </ul>
Уровень 1 (легкая степень)	<p>В дополнение к базисной терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ применение топических кортикостероидов (класс I и II);</li> <li>➢ применение ингибиторов кальциневрина (утверждено только для атопического ДР);</li> <li>➢ противозудные средства;</li> <li>➢ антисептики;</li> <li>➢ ионофорез</li> </ul>
Уровень 2 (умеренная и тяжелая степень)	<p>В дополнение к мерам уровня 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ топические кортикостероиды (класс III и IV);</li> <li>➢ ультрафиолетовая терапия;</li> <li>➢ системное применение алитретиноина</li> </ul>
Уровень 3 (хронический, рецидивирующий и персистирующий ДР)	<p>В дополнение к уровням 1 и 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ алитретиноин;</li> <li>➢ циклоспорин (только при атопическом ДР);</li> <li>➢ системные кортикостероиды (кратковременно);</li> <li>➢ при неэффективности или наличии противопоказаний (только при неэффективности или наличии противопоказаний к средствам, используемым на уровнях 1 и 2)</li> </ul>



Б. Шишковская, С. Лепецкая-Клусек, К. Козлович, И. Язницкая, Д. Красовская, Люблинский медицинский университет, Польша

# Значимость некоторых нутриентов для здоровья кожи

**На сегодня доказано непосредственное влияние питания на общее самочувствие, здоровье и состояние кожи. Сбалансированная диета должна состоять из традиционных продуктов, быть разнообразной и включать овощи, фрукты, продукты из цельного зерна, бобовые, молочнокислые продукты, рыбу и нежирное мясо. Диета должна обеспечивать человека всеми нутриентами в количествах, соответствующих рекомендованным стандартам. Однако в ряде исследований было установлено, что рацион населения стран Евросоюза не удовлетворяет требованиям в отношении всех нутриентов. Таким образом, существует потребность в создании пищевых продуктов нового типа, дополняющих диету необходимыми ингредиентами. Помимо пищевой ценности, функциональные продукты содержат полезные для здоровья компоненты с доказанными благоприятными эффектами на одну или несколько функций организма. Эти продукты (диетические добавки) улучшают здоровье и общее самочувствие и/или снижают риск развития различных заболеваний.**

Диетические добавки – композиции натуральных (или идентичных таковым) биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения нормального рациона. Диетические добавки являются концентрированным источником витаминов, минералов и других веществ, обладающих нутритивным и иными эффектами. Во многих ситуациях применение диетических добавок рекомендуется врачами. Это, в частности, относится к пациентам с признаками дефицита нутриентов, вызванного заболеванием или физиологическим состоянием. В последние годы в Польше наблюдается рост потребления диетических добавок в различных социальных группах. Частично это обусловлено распространенным мнением о том, что промышленная обработка обедняет продукты нутриентами. Кроме того, значительное количество жителей Польши используют диетические добавки с целью улучшения состояния кожи, волос и ногтей.

Целью настоящей работы было проанализировать ингредиенты, которые чаще всего включаются в состав диетических добавок, улучшающих внешний вид и качество кожи.

**Флавоноиды** – полифенолы, содержащиеся во многих растениях. Фитоэстрогены, проявляющие эффекты, подобные таковым эндогенных эстрогенов, также являются флавоноидами. Последние замедляют старение кожи, улучшают липидный профиль, снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний, оптимизируют костный метаболизм, улучшают состояние слизистых оболочек и кожи, облегчают симптомы менопаузы.

**Aloe vera** применяется в лечении различной патологии, в том числе заболеваний кожи. Чистый гель алоэ, производимый из мякоти листьев растения, используется внутрь и наружно в качестве противовоспалительного и ранозаживляющего средства. У больных диабетом алоэ снижает уровень глюкозы в крови, у пациентов с дислипидемией – уровни атерогенных липидов. Экстракт алоэ повышает эластичность и гидратацию кожи. Тем не менее следует помнить, что алоэ сенсибилизирует кожу к ультрафиолетовому излучению, что может проявляться воспалительной реакцией и стойкой депигментацией кожи. Кроме того, прием алоэ ассоциируется с рядом других побочных эффектов, таких как тошнота, головокружение, шум в ушах, повышение артериального давления, бессонница, потеря памяти, сыпь, тяжелая гепатотоксичность и др.

**Масло чайного дерева** (*Melaleuca alternifolia*) часто используется в качестве ингредиента в косметических продуктах для жирной кожи. Это масло обладает широким спектром антимикробной активности и оказывает выраженный противовоспалительный эффект. Аналогичные свойства имеет масло лавандового дерева (*Melaleuca ericifolia*). Главным компонентом этих масел является линалоол. В косметических средствах также широко применяют масло мануки (*Leptospermum scoparium*). Медовый экстракт мануки влияет на осмотическое давление, позволяющее поддерживать водный баланс кожи и ингибировать рост микроорганизмов.

**Каротиноиды, ретиноиды.** Свободные радикалы, образующиеся при окислительном стрессе, нарушают структуру и функционирование нуклеиновых кислот, липидов, белков и углеводов, что может приводить к мутациям и развитию онкологических, кардиоваскулярных, респираторных и кожных заболеваний, а также ускорять процесс старения. Для защиты от свободных радикалов организм использует собственную антиоксидантную систему (ферменты, эндогенные антиоксиданты), а также антиоксиданты, поступающие с пищей. Натуральным источником антиоксидантов, содержащихся в традиционных продуктах, являются каротиноиды. Вместе с хлорофиллом и антицианинами каротиноиды, такие как β-каротин, формируют важнейшую и самую распространенную группу пигментов в природе. Человек и животные не могут синтезировать каротиноиды de novo, поэтому последние должны поступать с пищей или в виде фармацевтических препаратов. На сегодня единственным документированным побочным эффектом потребления высоких доз каротиноидов является обратимая гиперпигментация кожи.

Жирорастворимые ретиноиды хорошо проникают в роговой слой кожи и, в меньшей степени, в дерму. Ретиноиды обновляют эпидермис, оказывают нормализующий эффект на процесс дифференциации кератиноцитов, контролируют различные функции кожи. В эпидермисе ретиноиды влияют на секрецию факторов транскрипции и факторов роста, отвечают за пролиферацию клеток в мальпигиевом слое и эксфолиацию рогового слоя.

В результате улучшаются структура рогового слоя и защитная функция кожи, уменьшается трансэпидермальная потеря воды. Ретиноиды повышают продукцию коллагена и эластина в коже; стимулируют реакцию трансформации малоактивных фибробластов в клетки с высокой способностью к продукции коллагена. В свою очередь, увеличение количества и активности фибробластов положительно влияет на общее состояние кожи: она становится более эластичной и увлажненной.

**Витамин Е.** Благодаря сильным антиоксидантным свойствам витамин Е считается одним из важнейших соединений, защищающих организм от окислительного стресса. Витамин Е препятствует образованию свободных радикалов, в том числе синглетного кислорода, «атакующего» фосфолипиды клеточных мембран. Кроме того, витамин Е реагирует с уже образовавшимися липидными перекисями, инактивируя их. Предотвращая окисление полиненасыщенных жирных кислот, витамин Е значительно замедляет развитие атеросклероза. Этот витамин также стимулирует синтез антитромботических веществ, тем самым снижая риск микротромбозов. Кроме того, витамин Е обеспечивает адекватную стабильность и проницаемость клеточных мембран; способствует профилактике макроцитарной анемии; поддерживает процесс клеточного дыхания и таким образом повышает эффективность работы мышц. С другой стороны, дефицит витамина Е может приводить к кератозам, преждевременному старению кожи, медленному заживлению ран, снижению способности к концентрации,

повышенной раздражительности и нарушению фертильности.

**Витамин С** является главным антиоксидантом в организме, эссенциальным кофактором в многочисленных процессах системного биосинтеза. Витамин С служит переносчиком электронов в различных метаболических реакциях; способствует синтезу коллагена; ускоряет заживление ран и переломов; участвует в метаболизме жиров, холестерина, желчных кислот, гормонов коры надпочечников; облегчает всасывание негемового железа и улучшает эритропоэз; обладает иммуностимулирующими и бактериостатическими свойствами. Помимо этого, витамин С оказывает важное влияние на иммунную систему кожи. При нормальном функционировании эта система защищает организм от различных патогенов, элиминирует инфицированные вирусами и раковые клетки. Дефицит витамина С, возникающий при недозированном питании или увеличении расхода при заболеваниях, может проявляться нарушением продукции коллагена, повышенной ломкостью костей, медленным заживлением ран, ломкостью капилляров, микрокровоотечением в различных органах, сниженной резистентностью к инфекциям, болями в мышцах, общей слабостью, апатией, снижением аппетита, а также цингой – отеком и кровотечением из десен с выпадением зубов.

**Лучшим источником витаминов, микро- и макронутриентов, влияющих на состояние кожи, волос и ногтей, является оптимально сбалансированная диета. Вместе с тем сегодня благодаря последним достижениям пищевой и фармацевтической индустрии все большую роль в профилактике и лечении многих дерматологических нарушений играют диетические продукты, обогащенные определенными нутриентами.**

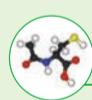
Статья печатается в сокращении.  
Список литературы находится в редакции.

Szyszkowska B., Lepecka-Klusek C., Kozlowski K. et al. The influence of selected ingredients of dietary supplements on skin condition. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014 Jun; 31 (3): 174-181.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**



## Детоксил® – один засіб із дією трьох:



### ЗВ'ЯЗУЄ ТА ІНАКТИВУЄ ТОКСИНИ І ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ОБМІНУ

L-метіонін та N-ацетил цистеїн  
детоксикаційна дія



### ВИВОДИТЬ ТОКСИНИ

Екстракти кульбаби лікарської та артишоку  
м'яка жовчогінна дія



### ВІДНОВЛЮЄ ПОШКОДЖЕНІ КЛІТИНИ ПЕЧІНКИ

Екстракт артишоку та фосфатідилхолін  
гепатопротекторна дія

**Включення Детоксилу в комплексну терапію дерматозів сприяє регресу клінічних симптомів та знижує ризик хронізації патологічних станів шкіри\***

8 000 309 901  
(00 дзвінок і стаціонарний телефоні безкоштовно)



Спосіб вживання та рекомендована добова доза: дорослим по 1-2 таблетки на добу під час або після прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю питної води (згідно з інструкцією).

\* Ботлова Л.А. Терапевтичне корекція окислювальної у хворих на хронічні запальні дерматози // УДЖК. 2014. – № 3. – С. 11-16.





Для імунокомпроментованих пацієнтів вибір противогрибкового препарату дуже важливий

# Допоможіть пацієнтам у боротьбі за їхні життя

МСД допомагає у боротьбі з інфекційними захворюваннями

 **НОКСАФІЛ®**  
ПОСАКОНАЗОЛ

 **Кансидаз®**  
КАСПОФУНГІН

**Коротка інформація по препаратам Кансидаз® та Ноксафіл®**

**Кансидаз®** (каспофунгін) – противогрибковий засіб для системного застосування. 1 флакон містить каспофунгін ацетату 60,6 мг або 83,9 мг, що еквівалентно безводній основі 50 мг або 70 мг відповідно. **Показання:** Лікування інвазивного кандидозу, інвазивного аспергілозу в дорослих та дітей при рефрактерності або непереносимості до амфотерицину В, ліпідних форм амфотерицину В та/або ітраконазолу. Емпірична терапія при підозрі на грибові інфекції (Candida або Aspergillus) у дорослих та дітей з фебрильною нейтропенією. Для дітей (віком від 12 місяців до 17 років) дозування залежить від площі поверхні тіла пацієнта. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Виробник:** Лабораторії Мерк Шарп і Доум Шибре, Франція, Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди\*

**Ноксафіл®** (посаконазол) – противогрибковий засіб для системного застосування. Похідні триазолу. Суспензія оральна. 1 мл суспензії містить посаконазолу (мікронізованого) 40 мг. **Показання:** Ноксафіл® призначають для профілактики інвазивних грибових інфекцій, спричинених дріжджовими або пліснявими грибами, у дорослих і дітей віком від 13 років, які мають підвищений ризик розвитку таких інфекцій (наприклад у пацієнтів з тривалою нейтропенією або рецидентів трансплантатів кровотворних стовбурових клітин). **Протипоказання:** Підвищена чутливість до посаконазолу або будь-якого іншого компонента препарату. Одночасне застосування з: субстратами CYP3A4; алкалоїдами ріжків; інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, симвастатином, ловастатином та аторвастатином. **Виробник:** Шерінг-Плау, Франція, Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія\*

Джерела: 1. Інструкція для медичного призначення Кансидаз®, 2. Інструкція для медичного призначення Ноксафіл®

\*Повна інформація про виробників знаходиться в інструкціях препаратів Кансидазу і Ноксафілу.

Перед призначенням Кансидазу®, Ноксафілу®, будь-ласка, ознайомтесь з повними інструкціями по застосуванню препаратів. МСД не рекомендує призначати препарати у цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції по застосуванню даних препаратів. Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних журналах (виданнях)

AINF-1158260-0000

Матеріал виготовлений: серпень 2015. Матеріал придатний до: серпня 2017.

ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м.Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул.М.Амосова, 12, 3 поверх, тел.: +38 (044) 393-74-80, факс: +38 (044) 3937481

Якщо у вас з'явилось питання по препаратам компанії МСД, пишть нам за адресою: [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com), або звертайтеся на [www.medical-msd.com](http://www.medical-msd.com) Авторські права © 2015 ТОВ «МСД Україна».

Всі права захищені.





# Современные подходы к противогрибковой терапии у онкогематологических больных

**30 октября 2015 года в г. Киеве состоялась телеконференция, посвященная вопросам инвазивных грибковых инфекций, в которой приняли участие ведущие специалисты из Киевской, Одесской, Львовской, Харьковской и Днепропетровской областей. В ходе мероприятия особое внимание было уделено применению антимикотиков у пациентов онкогематологического профиля. Специальным гостем web-форума стал Андреас Гролл, руководитель исследовательской программы по инфекционным заболеваниям, заместитель директора отделения онкологии и онкогематологии Детской клиники при Университете Мюнстера (Германия).**

Модератором конференции выступила главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская гематология», заведующая Центром детской онкогематологии и трансплантации костного мозга НДСБ «Охматдет», кандидат медицинских наук Светлана Борисовна Донская. Она акцентировала внимание на современных подходах к терапии инфекционных осложнений у детей с онкогематологической патологией.

— Проблема инфекционных осложнений, в том числе грибкового генеза, сегодня является чрезвычайно актуальной в практике врача-онкогематолога, обеспечивающего ведение крайне тяжелой и специфической группы пациентов. Наиболее значим риск развития инвазивных микозов у пациентов с высокой вероятностью выздоровления и долгосрочной ремиссии, так как именно они получают максимально интенсивную химиотерапию. На современном этапе с момента начала лечения лейкоемий применяются направленные методы профилактики присоединения вторичной инфекции, благодаря чему смертность от инфекционных осложнений у онкогематологических больных детского возраста удалось снизить до 1% при удовлетворительном результате лечения основного заболевания в среднем у 85% детей. Эти данные свидетельствуют о том, что сопроводительная терапия при лейкоемии, несмотря на все минусы и спорные моменты, позволяет сохранять множество человеческих жизней.

В настоящее время в Украине применяются современные европейские протоколы лечения. Их внедрение не всегда было легким, однако по прошествии нескольких

лет ежедневной практики и наработки обширной клинической базы можно с уверенностью говорить, что риски интенсивного мультинаправленного и профилактически ориентированного лечения оправдывают себя.

**Профессор Андреас Гролл** посвятил доклад профилактике и лечению грибковых инфекций в практике детского онкогематолога в разрезе последних международных рекомендаций ECIL-4 (European Conference on Infections in Leukaemia).

— Инвазивные грибковые инфекции — частая патология у пациентов с иммунодефицитными состояниями; при этом системные микозы демонстрируют постоянные изменения эпидемиологических показателей, сопровождаются достаточно высоким уровнем смертности, что представляет сложность для диагностики и лечения даже на современном этапе развития медицины (табл. 1). Согласно данным исследования PIMDA (2014), частота случаев инвазивной грибковой инфекции при остром миелобластном лейкозе / миелодиспластическом синдроме достигает 18,1% (8,1% — подтвержденные случаи, 10% — вероятные); при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — 9,1% (4,7 и 4,1% соответственно). Что касается вопроса эпидемиологии, то инфекции, обусловленные грибами рода *Aspergillus* и/или другими плесневыми грибами, чаще всего могут быть ассоциированы с применением глюкокортикоидов, длительной нейтропенией, острой или хронической реакцией отторжения по типу «трансплантат против хозяина», поражением

тканей организма. Микозы, вызванные грибами рода *Candida*, в большинстве случаев связаны с применением антибиотиков широкого спектра действия, установкой центрального венозного катетера, колонизацией слизистых оболочек.

На базе Детской клиники при Университете Мюнстера было проведено ретроспективное исследование оценки эпидемиологии и затрат на лечение состояний, связанных с инвазивными микозами, у пациентов, перенесших аутогенную ТГСК по поводу солидных опухолей / лимфомы в период 2005–2015 гг. В исследование были включены 95 пациентов / 103 процедуры ТГСК, из них солидные опухоли были диагностированы у 92 детей, лимфомы — у 11. Средний возраст участников составил 9,9 года (от 9 мес до 20 лет).

У 40,8% пациентов применялась профилактическая противогрибковая терапия, 13,6% получали эмпирическое лечение, 6,8% пациентов — профилактику и эмпирическое лечение, в 38,8% случаев системная терапия не применялась вообще. Полученные результаты показали отсутствие инфекции, вызванной дрожжевыми грибами, а также достоверной или вероятной инвазивной инфекции, вызванной плесневыми грибами, у указанных пациентов. Девять (8,7%) случаев были квалифицированы как эпизоды возможной инфекции легких, спровоцированной плесневыми грибами, эти дети получили курс противогрибкового лечения длительностью от 7 до 35 дней. Один ребенок умер от не связанного с инфекцией осложнения. Как видим, смертность вследствие системных микозов отсутствует, что объясняется широким лечебным и профилактическим применением противогрибковых препаратов.

Согласно рекомендациям ECIL-4, диагностические исследования при подозрении на грибковую инфекцию в онкогематологии включают:

- посев культуры крови;
- посев, микроскопическое исследование и, по возможности, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в соответствующих жидкостях и твердых диагностических образцах;
- идентификацию на уровне вида, оценку резистентности флоры;
- методы визуализации в соответствии с клиническими данными;
- спиральную компьютерную томографию (СКТ) органов грудной клетки и исследование антигенных маркеров при подозрении на инвазивный аспергиллез (в случае целесообразности проведения);

• определение уровня галактоманна в сыворотке крови (информативным также является исследование уровня данного гетерополисахарида в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, и в цереброспинальной жидкости).

Затрагивая вопрос диагностической ценности теста на галактоманн, следует отметить, что проспективный мониторинг его уровня в сыворотке крови каждые 3–4 дня является достоверно полезным для ранней диагностики инвазивного аспергиллеза у детей с высоким риском развития инвазивной грибковой инфекции (уровень доказательств А II). Данные исследований подтверждают целесообразность использования индекса оптической плотности 0,5 в качестве пороговой величины положительного

результата (в сыворотке крови) (В III). Важно отметить, что предварительное проведение мер профилактики в отношении плесневых грибов может снижать эффективность этого анализа (В III). Данные о диагностической ценности определения уровня бета-D-глюкана у детей являются немногочисленными и недостоверными, а значит, исследованием выбора в детской практике должен оставаться тест на галактоманн.

Критериями использования дополнительных методов визуализации являются наличие фебрильной нейтропении, сохраняющейся >96 ч, и признаков очагового поражения. У таких групп пациентов также рекомендуется выполнить дополнительные исследования (бронхоальвеолярный лаваж, биопсию) и начать лечение с помощью антимикотических препаратов, активных в отношении плесневых грибов.

Препараты для лечения инвазивных грибковых инфекций, применяемые в детской практике, представлены в таблице 2.

Наиболее распространенными формами инвазивного кандидоза являются:

- кандидемия, обусловленная введением катетера;
- острый диссеминированный кандидоз;
- инвазивный кандидоз одного органа;
- хронический диссеминированный кандидоз.

При этом почки поражаются в 90% случаев, легкие — в 37%, печень и селезенка — в 5–7%, головной мозг — в 4–15%, глаза — в 3–28%, сердце, кости — менее чем в 1% случаев. По данным статистики, в 50% случаев в культуре высевается *Candida albicans*, еще в 50% — *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* или другие грибы данного рода.

В соответствии с протоколом ECIL-4 препараты, часто используемые для лечения инвазивного кандидоза, имеют разные уровни доказательств (табл. 3).

**Таблица 3. Противогрибковая терапия в случае инвазивного кандидоза**

Препарат	Уровень доказательств
Вориконазол	В II
Каспофунгин	В II
Липидный комплекс амфотерицина В	С II
Липосомальный амфотерицин В	В II
Микафунгин	В II
Флуконазол	В II

В целом в большинстве случаев инвазивного кандидоза в качестве стартовой терапии используются флуконазол и вориконазол в стандартных дозировках. Говоря о других важных моментах лечения, после установления диагноза инвазивного кандидоза в первую очередь следует подумать о возможности удаления внутривенного катетера. При длительной нейтропении необходимо рассмотреть вопрос об отмене глюкокортикоидов. Продолжительность лечения определяется строго индивидуально, после исчезновения симптомов и отрицательного результата культурального исследования рекомендовано продолжать терапию еще 14 дней. Рекомендованы следующие схемы терапии инвазивного кандидоза:

- флуконазол — 12 мг/кг;
- липосомальный амфотерицин В — 3 мг/кг;
- каспофунгин 50 мг/м<sup>2</sup> (день 1: разовая нагрузочная суточная доза — 70 мг);
- микафунгин 2–4 мг/кг (вес >40 кг — 100–200 мг).

В отношении инвазивного аспергиллеза важно помнить клинические формы данного заболевания: инвазивный аспергиллез легких; аспергиллез придаточных пазух носа;

Продолжение на стр. 56.

**Таблица 1. Стратификация риска развития инвазивных грибковых инфекций у детей с онкогематологическими заболеваниями**

Категория риска	Группа пациентов
Высокий риск (≥10%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• острый миелобластный лейкоз</li> <li>• рецидивирующий острый лейкоз</li> <li>• аллогенная ТГСК</li> </ul>
Низкий риск (≤5%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• острый лимфобластный лейкоз</li> <li>• неходжкинская лимфома</li> <li>• аутогенная ТГСК</li> </ul>
Спорадические случаи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• солидные опухоли у детей</li> <li>• опухоли мозга</li> <li>• лимфома Ходжкина</li> </ul>

**Таблица 2. Системные антимикотики, изучавшиеся в фармакокинетических исследованиях в педиатрической практике**

Препарат	Дозировка	Комментарий	Исследование
Флуконазол	8–12 мг/кг 1 р/сут в/в или перорально	Оптимальная доза не определена	Lee, 1992; Brammer, 1994; Van der Elst, 2015
Итраконазол	2,5 мг/кг 2 р/сут перорально	Препарат не одобрен в детской практике	De Repentigny, 1998; Groll, 2002
Посаконазол	300–600–800 мг/сут 1–3 р/сут перорально	У детей старше 13 лет	Krishna, 2007; Duarte, 2012; Arrieta, 2013
Вориконазол	4–8 мг/кг 2 р/сут в/в; 9 мг/кг — 300 мг 2 р/сут перорально	Оптимальная доза не определена	Walsh, 2004; Karlsson, 2009; Driscoll, 2011; Friberg, 2012; Neely, 2015
Анидулафунгин	1,5 мг/кг 1 р/сут в/в	Препарат не одобрен к применению в детской практике	Benjamin, 2006; Cohen, 2011
Каспофунгин	50 мг/м <sup>2</sup> 1 р/сут в/в	Большая база данных, препарат одобрен для детей с 3 мес	Walsh, 2005; Neely, 2009
Микафунгин	1–4 мг/кг 1 р/сут в/в	Большая база данных, препарат одобрен для детей с 3 мес	Seibel, 2005; Hope, 2007; Benjamin, 2013; Hope, 2015
Липосомальный амфотерицин В	5 мг/кг 1 р/сут в/в	Ограниченные данные по фармакокинетике у детей	Hong, 2006; Seibel, 2008
Липидный комплекс амфотерицина В	5 мг/кг 1 р/сут в/в	Ограниченные данные по фармакокинетике у детей	Walsh, 1997; Wurthwein, 2005



# Современные подходы к противогрибковой терапии у онкогематологических больных

Продолжение. Начало на стр. 55.

первичный аспергиллез кожи; аспергиллез пищеварительного тракта; диссеминированный аспергиллез (ЦНС; другие органы). В эпидемиологическом плане более 80% случаев плесневой инфекции обусловлены аспергиллезом с такими возбудителями, как *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*. Менее 20% случаев связывают с колонизацией другими гиалогифомицетами, феогифомицетами, муковорыми грибами.

В терапии аспергиллеза крайне неприятным моментом остается высокий уровень резистентности возбудителей к основным антимикотикам, поэтому необходимо (по возможности) не только изучать культуральный состав, но и исследовать устойчивость микрофлоры. Согласно рекомендациям ЕСИЛ-4, 1-ю линию терапии в случае инвазивного аспергиллеза составляют следующие препараты (табл. 4).

Препарат	Уровень доказательств
Вориконазол	A I
Липосомальный амфотерицин В	B I
Липидный комплекс амфотерицина В	B II
Комбинированная терапия	C III

При неэффективности или непереносимости лечения 1-й линии в качестве препаратов 2-й линии у детей рекомендованы такие лекарственные средства (табл. 5).

Препарат	Уровень доказательств
Вориконазол	A I
Каспофунгин	A II
Липидный комплекс амфотерицина В	B II
Липосомальный амфотерицин В	B I
Комбинированная терапия	C II

При инфекции ЦНС предпочтение следует отдавать внутривенному введению вориконазола, при поражении почек – пероральному приему вориконазола. Таким образом, схема начальной терапии инвазивного аспергиллеза вориконазолом такова: для детей в возрасте от 2 до 11 лет или 12-14 лет с массой тела <50 кг – 2x8 мг/кг (день 1: 2x9 мг/кг); у детей 12-14 лет с массой тела >50 кг и у пациентов в возрасте ≥15 лет используется дозировка для взрослых; липосомальный амфотерицин В – 3 (до 5) мг/кг. При этом важно отметить, что использование вориконазола требует мониторинга, для того чтобы удостовериться, что поддерживается необходимая концентрация в крови (в рамках 2-6 мкг/мл).

Противогрибковая терапия у онкогематологических больных включает в себя в первую очередь эмпирическую терапию. Эмпирическая терапия используется в группах пациентов высокого риска, для раннего лечения скрытых инфекций, при фебрильной нейтропении (абсолютное число нейтрофилов ≤500/мкл в течение ≥10 дней, стойкая лихорадка ≥3 дней, рецидивирующая лихорадка на фоне антибиотикотерапии). В этой ситуации одобренными для детей являются липосомальный амфотерицин В и каспофунгин (уровень доказательств А I).

В Детской клинике при Университете Мюнстера с целью профилактики успешно применяется посаконазол. Посаконазол – препарат для перорального приема

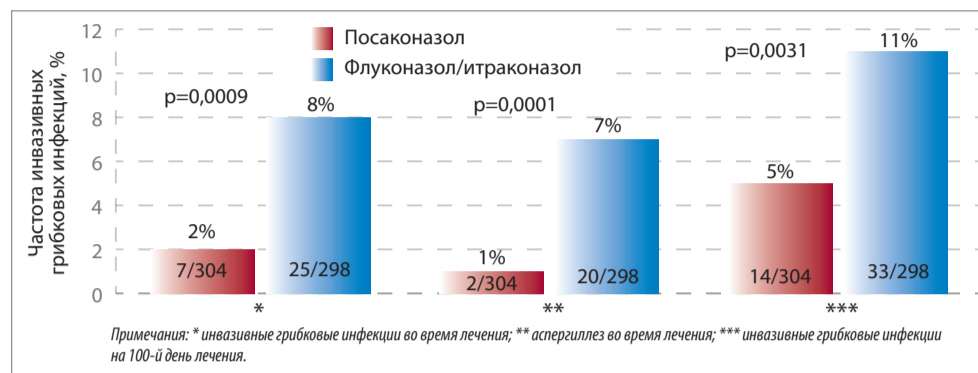


Рис. Противогрибковая профилактика посаконазолом при остром миелобластном лейкозе / миелодиспластическом синдроме: частота инвазивных грибковых инфекций

с замедленным высвобождением действующего вещества в желудочно-кишечном тракте (рН-чувствительная полимерная матрица тормозит высвобождение посаконазола до его попадания в тонкий кишечник, что повышает биодоступность и уменьшает вариабельность системного действия). При полном желудке рН среды и моторика не влияют на абсорбцию средства. Сравнительные сводные данные приведены на рисунке.

В нашей клинике при остром миелобластном лейкозе у пациентов старше 13 лет применяется вориконазол 2x9 мг/кг перорально; посаконазол 3x200 мг перорально.

На проблемах диагностики, лечения и профилактики инвазивных микозов у взрослых остановился главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Гематология», заведующий отделением медицинской генетики ГУ «Национальный центр радиационной медицины» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Сергей Викторович Клименко.

Доказательная медицина все прочнее входит в жизнь украинских специалистов, и онкогематология не стала в этом плане исключением. Последние рекомендации по ведению пациентов с аспергиллезными инфекциями ESCMID (2014; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) предоставляют развернутые ответы на актуальные вопросы с указанием уровня эффективности того или иного метода диагностики, лечения либо профилактики.

В документе также представлены рекомендации по оптимизации факторов окружающей среды для снижения риска развития инвазивного аспергиллеза. Так, пациентам с повышенным риском возникновения указанной патологии рекомендуется исключить контакт со строительными материалами (уровень доказательств А II),

комнатными растениями (В III), срезаемыми цветами (С III); использовать фильтры для питьевой воды (В II). Кроме того, положительным эффектом обладает наличие ламинарного потока воздуха в помещении больницы палаты (В II) и НЕРА-фильтров с нагнетанием воздуха (В II). При этом доказано, что использование защитной маски неоправданно (С III).

Диагностика инвазивного аспергиллеза в соответствии с рекомендациями ESCMID (2014) предполагает такие мероприятия:

- прямую флуоресцентную микроскопию – А III;
- гистологию – А III;
- посев культуры (стерильные и нестерильные среды) – А III;
- тест на галактоманнан (диагностика легочного аспергиллеза) – А II;
- определение уровня галактоманнана в сыворотке крови (нейтропения / без нейтропении) – А II / В II;
- бета-D-глюкан (неспецифический) – С II;
- ПЦР не рекомендована.

Профилактика инвазивного аспергиллеза проводится у пациентов высокого риска (например, при острой лейкемии с длительной выраженной нейтропенией). Основные препараты, используемые при этом, указаны в таблице 6.

Согласно рекомендациям ЕСИЛ-5, первичная противогрибковая профилактика у пациентов с острыми лейкемиями включает:

- флуконазол 400 мг/сут в/в или per os (В I);
- итраконазол 2,5 мг/кг каждые 12 ч per os (В I);
- посаконазол 200 мг каждые 8 ч per os (А I);
- вориконазол 200 мг каждые 12 ч (В II);
- эхинокандины в/в (С II);
- липидные формы амфотерицина В в/в (С II).

Противогрибковые препараты	Уровень доказательств
Посаконазол (суспензия 200 мг 3 р/сут)	A I
Липосомальный амфотерицин В (3 мг/кг 3 р/нед)	C II
Липосомальный амфотерицин В (10 мг/кг каждые 7 дней)	C II
Липосомальный амфотерицин В (50 мг через каждые 2 дня)	C II
Липосомальный амфотерицин В (15 мг/кг каждые 14 дней)	C II
Липосомальный амфотерицин В (аэрозоль 12,5 мг/кг 2 р/нед)	C II
Итраконазол	D II

Противогрибковые препараты	Уровень доказательств
Каспофунгин (70/50 мг)	A I
Липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг	B I
Вориконазол 12/6 мг/кг/сут в/в с переходом на 400 мг/сут перорально минимум через 3 дня	B II
Итраконазол 200 мг/сут в/в	C II
Липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг	C I
Амфотерицин В, коллоидная дисперсия 4 мг/кг	C I
Стандартный амфотерицин В 0,5-1 мг/кг	D I
Микафунгин 100 мг	B II
Флуконазол	D II

Критерием начала эмпирической терапии является лихорадка. Проведение превентивного лечения зависит от диагноза, уровня галактоманнана, результатов СКТ органов грудной клетки. Стратегия лечебной тактики при лихорадке описана в таблице 7.

По данным Т.Т. Walsh и соавт. (2004), эхинокандин каспофунгин в качестве эмпирической терапии проявляет не меньшую активность, чем липосомальный амфотерицин В, однако является более безопасным и удобным в применении средством.

Поскольку конференция проводилась в формате web-форума, участники имели возможность задать вопросы докладчикам и модератору мероприятия. Учитывая актуальность проблемы, дискуссия получилась живой и насыщенной.

Отвечая на вопрос об эффективности теста на галактоманнан в диагностике инвазивных микозов, профессор С.В. Клименко отметил, что ценность данного анализа, безусловно, высока. Однако его применение в Украине пока ограничено малым количеством центров с наличием соответствующих диагностических возможностей. С.Б. Донская добавила, что данный тест выполняется в центральной лаборатории НДСБ «Охматдет», а его результаты с успехом используются в практике.

Профессору А. Гроллу был задан вопрос о практическом опыте использования комбинаций антимикотических препаратов. Насколько целесообразно применение нескольких лекарственных средств при рекомендованных в протоколах схемах монотерапии? Отвечая на вопрос, специальный гость мероприятия отметил, что в его клинике предпринимались попытки использовать комбинированные схемы лечения, однако сотрудники убедились, что монотерапия антимикотиками в адекватной дозировке обеспечивает хорошие и прогнозируемые результаты.

Профессору А. Гролл сообщил, что его практический опыт свидетельствует о высокой частоте использования современных антимикотиков: вориконазола, посаконазола и эхинокандинов, в частности каспофунгина. Применение флуконазола в детской практике остается оправданным, когда этиологическим фактором выступает *S. albicans*. Другие представители рода *Candida* на этот препарат реагируют в меньшей степени. Таким образом, высокой остается ценность культурального исследования с изучением резистентности микроорганизмов.

Профессору С.В. Клименко отметил, что в украинской практике, к сожалению, не всегда проводятся культуральные исследования, а взрослым пациентам доступны, по сути, только 2 препарата – флуконазол и итраконазол, малоэффективные в терапии инвазивного аспергиллеза. Вместе с тем в нашей стране успешно внедряются современные схемы лечения, увеличивается использование современных антимикотиков, таких как посаконазол и каспофунгин, с целью профилактики, эмпирической и целевой терапии.

Не секрет, что онкогематология является одной из наиболее проблемных отраслей современной медицины. Это связано с необходимостью не только вести борьбу с основным заболеванием, но и решать многочисленные проблемы, появляющиеся в процессе терапии. Проблема инвазивных микозов у онкогематологических пациентов по-прежнему остается чрезвычайно актуальной, однако с внедрением в широкую клиническую практику современных диагностических тестов и антимикотических препаратов вопрос выбора лечебно-диагностической тактики имеет положительную динамику.

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам. Мнения, изложенные в материале, отражают точку зрения авторов и не обязательно совпадают с точкой зрения компании MSD.

AINF-1173819-0000

Подготовила Александра Меркулова





## ДАЙДЖЕСТ

## ЗОЛОТАРНИК: антибактериальна і антиоксидантна активність

ЗОЛОТАРНИК обыкновенный – многолетнее травянистое растение из семейства Астровых. Обладает выраженным диуретическим, противовоспалительным и антимикробным действием. Благодаря этим свойствам ЗОЛОТАРНИК широко применяют в традиционной медицине при хронических заболеваниях мочевого пузыря и почек, особенно часто – при цистите, пиелонефрите, мочекаменной болезни, расстройствах мочевого выделения у пожилых (непроизвольное мочеиспускание или задержка мочи), гематурии, альбуминурии. При изучении флавоноидного комплекса этого растения также были выявлены выраженные гипоазотемические и диуретические свойства.

**Целью** настоящего исследования было изучение антибактериальной и антиоксидантной активности экстракта ЗОЛОТАРНИКА.

**Методы.** Для получения экстракта использовали высушенные листья растения. В ходе исследования были получены спиртовой и водный экстракты. Антибактериальная активность спиртового экстракта оценивалась с помощью метода диффузии в агаре со штаммами наиболее распространенных патогенных

микроорганизмов. Для изучения антиоксидантной активности использовался тиоцианатный метод.

**Результаты.** Спиртовой экстракт ЗОЛОТАРНИКА продемонстрировал активность по отношению к таким патогенным микроорганизмам, как *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Bacillus cereus*. Минимальная ингибирующая концентрация составила 50 мкг/мл<sup>-1</sup>. Максимальная активность наблюдалась по отношению к *E. faecalis*. Кроме того, спиртовой и водный экстракты также обладали антиоксидантной активностью. Присутствие лиофилизированного спиртового и водного экстрактов в эмульсии линолевой кислоты в концентрации 10 мкг/мл<sup>-1</sup> снижало образование пероксидов. Более выраженная антиоксидантная активность была характерна для спиртового экстракта.

**Выводы.** В ходе настоящего исследования было показано, что экстракт ЗОЛОТАРНИКА обладает антимикробной и антиоксидантной активностью. Наиболее выраженное антибактериальное действие спиртового экстракта ЗОЛОТАРНИКА наблюдалось по отношению к грамположительным микроорганизмам *Escherichia coli* и *E. faecalis*.

Hulya D. et al. Antioxidant and antimicrobial activities of *Solidago virgaurea* extracts. *African Journal of Biotechnology*. 2009 Jan 19; 8 (2): 274-279.

Подготовил **Игорь Кравченко**



# ЦИСТО-АУРИН

СПИРТОВИЙ ЕКСТРАКТ ЗОЛОТАРНИКА 300 мг



- Має антибактеріальну та протигрибкову активність
- Знімає біль та полегшує сечовипускання

**Натуральна АЛЬТЕРНАТИВА проти ЦИСТИТУ!**

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Склад: 1 таблетка містить екстракт трави золотарника звичайного 300 мг. Заявник: Еспарма ГмБХ, Німеччина. Виробник: Фарма Вернігероде ГмБХ, Німеччина. РП. № UA/13325/01/01. Показання: Санація сечовивідних шляхів при інфекційних та запальних процесах у складі комплексної терапії (цистит, пієлонефрит та інші), при сечокам'яній хворобі та за наявності піску у нирках; профілактика утворення каменів та піску у нирках. Протипоказання. Підвищена чутливість до золотарника звичайного або до інших складових лікарського засобу. Не рекомендується застосовувати при набряках, обструктивних захворюваннях серцево-судинної системи або ниркової недостатності. Спосіб застосування та дози: Дорослим і дітям віком від 12 років по 1 таблетці 4-5 разів на добу. Побічні ефекти: Рідко спостерігалися алергічні реакції та інші. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво Еспарма ГмБХ в Україні: вул. Р. Окіпної, 117, м. Київ.



www.esparma.com.ua

## ФІЛАТОВСЬКІ ЧИТАННЯ 2016

19-20 травня 2016  
Одеса, Україна

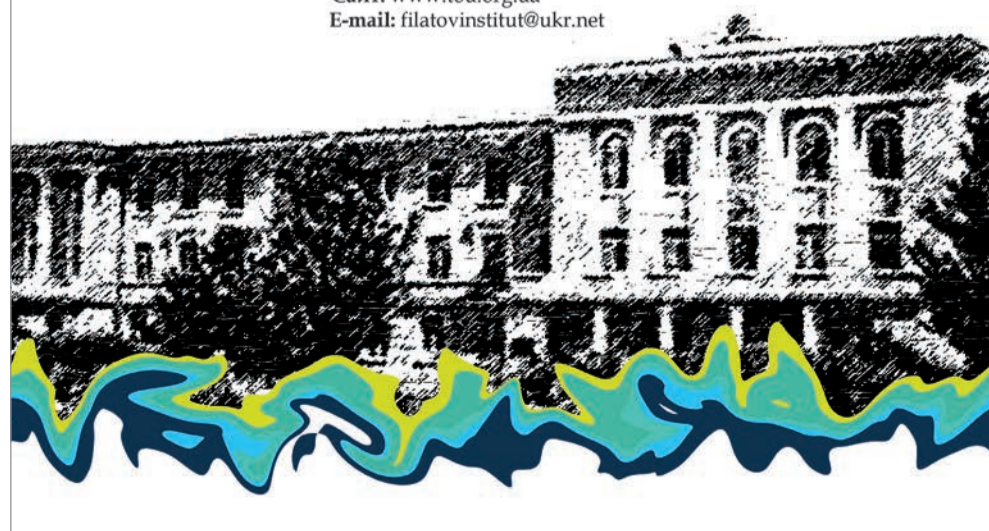
Науково-практична конференція,  
присвячена 80-річчю від дня заснування  
Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова  
НАМН України

**Організатори:** Товариство офтальмологів України  
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії  
ім. В.П. Філатова НАМН України»

**За підтримки:** Національної академії медичних наук України  
Міністерства охорони здоров'я України

**Місце проведення:** Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова

**Органітет:** Телефони: +380487465208; +380661466070  
Сайт: www.tou.org.ua  
E-mail: filatovinstitut@ukr.net



## АНОНС



Европейский и Украинский клуб  
панкреатологов  
Каролинский университет (Швеция)  
Украинская гастроэнтерологическая  
ассоциация



Национальный институт хирургии  
и трансплантологии им. А.А. Шалимова  
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика  
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (г. Красный Лиман)

### Европейський курс по панкреатології для гастроентерологів, терапевтів, сімейних лікарів, хірургів, ендоскопістів, онкологів, дієтологів

26-27 мая, г. Киев

Лекції і клінічні розбори будуть проводити ведучі спеціалісти  
із країн Європи (Німеччини, Швеції, Великої Британії, Венгрії),  
а також із України і Білорусі.

#### Основні напрямки:

- гострий і хронічний панкреатит;
- ферментна замісительна терапія;
- опухолі і кисти підшлудочної залози;
- сучасні методи діагностики патології підшлудочної залози;
- харчування при різній патології підшлудочної залози;
- хірургічна панкреатологія;
- консервативне, ендоскопічне і хірургічне лікування захворювань підшлудочної залози;
- комплексний підхід до лікування ускладнених захворювань підшлудочної залози;
- міжнародні рекомендації по діагностиці і ліченню різних захворювань підшлудочної залози.

Курс організований спільно з форумом Українського клубу панкреатологів.  
Учасники отримуватимуть сертифікати, що підтверджують проходження Європейського курсу по панкреатології.

Привітаємо до співпраці спонсорів.

#### По питанням участя:

Президент Українського клубу панкреатологів – професор Наталя Борисівна Губергриц,  
e-mail: profnbg@mail.ru

Ісполнительный директор Українського клубу панкреатологів –  
к.м.н. Алексей Николаевич Агибалов,  
тел.: +38 (050) 368-02-66

Технічний організатор – ООО «Ворлдсервіс груп», контактне лице – Ніна Дзюченко,  
тел.: +38 (067) 209-69-07



# Рационализаторские предложения и новые возможности в практике врача-дерматолога

По итогам 10-й юбилейной конференции «Киевские дерматологические дни», 1-2 октября 2015 г.

Данная статья – продолжение серии публикаций наиболее интересных выступлений, прозвучавших в рамках Киевских дерматологических дней и представляющих практическую ценность как для профильных экспертов, так и для специалистов первичного звена.



онколог Богдан Викторович Литвиненко («Евродерм», г. Киев).

Подробно и всесторонне проанализировал различные аспекты актинического кератоза (АК) и проследил путь трансформации фотоповреждения в рак кожи (РК) дерматолог-онколог Богдан Викторович Литвиненко («Евродерм», г. Киев).

**Базальноклеточный (БКРК) и плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) часто объединяют термином «немеланомный рак кожи» (НМРК). В последние годы в качестве начальной стадии НМРК эксперты рассматривают АК, высказываются мнения о необходимости классифицировать его как *сancer in situ*. НМРК – наиболее распространенная онкопатология среди представителей европеоидной расы. Ее излюбленная возрастная категория – 50+, локализация – область лица и шея, постоянно подвергающиеся влиянию ультрафиолетового (УФ) излучения.**

В исследовании EPIDERM, выполненном специалистами известной клиники Charite (г. Берлин) на основании сведений о зарегистрированных страховых компаниями случаях НМРК, было установлено, что даже в слававшейся точностью и педантизмом Германии реальная распространенность патологии превышает официально зарегистрированную на 30%. В Украине большинство таких случаев даже не вносятся в канцер-реестр. Факторы риска НМРК на сегодня хорошо известны: генетическая предрасположенность, УФ-излучение, вирус папилломы человека (ВПЧ), иммуносупрессия, использование искусственных источников света, ионизирующая радиация, профессиональные влияния, этническая принадлежность, курение. Любопытный пример этнической предрасположенности – т. н. Kangri *сancer* у населения провинции Кашмир, расположенной в северной части Индии.

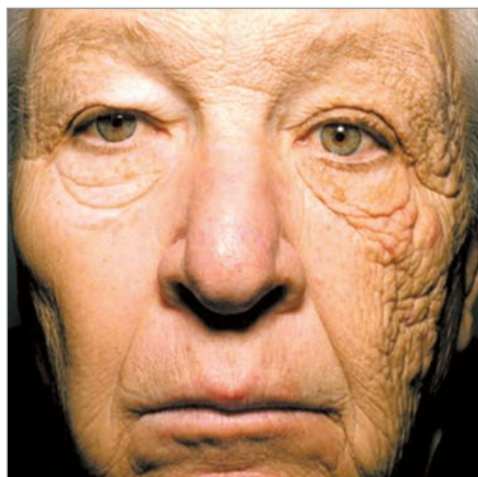


Рис. 1. Изменения правой стороны лица вследствие интенсивного воздействия солнечного излучения

Необходимость совершать длительные переходы в Гималаях в зимний сезон вынуждает жителей региона пользоваться своеобразным согревающим устройством кангри – горшком с раскаленными углями, помещенным в специальную корзину, располагающуюся под одеждой. В месте контакта устройства кангри с кожей сохраняется гипертермия и часто возникают очаги ПКРК, получившего одноименное название.

Яркими доказательствами повреждающего и провоцирующего старение воздействия УФ-излучения являются исследования состояния кожи у близнецов, проживающих в регионах, существенно отличающихся по уровню инсоляции, а также известная фотография английского водителя грузовика с заметными изменениями на стороне лица, более подверженной влиянию солнечного света (рис. 1).

Примечательно, что, действуя различными путями (УФ В – за счет прямого повреждения ДНК клеток и иммуносупрессии, к которым чувствительны преимущественно кератиноциты и фибробласты; УФ А – посредством такого непрямого эффекта, как стимуляция окислительных процессов и апоптоза), УФ-излучение приводит к общему знаменателю – провоцирует фотоканцерогенез. Кроме того, оно индуцирует повреждение клеток Лангерганса, угнетая презентацию антигена.

Клинически АК проявляется возвышающимися шероховатыми папулами с шелушением, бляшками и узлами телесного, розового и красно-коричневого цвета диаметром 1-2 см (визуально определяемые границы очага не отражают степень морфологических изменений). АК возникает на поврежденной УФ коже и в течение 10 лет трансформируется в ПКРК в среднем у каждого 5-го больного. Выделяют эритематозную, пигментную, гипертрофическую, лихеноидную, бородавчатую и атрофическую формы АК. Впрочем, он редко представлен одним элементом и находится в пределах единого поля канцеризации.

АК, рассматривающийся как *сancer in situ*, имеет сходный с ПКРК генетический



Рис. 2. Концепция поля канцеризации, которая лежит в основе протоколов лечения АК, разработанных European Dermatology Forum

фон, морфологические характеристики и часто находится с ним в прямом соприкосновении. Стадийность процесса описывают следующим образом: УФ-повреждение кожи → АК → ПКРК → инвазивный ПКРК.

Признаки возможного перехода АК в ПКРК перечислены в мнемоническом правиле ПИРАНЬЯ, предложенном украинскими дерматологами:

- П – покраснение (эритема);
- И – инфильтрация (уплотнение);
- Р – размер более 1 см;
- А – агрессивный рост;
- Н – непроизвольное кровотечение;
- Я – язва.

Дифференциальную диагностику не пигментной и пигментной форм АК упрощают специфические дерматоскопические критерии – т. н. клубничные паттерн и коричневая псевдосеть соответственно.

В опубликованном в 2015 г. европейском протоколе по АК предложена клинико-патологическая корреляция АК: при I стадии в эпидермисе отмечаются единичные атипичные кератиноциты, клинически определяется эритематозная макула; II стадия характеризуется наличием атипичных кератиноцитов, занимающих приблизительно половину толщины эпидермиса, и красно-коричневой бляшки с шелушением; на III стадии имеют место атипичия всего эпидермиса, наличие красно-коричневой бляшки с уплотнением, гиперкератоз.

Терапия АК направлена на активную профилактику ПКРК и развития метастазов, очистку видимых поражений и уменьшение риска возникновения новых,

устранение субклинических очагов с минимальной клеточной атипичией, улучшение эстетики; а также предусматривает индивидуальный подход.

В настоящее время доступны стратегии, влияющие непосредственно на очаг поражения (криотерапия, кюретаж и криодеструкция, хирургическое удаление, терапия CO<sub>2</sub>-лазером, комбинация 5-фторурацила (5-ФУ) и салициловой кислоты) и воздействующие на поле канцеризации (имиквимод, 5-ФУ, химический пилинг, фотодинамическая терапия, диклофенак). При выборе метода лечения в первую очередь следует учитывать распространенность процесса. В соответствии с упомянутым протоколом 2015 г. выделяют 4 группы больных: под единственным очагом АК подразумевают 1-5 видимых или пальпируемых очагов АК в одной анатомической области; под множественными поражениями – ≥6; полем канцеризации считают ≥6 очагов в сочетании с признаками хронического УФ-повреждения и гиперкератоза в окружающих тканях (рис. 2); отдельно рассматриваются пациенты с иммуносупрессией. Алгоритм терапии, предложенный в рекомендациях S3 (2015), представлен в таблице 1.

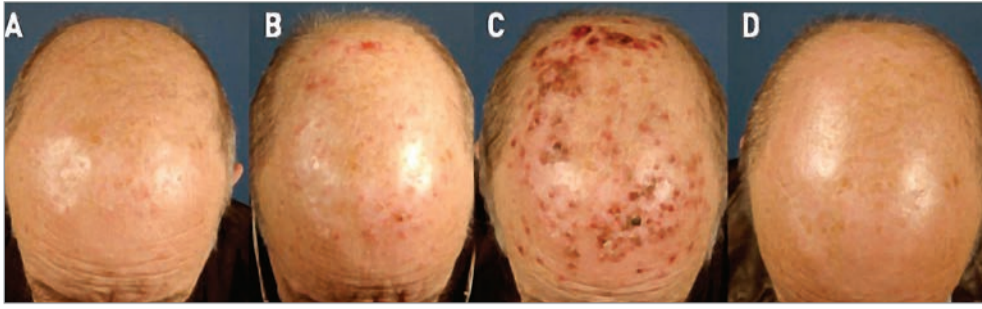
**Местная терапия имиквимодом в форме 5% крема (Алдара) удобна и может выполняться пациентом самостоятельно; обеспечивает высокий уровень очищения очагов (примерно в 85% случаев) и полного ответа (варьирует от 45 до 80% в различных работах). Более того, улучшение подтверждается гистологически и сохраняется более длительно в сравнении с таковым на фоне приема 5-ФУ и выполнения криодеструкции. Доказано, что имиквимод стимулирует как врожденный, так и приобретенный иммунитет.**

Таблица 1. Алгоритм терапии актинического кератоза, предложенный в рекомендациях S3 (Werner R.N. et al., 2015)

Сила рекомендаций	Единичный очаг АК	Множественные очаги АК. Поле канцеризации	Пациенты с иммуносупрессией и АК
Сильная	Криотерапия	3,75% имиквимод MAL-PDT/ALA-PDT* 0,5% 5-ФУ Ингенола мевбутат	
Слабая	Кюретаж 0,5% 5-ФУ/5% 5-ФУ 0,5% 5-ФУ + 10% салициловая кислота 3,75% имиквимод 5% имиквимод Ингенола мевбутат MAL-PDT/ALA-PDT*	Криотерапия 3% диклофенак в 2,5% геле гиалуроновой кислоты 5% 5-ФУ 0,5% 5-ФУ + 10% салициловая кислота 5% имиквимод 2,5% имиквимод CO <sub>2</sub> -лазер эрбиевый лазер (Er: YAG-лазер)	Криотерапия Кюретаж 5% 5-ФУ 5% имиквимод MAL-PDT/ALA-PDT*
Не рекомендуется	3% диклофенак в 2,5% геле гиалуроновой кислоты 2,5% имиквимод CO <sub>2</sub> -лазер эрбиевый лазер (Er: YAG-лазер)	Кюретаж	3% диклофенак в 2,5% геле гиалуроновой кислоты 0,5% 5-ФУ 0,5% 5-ФУ + 10% салициловая кислота 2,5%/3,75% имиквимод Ингенола мевбутат

\* Фотодинамическая терапия с метиламинолевулиновой кислотой / Фотодинамическая терапия с аминолевулиновой кислотой





**Рис. 3.** Динамика изменений кожи на фоне лечения АК 5% имиквимодом (препарат Алдара):  
 неделя 1: визуально определяется несколько очагов АК (А);  
 неделя 2: проявляются изначально не обнаруживающиеся поражения (В);  
 неделя 4: значительная часть изначально не обнаруживающихся поражений проявляется в сочетании с эритемой (С);  
 неделя 8: все очаги АК (обнаруживающиеся исходно и проявившиеся позже) излечены (D)

Б.В. Литвиненко поделился опытом успешного использования имиквимода (Алдара, Meda) у 52-летней пациентки с АК спинки носа. Терапия в режиме 3 дня в неделю (понедельник – среда – пятница) курсом 6 нед обеспечила замечательный результат. Зафиксировано явное улучшение при отсутствии интенсивных проявлений эритемы, типичных для 5-дневной схемы назначения имиквимода.

В завершение Б.В. Литвиненко представил вниманию аудитории клинический случай, презентованный Ульрихом Хенггом. Он подтверждает эффективность терапии АК с помощью 5% имиквимода и его влияние на видимые и изначально не определяющиеся элементы поражения. Динамика изменений представлена на рисунке 3.

«Невозможно предсказать, какой из очагов АК прогрессирует в ПКРК. Следовательно, все они должны подвергаться лечению», – резюмировал докладчик.



**Петр Викторович Логунов** (Онкологический центр, г. Донецк) представил вниманию аудитории сложный клинический случай множественного БКРК, сопроводив выступление показательными фотоиллюстрациями. В ведении пациентки он участвовал как научный консультант.

Большая Т., 70 лет, обратилась с жалобами на множественные новообразования на коже туловища. Анамнез: поражения возникли около 3 лет назад, их появление пациентка связывает с лучевой терапией по поводу основного заболевания (метахронный рак): в 1977 г. выполнено комбинированное лечение рака правой грудной железы, стадия 3b (мастэктомия и предоперационная лучевая терапия с суммарной курсовой дозой 50 Гр); в 2013 г. – рака левой грудной железы T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> (квадрантэктомия и предоперационная лучевая терапия с суммарной курсовой дозой 50 Гр). Применение топических кортикостероидов (ТКС), неоднократно назначаемых дерматологом, не оказало положительного результата.

**Объективно:** шелушащиеся бляшки с папулезными микронодулярными структурами по периферии на груди, в области культи правой грудной железы – воспалительные явления, серозные корки, отмечались множественные очаги поражения на спине (один из них – с изъязвлением). На основании результатов дерматоскопии и патогистологического исследования был установлен диагноз солидно-аденоидного БКРК с изъязвлением.

**Тактика лечения:** в марте был назначен имиквимод в форме 5% крема (Алдара, Meda) 1 р/сут 5 дней в неделю курсом 6 нед, а также запланирована эксцизия очага БКРК правой лопаточной области. Как отметил выступающий, через 6 нед использования количество и площадь очагов поражения существенно уменьшились, с целью стабилизации процесса было принято решение продлить терапию имиквимодом на аналогичный период. В августе произведено хирургическое вмешательство, при осмотре в сентябре не обнаружено каких-либо поражений кожи, за исключением остатков крупной базалиомы. «Результат применения 5% имиквимода (Алдара) в комбинированной терапии пациентки с множественными очагами БКРК можно оценить как впечатляющий», – прокомментировал П.В. Логунов.



**Заведующий** отделом инфекций, передающихся половым путем, ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор **Глеб Михайлович Бондаренко** описал еще одну точку приложения имиквимода, лежащую вне сферы дерматоонкологии, и предложил прием указанного препарата в качестве действенного способа оптимизации местного лечения остроконечных кондилом.

Появление наружных генитальных кондилом (НГК) связано с ВПЧ, передающимся преимущественно при половых контактах, и наблюдается в среднем у 1% сексуально активного населения в возрасте 15-49 лет. Максимальные уровни распространенности ВПЧ зарегистрированы в Великобритании (6-33%) и Дании, несколько ниже – в странах Западной (8-10%) и Южной Европы (3-5%), в Украине соответствующий статистический учет не ведется.

Следует отметить, что периодически за НГК ошибочно принимают ворсинчатые папулы венечной борозды, головки и уздечки полового члена (т. н. жемчужные), а также гипертрофированные сальные железы полового члена (гранулы Форда), являющиеся вариантом нормы и не требующие лечения. Дифференцировать НГК следует с красным плоским лишаем, контактно-аллергическим дерматитом, лимфангиомой, проявлениями вторичного сифилиса, карциномой, болезнью Боуэна.

Выделяют 3 варианта иммунного ответа на ВПЧ: прогрессирование кондилом, регресс поражений (спонтанное исчезновение в 10-30% случаев в течение 3 мес) и пожизненное персистирование инфекции после исчезновения кондилом. Согласно Европейскому руководству по лечению НГК, терапевтические стратегии подразделяют на проводимые

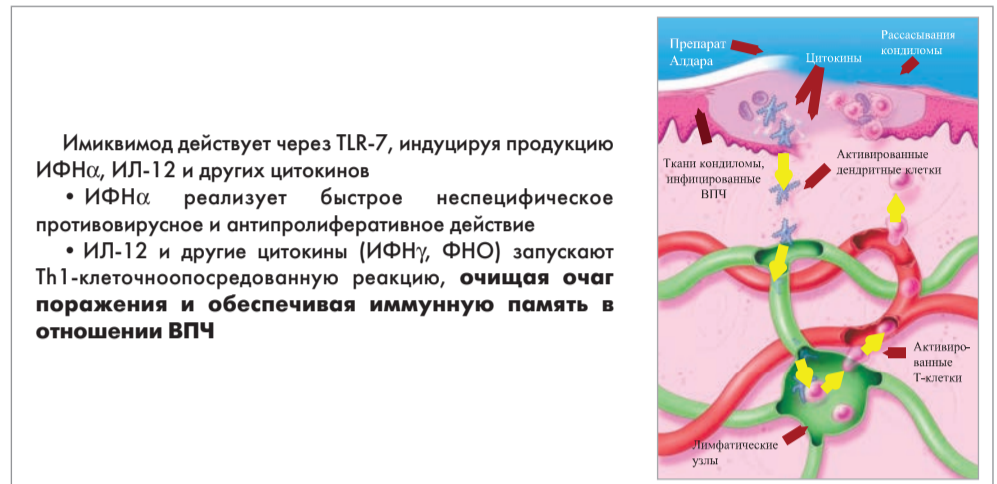
**Европейское руководство по лечению инфекций, передающихся половым путем** (утверждено европейским отделом Международной гильдии специалистов по инфекциям, передающимся половым путем, – IUSTI)

**ЕСНРV** (Европейский курс по ВПЧ-ассоциированной патологии)

**American Medical Association Consensus Conference** (Согласительная конференция Американской медицинской ассоциации)

**Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines-2002** (Руководство по лечению инфекций, передающихся половым путем, Центра контроля и профилактики заболеваний – CDC)

**Рис. 4.** Согласительные документы, в которых в качестве средства первой линии для лечения НГК указан 5% имиквимод



**Рис. 5.** Механизм действия имиквимода

**Таблица 2.** Частота рецидивов на фоне применения препарата Алдара и других вариантов терапии

Лечение	Частота рецидивов через 3 мес (%)
5% имиквимод в форме крема	9-14
Криотерапия	21-37,5
Электрохирургия/прижигание	25-33
СО <sub>2</sub> -лазер	60-77 (до 9 мес)
Подofilлотоксин (0,15% мазь или 0,5% раствор)	10-60
Хирургическое удаление	13-18
Трихлоруксусная кислота	Данные отсутствуют

пациентом (использование 5% имиквимода, 0,15% крема или 0,5% раствора подофиллотоксина) и осуществляющиеся врачом (электрокоагуляция, лазерная терапия, хирургическое вмешательство, криотерапия, применение трихлоруксусной кислоты). В ряде международных согласительных документов в качестве терапии НГК первой линии рекомендован 5% имиквимод (рис. 4).

Имиквимод (Алдара, Meda) стимулирует активность иммунной системы (способствует ликвидации поражений), индуцирует иммунную память (обеспечивает снижение частоты рецидивов), снижает вирусную нагрузку онкогенными штаммами ВПЧ – 6 и 11 (рис. 5).

В противовес методикам, предполагающим обязательное участие врача и ассоциирующимся с болью, плохим заживлением ран, риском рубцевания и рецидивов (и к тому же представляющим опасность для специалистов в силу возможного инфицирования вирусными частицами, содержащимися в парах), местная терапия 5% имиквимодом эффективно и безопасно индуцирует локальный иммунный ответ, создавая условия для элиминации вируса. Местное применение 5% имиквимода ассоциируется с наименьшей частотой рецидивов – всего 9-14% (для сравнения: криотерапия – 21-38%, электрокоагуляция – 25-33%, прием подофиллотоксина – 10-60%, использование СО<sub>2</sub>-лазера – 60-77%), что представлено в таблице 2. Если у пациента выявляется всего 2-3 патологических

очага, успеха можно достичь различными терапевтическими методами, но при обнаружении множественных поражений местная терапия имиквимодом – едва ли не единственная альтернатива.

**Режим применения препарата прост и удобен:** 3 р/нед (понедельник – среда – пятница или вторник – четверг – суббота), утром его смывают с кожи теплой водой с мылом. Рекомендуемая длительность использования – до полного исчезновения поражений (6-8 нед, максимум – 16 нед). В большинстве случаев имиквимод хорошо переносится. Локальная эритема, возникающая в области нанесения, не является аллергической реакцией; это ожидаемый признак, указывающий на активацию иммунного ответа и место персистенции ВПЧ. Ее появление не требует лечения, особенно использования ТКС; достаточно промыть зону поражения теплой водой с мылом и нанести увлажняющий крем.

В заключение докладчик подчеркнул: «Имиквимод (Алдара, Meda) – первый местный иммуномодулятор для самостоятельного применения пациентами при НГК, доказавший свою эффективность (в том числе в отдаленной перспективе) и хорошую переносимость. Как свидетельствует мой практический опыт, ликвидация НГК достигается уже через 4-5 нед терапии».

Продолжение на стр. 60.



# Рационализаторские предложения и новые возможности в практике врача-дерматолога

По итогам 10-й юбилейной конференции «Киевские дерматологические дни», 1-2 октября 2015 г.

Продолжение. Начало на стр. 58.



**Главный врач Одесской областной детской кожно-венерологической больницы, кандидат медицинских наук Олег Иванович Ниточко** детально проинструктировал коллег касательно особенностей дифференциальной диагностики атопического дерматита (АД) у детей и определил ключевые векторы в его лечении.

При установлении диагноза АД нужно руководствоваться критериями диагностики и учитывать возрастные особенности клинических проявлений заболевания.

У детей грудного возраста поражения локализируются на лице, туловище, разгибательных поверхностях конечностей и никогда — под подгузником и в области носогубного треугольника; у пациентов старше 1 года чаще вовлекаются в процесс сгибательные поверхности, запястья, стопы, лицо, туловище. При осмотре темнокожих больных необходимо учитывать специфику клинических проявлений — АД реализуется в виде фолликулярных папул и участков гипопигментации.

Перечень заболеваний, с которыми дифференцируют АД, достаточно обширен и включает:

- **себорейный дерматит** (не сопровождается зудом, чаще развивается в первые 4 нед жизни, не характерен для детей старше 2 лет; очаги имеют четкие границы и, как правило, локализируются в интратригониальных зонах и т. п.; ассоциирован с грибами рода *Malassezia* и может протекать на фоне АД);
- **псориаз** (не сопровождается выраженным зудом, бляшки четко ограниченные, могут располагаться в области подгузника, сочетаются с поражением ногтей; наблюдаются отягощенный семейный анамнез и коморбидность с АД);
- **контактный дерматит** (чаще поражает области, контактирующие со слюной (подбородок, щеки), одеждой (разгибательная поверхность конечностей) и подгузниками; зуд минимальный или отсутствует, как и явления мокнучия);
- **аллергический контактный дерматит** (фиксируются асимметрия и вариабельность высыпаний, аллергия на металлы (например, на никель), средства ухода (влажные салфетки и т. п.), антисептики и даже ТКС);
- **кандидоз** (ассоциирован с лишним весом, приемом ТКС, контактным дерматитом, в процесс вовлекаются кожные складки, паховая область);

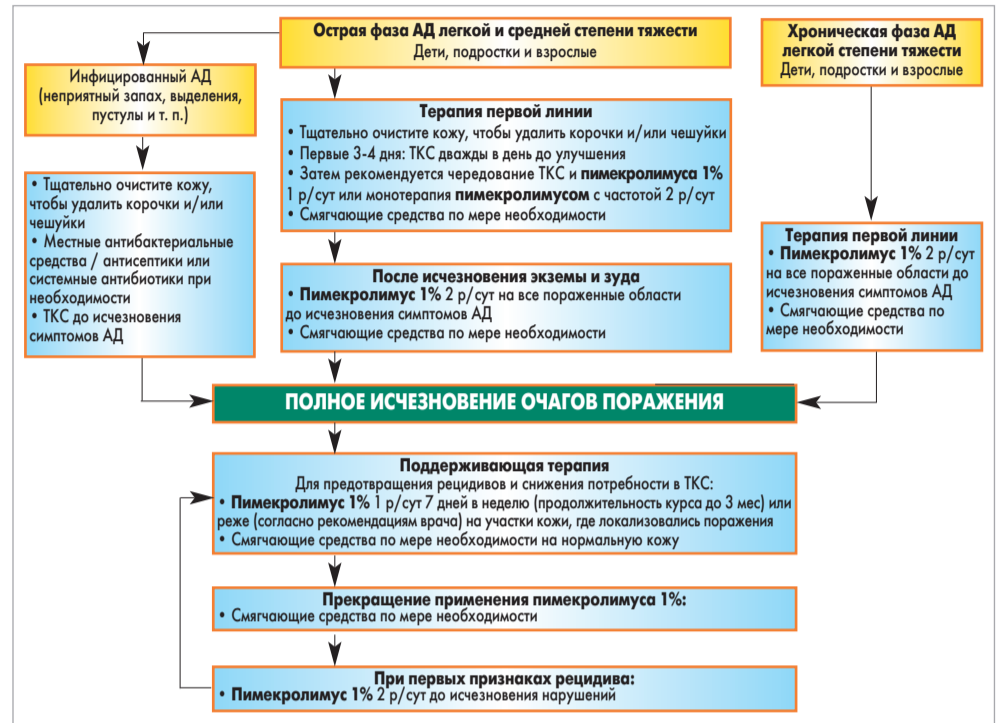


Рис. 6. Алгоритм лечения АД легкой и средней степени тяжести, представленный в Европейском консенсусе

- **чесотку** (поражаются ладони, подошвы, лицо, волосистая часть головы; нет сухости кожи; наблюдаются чесоточные ходы, а в соскобах обнаруживаются клещи);
- **волосистой кератоз** (типичны генетическая детерминированность, манифестация в возрасте старше 1 года, поражаются разгибательные поверхности конечностей, щеки, ягодичная область; отмечается фолликулярный кератоз с эритемой и незначительным зудом; является дополнительным критерием диагностики АД);
- **иктиоз** (для него характерны ксероз, шелушение в возрасте 2-6 мес, чешуйки мозаической формы, связь с мутацией гена филаггрина, гиперлинеарность ладоней и подошв рассматривается как дополнительный критерий АД);
- **белый лишай** (бледные гипопигментные пятна с бессимптомным течением);
- **дефицит цинка;**
- **пищевую аллергию;**
- **вирусные экзантемы;**
- **токсидермии;**
- **кожную T-клеточную лимфому;**
- **энтеропатический акродерматит;**
- **дерматофитию** и проч.

Терапия АД направлена на устранение симптоматики, восстановление эпидермального барьера, удлинение периода ремиссии и сокращение числа рецидивов, улучшение качества жизни больного; предполагает элиминацию триггеров, уход за кожей, местную и системную фармакотерапию. По мнению профессора Т. Luger, «необходимо лечить АД с максимально возможной эффективностью с самого начала заболевания».

Наружно используются ТКС и ингибиторы кальциневрина, ввиду длительности лечения при выборе препарата следует учитывать высокий профиль безопасности.

Алгоритм лечения АД легкой и средней степени тяжести предложен в Европейском консенсусе (рис. 6).

Пимекролимус в форме 1% крема (Элидел) рекомендован к применению с первого дня лечения в сочетании с ТКС или в качестве монотерапии для длительного контроля АД (Luger T. et al., 2013).

Наличие пимекролимуса в форме 1% крема (Элидел) позволяет длительно

применять препарат при поражении нежных и чувствительных участков тела (веки, лицо, шея, грудь, паховая область), что повышает приверженность пациентов к терапии.

Включение в схемы назначений пимекролимуса в виде 1% крема (Элидел) способствует восстановлению эпидермиса после агрессивной терапии ТКС, изменяет иммунный ответ на триггеры (предупреждает воспаление), позволяет снизить стероидную нагрузку и избежать синдрома отмены, улучшает функциональную способность кератиноцитов угнетать рост *Staphylococcus aureus*, уменьшает риск присоединения вторичной инфекции. В соответствии с согласительными документами ряда европейских стран, включая немецкое руководство, пимекролимус в форме 1% крема (Элидел) является препаратом выбора для лечения АД с поражением чувствительных участков кожи (Werfel T. et al., 2009; Ring J. et al., 2012).

Исследование РЕТІТЕ, продолжавшееся в течение 5 лет, показало существенное снижение потребности в стероидах на фоне использования пимекролимуса: средняя длительность применения стероидов 178 vs 7 дней соответственно.

«На совете экспертов — представителей Украины и стран СНГ, проведенном в мае 2015 г., был сформулирован консенсус по ведению АД, базирующийся на тезисах международных руководств, что подтверждает необходимость идти в ногу со временем и в ежедневной практике», — прокомментировал О.И. Ниточко.

Взгляд на подходы к лечению сквозь призму современных достижений, оперативное реагирование на смену привычных парадигм, расширение терапевтического арсенала перспективными лекарственными средствами — не только признаки профессионализма и высокой квалификации дерматолога, но и дополнительный шанс для пациентов на адекватное качество жизни, устранение наболевших проблем, а в случае онкологических заболеваний — и на сохранение жизни.

Подготовила **Ольга Радучич**

## 5 ПРИЧИН ВЫБРАТЬ ПИМЕКРОЛИМУС 1% КРЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АД:

1. **Рекомендован для терапии с первого дня вместе с ТКС или самостоятельно для длительного контроля АД** <sup>12, 13</sup>
2. **Изменяет иммунный ответ на триггеры, увеличивая период между рецидивами** <sup>3, 6, 10</sup>
3. **Сохраняет местный иммунитет кожи** <sup>9, 10, 11</sup>
4. **Восстанавливает состояние эпидермиса после терапии ТКС** <sup>5, 8</sup>
5. **Препарат выбора для лечения чувствительных участков кожи (Европейское и Немецкое руководства)** <sup>1, 2</sup>



**Состав:** действующее вещество: пимекролимус; 1 г крема содержит 10 мг пимекролимуса; **Форма выпуска:** Крем для наружного применения. **Клинические характеристики.** Показания. Лечение пациентов в возрасте от двух лет, с легкой и средней атопическим дерматитом, если лечение кортикостероидами нежелательно либо невозможно, что может быть при непереносимости местных кортикостероидов; недостаточном эффекте от местных кортикостероидов; потребности и использовании на лице и шее, где длительный период применения кортикостероидов может быть не целесообразным. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к пимекролимусу или другим компонентам препарата. **Побочное действие.** Распространенные: ощущение жжения в месте нанесения крема, реакция в месте нанесения (раздражение, сыпь/зуд), кожные инфекции (фолликулит). **Условия отпуска.** По рецепту. Полная информация о препарате содержится в инструкции для медицинского применения. P.C.UA/7137/01/01 от 28.12.2012

REFERENCES:  
1. Werfel T et al. *Guidelines for the treatment of atopic dermatitis*. J Allerg Clin Immunol 2009; 123(5): 1041-1050.  
2. Ring J et al. *Guidelines for treatment of atopic eczema*. JEADV 2012; 28: 1047-1050.  
3. Gellinek H et al. *Br J Dermatol* 2008; 159(5): 1051-1059.  
4. Werfel T et al. *Phlebology* 2009; 14(1): 41-49.  
5. Mowbray JF et al. *Br J Dermatol* 2007; 157(1): 95-99.  
6. Gellinek H et al. *JEADV* 2008; 23(11): 1519-1525.  
7. Meunier S et al. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4): 615-625.  
8. Reif Jansen JM et al. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 124 (5 Suppl 2): S119-S121.  
9. Jansen JM et al. *Phlebology* 2011; 16(1): 24-29.  
10. Kondo H et al. *Br J Dermatol* 1999; 201(7): 719-720; *Biolog* 2000; 42(6): 1401-1404.  
11. Pabst T et al. *Phlebology* 2011; 16(1): 24-29.  
12. Luger T et al. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125(18): 20-21.  
13. Luger T et al. *Br J Dermatol* 2013; 24(8): 750-60.

МЕДА Фармацевтична Салітленд Глоб Північчальська в Україні 01054, г. Київ, вул. О. Гончара, 57-Б, 9т. ф. тел.: (044) 482 15 51 [www.meda.ua](http://www.meda.ua)





# Современные тенденции в лечении акне: данные доказательной медицины

**Несмотря на внедрение современных методов лечения, акне до сих пор остается одним из наиболее распространенных дерматозов у подростков и молодых людей. Уровень заболеваемости акне не только не имеет тенденции к снижению, но и существенно увеличивается. Появление различных акнеформных элементов, как невоспалительного (комедоны), так и воспалительного характера (папулы, пустулы, узлы), на коже лица, шеи, передней поверхности грудной клетки, спине может не только испортить настроение, ухудшить качество жизни, осложниться развитием стойкой гиперпигментации, конглобатных угрей и многочисленных рубцов, но и снизить самооценку, спровоцировать развитие депрессии.**

**Что же можно рекомендовать пациенту с акне? Какая тактика будет наилучшей при разных формах заболевания? Ответы на эти и многие другие вопросы можно найти, ознакомившись с новыми данными доказательной медицины.**

## Европейские рекомендации

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено большое количество лекарственных препаратов и косметических средств, предназначенных для терапии акне различной степени тяжести. Разобраться в этом многообразии фармакологических возможностей можно при помощи клинического руководства по лечению акне, разработанного Европейской академией дерматологии и венерологии (Nast A. et al., 2012). Положения данного руководства предусматривают проведение топической и системной терапии заболевания, при этом доминирующие позиции в лечении различных форм акне занимают ретиноиды — лекарственные средства, являющиеся структурными аналогами витамина А (табл.).

## Ретиноиды

Природные (изотретиноин, третиноин) и синтетические (адапален, тазаротен) ретиноиды используются как для наружной, так и для системной терапии акне. В настоящее время именно ретиноиды, а не антибиотики, являются препаратами выбора для лечения комедонального акне: их наружное применение позволяет предупредить появление и уменьшить количество невоспалительных акнеформных элементов — комедонов. Ретиноиды успешно используются для лечения папулопустулезной и узелково-кистозной форм заболевания как в виде монотерапии, так и в составе комбинированного лечения: системное применение этих препаратов обусловлено наличием у них выраженных противовоспалительных свойств.

Одним из самых известных препаратов группы ретиноидов является изотретиноин. Это единственное лекарственное средство, действие которого непосредственно направлено на сальные железы, вследствие чего подавляется продукция кожного сала, происходит уменьшение

сальных кист, в которых наблюдаются воспалительные изменения. В настоящее время накоплен большой клинический опыт успешного применения изотретиноина в лечении среднетяжелых и тяжелых форм акне. Прием этого препарата в дозе 5 мг/сут на протяжении 4 нед сопровождается уменьшением числа акнеформных элементов (3,6±5,5) по сравнению с их исходным количеством (11,3±8,1), а 32-недельная терапия изотретиноином способствует практически полному разрешению заболевания (1,3±3,1; p<0,0001) (Rademaker M. et al., 2014).

Несмотря на высокую клиническую эффективность, многие дерматологи опасаются активно применять изотретиноин в клинической практике из-за возможных побочных эффектов и риска воспалительных заболеваний кишечника. Однако недавно опубликованный метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) опровергает эти опасения: S.Y. Lee и соавт. (2016) утверждают, что вероятность возникновения воспалительных заболеваний кишечника у пациентов, принимающих изотретиноин, не превышает таковую у больных, не получающих данный препарат (ОР 1,08; 95% ДИ 0,82-1,42; p=0,59). Прием изотретиноина не провоцирует развитие болезни Крона (ОР 0,98; 95% ДИ 0,62-1,55) или язвенного колита (ОР 1,14; 95% ДИ 0,79-1,63; p=0,49; I=44%).

Н.Е. Lee и соавт. (2014) считают, что избежать возникновения нежелательных реакций при терапии изотретиноином можно, если принимать это лекарственное средство одновременно с антигистаминным препаратом. К такому выводу исследователи пришли, проанализировав результаты проведенного ими РКИ. Рандомизировав пациентов со среднетяжелым течением акне в группы монотерапии изотретиноином (n=20) или сочетанного приема этого ретиноида с дезлоратадином (n=20) на протяжении 12 нед, ученые обнаружили интересный факт. Больные,

дополнительно принимавшие дезлоратадин, реже страдали от эритемы и избыточной секреции кожного сала по сравнению с лицами, получавшими монотерапию изотретиноином. Более того, введение дезлоратадина в схему лечения способствовало повышению ее эффективности по сравнению с изолированным применением изотретиноина: через 12 нед терапии у пациентов группы комбинированного лечения количество невоспалительных акнеформных элементов уменьшилось на 44,8%, а воспалительных поражений кожи — на 55,8%, тогда как в группе монотерапии эти показатели составили лишь 17,8 и 22,9% соответственно (во всех случаях p<0,05).

«Одним из способов профилактики раздражения кожных покровов при использовании ретиноидов может быть дополнительное применение натуральных компонентов, таких как алоэ вера», — считают Z. Najheydari и соавт. (2014). К такому выводу ученые пришли, проанализировав результаты 8-недельного лечения 60 больных с акне при помощи крема, содержащего третиноин и алоэ вера. Применение фиксированной комбинации этих компонентов позволило уменьшить выраженность невоспалительных (p=0,001) и воспалительных (p=0,003) повреждений кожи по сравнению с плацебо и реже сопровождалось появлением эритемы (p=0,046).

Среди других наиболее известных ретиноидов следует особо выделить адапален и тазаротен. Адапален заслуженно пользуется славой хорошо переносимого ретиноида, тогда как тазаротен считается более эффективным препаратом по сравнению с адапаленом и третиноином. По мнению европейских экспертов, фиксированная комбинация адапалена и бензоилпероксида является терапией первой линии для лечения папулопустулезной формы акне.

## Бензоилпероксид

Бензоилпероксид — это антисептический препарат, подавляющий рост *Propionibacterium acnes*, обладающий кератолитическими свойствами и препятствующий образованию комедонов. В последние годы широкое распространение получили комбинированные препараты, содержащие бензоилпероксид, а также ретиноиды и/или антибиотики. Например, метаанализ 6 РКИ, выполненный R. Zhou и соавт. (2014), доказывает, что применение фиксированной комбинации адапалена и бензоилпероксида для лечения среднетяжелых и тяжелых форм акне ассоциировано с высокой вероятностью достижения хороших клинических результатов (p<0,00001), удовлетворенностью пациентов проведенным лечением (p=0,005) по сравнению с плацебо. Вероятность возникновения побочных эффектов при применении комбинации адапалена и бензоилпероксида не превышает таковую на фоне приема плацебо (p=0,09).

Эффективность комбинированной терапии антисептическим и антибактериальным препаратами изучалась во многих исследованиях. Группа японских ученых под руководством M. Kawashima (2015) доказала, что одно- или двукратное применение геля, содержащего 1,2% клиндамицина и 3,0% бензоилпероксида, более эффективно, чем монотерапия 1,2% клиндамицином. Использование фиксированной комбинации антибиотика и антисептика позволяло быстрее и успешнее купировать воспалительные и невоспалительные изменения кожных покровов по сравнению с двукратным применением клиндамицина (p<0,01). Распространенность побочных эффектов была несколько выше в группе комбинированного лечения, чем в группе монотерапии (24 vs 9% соответственно), однако все нежелательные явления легко переносились пациентами и не требовали дополнительной коррекции или отмены лечения.

В другом РКИ, выполненном под руководством D.M. Pariser (2014), также анализировалась эффективность водного геля, содержащего 3,75% бензоилпероксида и 1,2% клиндамицина, но уже по сравнению с плацебо. Применение этой фиксированной комбинации способствовало быстрому разрешению воспалительных и невоспалительных акнеформных элементов, уменьшению жирности кожных покровов.

## Антибиотикотерапия

Акне не относится к инфекционным заболеваниям, тем не менее антибактериальные средства издавна используются для его терапии. Целесообразность назначения антибиотиков при данной патологии объясняется тем, что эти препараты (как при наружном, так и при системном применении) уменьшают количество пропионовых бактерий, эпидермального и золотистого стафилококка, а также снижают выраженность воспалительного процесса.

Для наружной терапии, как правило, используют монокомпонентные антибиотики; их назначают при легком

Таблица. Рекомендации Европейской академии дерматологии и венерологии по ведению пациентов с вульгарным акне (Nast A. et al., 2012)

Сила рекомендации	Форма акне			
	комедональная	папулопустулезная легкой/средней степени тяжести	тяжелая папулопустулезная/узелково-кистозная средней степени тяжести	тяжелая узелково-кистозная/конглобатная форма акне
Сильная	-	Адапален + бензоилпероксид* или бензоилпероксид + клиндамицин*	Изотретиноин	Изотретиноин
Средняя	Топические ретиноиды	Азелаиновая кислота или бензоилпероксид или топический ретиноид или системные антибиотики + адапален	Системные антибиотики + адапален или системные антибиотики + азелаиновая кислота или системные антибиотики + адапален + бензоилпероксид	Системные антибиотики + азелаиновая кислота
Низкая	Азелаиновая кислота или бензоилпероксид	Фототерапия синим светом или пероральные препараты цинка или топический эритромицин + изотретиноин* или топический эритромицин + третиноин* или системные антибиотики + бензоилпероксид или системные антибиотики + азелаиновая кислота или системные антибиотики + адапален + бензоилпероксид*	Системные антибиотики + бензоилпероксид	Системные антибиотики + бензоилпероксид или системные антибиотики + адапален или системные антибиотики + адапален + бензоилпероксид*
Альтернатива для пациентов женского пола	-	-	Гормональные антиандрогены + местное лечение или гормональные антиандрогены + системные антибиотики	Гормональные антиандрогены + системные антибиотики

Примечание: \* применяются в виде фиксированной комбинации.

Продолжение на стр. 62.



# Современные тенденции в лечении акне: данные доказательной медицины

Продолжение. Начало на стр. 61.

и среднетяжелом течении заболевания. Стандартом терапии среднетяжелого и тяжелого течения акне является назначение системных антибактериальных препаратов. Среди сторонников системной антибиотикотерапии продолжаются активные дискуссии относительно того, какой антибиотик наиболее эффективен в лечении акне.

G. Уша и соавт. (2014) отдают предпочтение доксициклину. Данный выбор основывается на результатах РКИ, проведенного с участием 386 пациентов со среднетяжелым течением заболевания. Рандомизировав участников для 4-дневного перорального приема азитромицина (500 мг/сут) или ежедневного применения доксициклина (100 мг/сут), исследователи рекомендовали больным продолжать лечение на протяжении 3 мес. Оказалось, что эффективность доксициклина превосходила таковую азитромицина: результативность применения препарата была оценена как «отличная» в 11,4% случаев, как «хорошая» — в 55,4% случаев, тогда как в группе азитромицина эти показатели составили 6,1 и 22,8% соответственно (в обоих случаях  $p < 0,05$ ).

Хотя действующие европейские рекомендации по лечению акне предусматривают использование топических и системных антибактериальных препаратов, некоторые ученые отрицают целесообразность применения этой группы лекарственных средств. М. Muhammad и соавт. (2013) предлагают отказаться от рутинного и регулярного приема антибиотиков по причине высокой вероятности развития антибиотикорезистентных штаммов и появления побочных эффектов. Возникновение устойчивости у микроорганизмов — одна из основных проблем, возникающая при применении монокомпонентных антибиотиков. В метаанализе 13 публикаций, выполненном M. Alvarez-Sanchez и соавт. (2015), также был подтвержден рост резистентности к топическому эритромицину и клиндамицину (относительный риск 1,24). Поэтому ученые предлагают использовать данные антибактериальные препараты только в выборочных случаях, на протяжении короткого промежутка времени или в комбинации с бензоилпероксидом.

Стремясь разрешить возникшие противоречия относительно целесообразности применения антибиотиков, группа ученых под руководством A. Andriessen изучила результаты различных научных исследований, опубликованных в электронных базах данных PubMed, Cochrane Library, Medline, и представила полученную информацию на форуме дерматологов, состоявшемся в 2014 г. в Торонто (Канада). Основываясь на результатах анализа представленной информации, ведущие эксперты в этой области продолжают считать применение антибиотиков в лечении акне уместным и оправданным, т. к. эта группа препаратов обладает не только антибактериальными свойствами, но и выраженным противовоспалительным влиянием. В то же время положения канадского согласительного консенсуса предусматривают сокращение сроков перорального приема антибиотиков. Рекомендую не применять топические антибиотики в качестве монотерапии акне, эксперты считают эффективным способом преодоления антибиотикорезистентности назначение ретиноидов и ежедневное использование средств для умывания, содержащих бензоилпероксид.

M. Muhammad и соавт. (2013) приводят другие альтернативные варианты лечения акне, предлагая для наружной терапии использовать бензоилпероксид, терапия ультрафиолетом высокой интенсивности, фотодинамическую и термотерапию, пероральные контрацептивы, спиронолактон, дапсон, изотретиноин, препараты цинка с/без никотинамида. По мнению S. Rassa и соавт. (2013), существует еще один действенный способ увеличения эффективности антибиотикотерапии — одновременный прием антибактериального препарата с иммуномодулятором. В пользу данной гипотезы свидетельствуют результаты проведенного ими РКИ. В соответствии с дизайном этого испытания одной группе больных с акне рекомендовали принимать азитромицин и левамизол, другой — только азитромицин. На фоне комбинированной терапии антибиотиком и иммуномодулятором количество папул и пустул уменьшилось на 73,72 и 82,69% соответственно, тогда как монотерапия азитромицином способствовала разрешению только 68,38% папул и 70,89% пустул ( $p < 0,05$ ).

## Комбинированная топическая антибактериальная терапия

В последние годы наблюдается тенденция к использованию препаратов, содержащих фиксированные комбинации антибиотика, антисептического средства и/или ретиноида.

Одно из наиболее масштабных исследований эффективности и безопасности комбинированной терапии акне 1,2% клиндамицином и 0,025% третиноином было проведено в Европе (Dreno V. et al., 2014). В этом РКИ приняли участие крупные медицинские центры Франции, Испании, Германии, Италии. В соответствии с дизайном испытания пациентов ( $n=4550$ ) рандомизировали для комбинированного

лечения 1,2% клиндамицином и 0,025% третиноином или монотерапии клиндамицином, третиноином либо плацебо. Оказалось, что эффективность комбинации антибиотика и ретиноида достоверно превосходит таковую монотерапии одним из этих препаратов ( $p < 0,01$ ). Данная комбинация в отличие от препаратов сравнения превосходно зарекомендовала себя в лечении акне у подростков ( $n=2915$ ,  $p < 0,002$ ), а также у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания ( $n=3662$ ,  $p < 0,02$ ). У больных с тяжелым течением акне ( $n=880$ ) комбинированная терапия значительно уменьшала выраженность всех видов повреждений кожных покровов по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ). Распространенность побочных эффектов при сочетанном применении клиндамицина и третиноина была сопоставима с таковой в группах сравнения. Основываясь на результатах этого широкомасштабного исследования, V. Dreno и соавт. предлагают считать комбинацию клиндамицина и третиноина терапией первой линии для пациентов с легким/среднетяжелым течением акне с преимущественным поражением кожных покровов лица.

Эффективность комбинации 0,1% геля адапалена с 1% кремом надифлоксацина исследовалась в многоцентровом РКИ, проведенном M. Takigawa и соавт. (2013). Отобрав пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением акне ( $n=184$ ), ученые рандомизировали их для монотерапии 0,1% гелем адапалена ( $n=100$ ) или комбинированного лечения 0,1% гелем адапалена и 1% кремом надифлоксацина ( $n=84$ ) на протяжении 12 нед. Проанализировав полученные результаты, исследователи установили, что комбинация ретиноида и антибиотика более эффективна, чем монотерапия ретиноидом: выраженность воспалительных и папулопустулезных изменений у пациентов, получивших адапален и надифлоксацин, значительно уменьшалась уже к 4-й неделе терапии по сравнению с больными, применявшими только адапален ( $p=0,0056$ ). Проведя бактериологическое исследование ( $n=87$ ) и выделив у 76 больных различные штаммы проприоновых бактерий, в полученных культурах микроорганизмов M. Takigawa и соавт. не обнаружили ни одного штамма, резистентного к надифлоксацину. По завершении РКИ ученые дополнительно проанализировали субъективное мнение пациентов и врачей-дерматологов об эффективности использованных терапевтических методик. Оказалось, что и больные ( $p=0,00268$ ), и лечащие врачи ( $p=0,04652$ ) отдают предпочтение комбинированной терапии благодаря ее хорошей переносимости и высокой эффективности. Японские ученые считают, что одновременное использование адапалена и надифлоксацина может оказать благотворное влияние на результативность фармакотерапии акне, а также повысить приверженность пациентов к лечению.

В работе S.S. Dhawan и соавт. (2013) использовалась комбинация клиндамицина, бензоилпероксида и тазаротена. Рандомизировав 40 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением акне для применения геля, содержащего 1,2% клиндамицина и 5% бензоилпероксида, или геля, включавшего 1,2% клиндамицина и 2,5% бензоилпероксида, исследователи рекомендовали всем больным дополнительно пользоваться 0,1% кремом тазаротена на протяжении 12 нед. Обе схемы лечения были одинаково эффективными и хорошо переносились, оказывали сопоставимое влияние на качество жизни пациентов и пользовались равным успехом у участников РКИ.

## Азелаиновая кислота

Азелаиновая кислота достаточно часто входит в состав фармакологических и косметических средств, предназначенных для лечения акне. Эта кислота обладает бактериостатической активностью в отношении *Propionibacterium acnes*, эпидермального и золотистого стафилококка; ее применение сопровождается уменьшением выработки кожного сала, замедлением ороговения верхнего слоя кожи и торможением процессов кератинизации, разрушением комедонов.

По данным A. Thielitz и соавт. (2015), 15% гель азелаиновой кислоты является эффективным и безопасным средством базисной и поддерживающей терапии акне, его результативность не уступает таковой 0,1% геля адапалена.

## Альтернативная терапия

Представители Кокрановского сотрудничества оценили эффективность альтернативных методик лечения акне: фитотерапии, акупунктуры и модификации диетических привычек. Оказалось, что соблюдение диеты с низким гликемическим индексом уменьшает выраженность воспалительных изменений кожных покровов (средние различия (СР) -7,60; 95% ДИ от -13,52 до -1,68; данные 1 РКИ,  $n=43$ , низкое качество доказательств) и общее количество кожных повреждений (СР -8,10; 95% ДИ от -14,89 до -1,31; данные 1 РКИ,  $n=43$ ).

Масло чайного дерева снижает общее количество кожных повреждений (СР -7,53; 95% ДИ от -10,40 до -4,66; данные 1 РКИ,  $n=60$ , низкое качество доказательств) и уменьшает тяжесть заболевания (СР -5,75; 95% ДИ от -9,51 до -1,99; 1 РКИ,  $n=60$ ) у больных с вульгарным акне. Применение пчелиного яда позволяет достичь лучшего контроля

состояния кожных покровов, чем в группе сравнения (1 РКИ,  $n=12$ ).

## Палеогеита

Некоторые ученые рассматривают акне как фактор риска появления избыточной массы тела и развития инсулинорезистентности. Западная модель питания, характеризующаяся высокой гликемической нагрузкой и повышенным потреблением молока и молочных продуктов, провоцирует чрезмерную активацию сигнального пути mTORC1, приводя к нарушению регуляции различных звеньев энергетического метаболизма и, следовательно, изменению роста клеток, их пролиферации и выживания. По мнению В.С. Melnik и соавт. (2013), выходом из этой ситуации может быть отказ от западной модели питания и переход на палеолитическую диету (поддержание образа питания древнего человека). Ученые предполагают, что исключение или существенное ограничение употребления молока и молочных продуктов, злаковых, сахара, соли, рафинированных масел, сладостей, алкоголя, кофе может нормализовать активность сигнального пути mTOR и обменные процессы. Обогащение рациона питания мясом природного происхождения (дичь или правильно выкормленные домашние животные), рыбой, выловленной в экологически чистых водоемах, морепродуктами, грибами, орехами, ягодами, фруктами, медом, корнеплодами может способствовать не только устранению проявлений акне, но и предотвращению более серьезных заболеваний, свойственных современному цивилизованному обществу.

Однако желающим последовать советам В.С. Melnik и превратить свой рацион в меню пещерного человека не следует торопиться, ведь эксперты Британской диетической ассоциации назвали палеолитическую диету одной из худших диет 2015 г. Считая ограничение потребления соли, сахара, а также продуктов, подвергшихся технологической обработке, целесообразным только при наличии строгих медицинских показаний, британские диетологи опасаются значительной потери кальция и развития дефицита целого ряда нутриентов. «Эта несбалансированная, отнимающая много времени, социально изолированная диета — верный способ спровоцировать недостаток питательных веществ, который поставит под угрозу состояние вашего здоровья», — заключают они.

## Лечебная косметика

В современных косметических средствах широко используется гликолевая кислота — самая известная из  $\alpha$ -оксикислот, получаемая из сахарного тростника и винограда. Она не только эффективна при угревой сыпи, уменьшает гиперпигментацию кожи, восстанавливает ее структуру после воздействия солнечных лучей, но и сокращает количество морщин, сужает расширенные поры. При этом в отличие от ретиноидов (которые не рекомендуется применять в солнечную погоду) гликолевую кислоту можно использовать в любое время года, для разных типов кожи лица. Еще один инновационный компонент новейших косметических средств — эфлетиоз — регулирует выброс медиаторов, ответственных за гиперреактивность кожи.

В одном из авторитетных медицинских журналов были представлены результаты исследования, в котором анализировалась эффективность лечебного косметического средства, содержащего 0,1% ретинольдегида, 6% гликолевой кислоты и 0,1% эфлетиоза, в лечении акне (Masini F. et al., 2014). Пациентам, принявшим участие в исследовании ( $n=30$ ), рекомендовали наносить крем на проблемные участки кожи 1 р/день (вечером) на протяжении 8 нед (летом), а утром пользоваться дневным кремом с солнцезащитным фильтром SPF 50. Проанализировав данные шкалы общей оценки (Global Evaluation Scale), исследователи зафиксировали достоверное улучшение показателей оценочной шкалы после 30 ( $1,57 \pm 0,77$  балла) и 60 дней ( $0,90 \pm 0,76$  балла) лечения по сравнению с исходными показателями ( $1,83 \pm 0,83$  балла; в обоих случаях  $p < 0,01$ ).

Подчеркивая, что топическое лечение акне ретиноидами, антибиотиками и антисептиками в летнее время может осложниться появлением эритемы и сухости кожи, итальянские ученые считают идеальным способом ухода за проблемной кожей у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания в этот сезон применение крема, содержащего ретинольдегид, гликолевую кислоту и эфлетиоз.

В арсенале дерматологов имеется ряд эффективных и современных лекарственных средств, способных нивелировать разнообразные проявления акне. Назначив такие фармакологические препараты для местной и/или системной терапии, скорректировав рацион питания, включая в схему лечения альтернативные методики (апи-, фототерапию) и рекомендовав применение лечебных косметических средств с доказанной клинической эффективностью, можно достичь значительного успеха или одержать уверенную победу в борьбе с акне.

Подготовила Лада Матвеева





# Эриус® в комплексе лечения аллергических заболеваний

Аллергические заболевания в большинстве случаев не представляют непосредственной угрозы жизни пациента, но существенно снижают ее качество и нарушают трудоспособность. Симптомы могут беспокоить больного периодически, как например, при сезонном аллергическом рините, или же постоянно, превращая жизнь пациента без адекватной терапии в непрекращающееся мучение. Для контроля аллергических заболеваний требуется регулярная или даже пожизненная терапия. Все вышеперечисленное определяет перечень основных требований к препарату первой линии для лечения аллергической патологии: высокая эффективность в купировании симптомов; доказанная способность улучшать качество жизни и продуктивность труда; хороший профиль безопасности с акцентом на минимизацию седативного эффекта; удобство терапии.

Перечисленным критериям в полной мере соответствует современный антигистаминный препарат Эриус® (оригинальный дезлоратадин).

Во-первых, эффективность препарата Эриус® в отношении уменьшения выраженности симптомов аллергических заболеваний была убедительно доказана в многочисленных исследованиях, в частности при аллергическом рините в масштабной программе АССЕРТ. При этом эффект дезлоратадина развивается уже через 30 мин после его применения и заметен даже после приема первой дозы. Также важно отметить, что Эриус® в отличие от других современных антигистаминных препаратов у больных аллергическим ринитом уменьшал не только чихание, ринорею и зуд, но и заложенность носа.

Во-вторых, в клинических испытаниях было продемонстрировано достоверное улучшение качества жизни, повседневной активности и продуктивности труда, а также сокращение периодов временной нетрудоспособности при применении препарата Эриус® по сравнению с плацебо.

В-третьих, Эриус® может по праву считаться одним из наиболее безопасных противоаллергических средств. Например, было установлено, что он характеризуется в 6 раз менее выраженным седативным эффектом по сравнению с левоцетиризином. Это очень важный аспект лечения хронических аллергических заболеваний, требующих длительной терапии, поскольку пациентам необходимо качественно выполнять свою работу, водить автомобиль и т. д. Минимальный седативный эффект дезлоратадина обусловлен высокой селективностью блокады H<sub>1</sub>-рецепторов. Кроме того, общая частота нежелательных явлений при применении препарата Эриус® сопоставима с плацебо, и он не вызывает удлинения интервала QT на ЭКГ.

В-четвертых, Эриус® характеризуется максимальной продолжительностью эффекта (период полувыведения составляет 27 ч, что значительно больше, чем у лоратадина и цетиризина). Это позволяет принимать препарат всего 1 раз в сутки и при этом быть уверенным в постоянстве его эффекта, что положительно влияет на приверженность к терапии.

И наконец, Эриус® – это оригинальный дезлоратадин, который производит один из мировых лидеров в фармацевтической промышленности – компания Bayer, поэтому врачи и пациенты во всем мире не сомневаются в его качестве.

Список литературы находится в редакции.

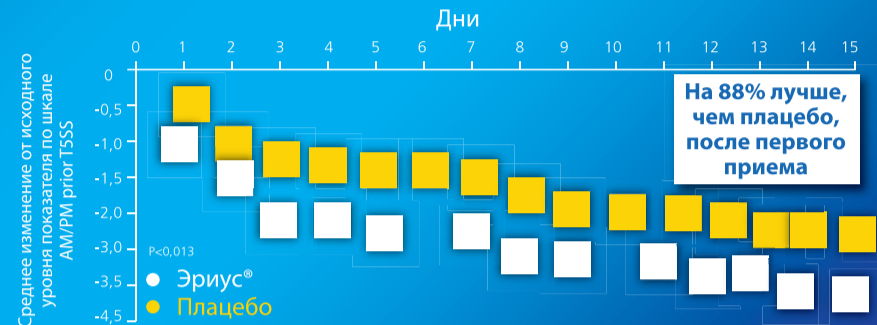
Подготовила **Наталья Мищенко**

- Эффективность препарата Эриус® обеспечивает тройной механизм действия на различные звенья аллергического каскада [2]
- Эриус® обеспечил достоверное уменьшение выраженности симптомов в масштабной программе клинических испытаний АССЕРТ [1, 2, 6, 7, 10]
- Эриус® значительно повышает качество жизни пациентов с ИАР [8, 9]
- Эриус® улучшает повседневную жизнь при персистирующем аллергическом рините [10]
- Эриус® имеет отличный профиль безопасности [11-15]
- Эриус® характеризуется в 6 раз меньшим седативным эффектом, чем левоцетиризин [16]

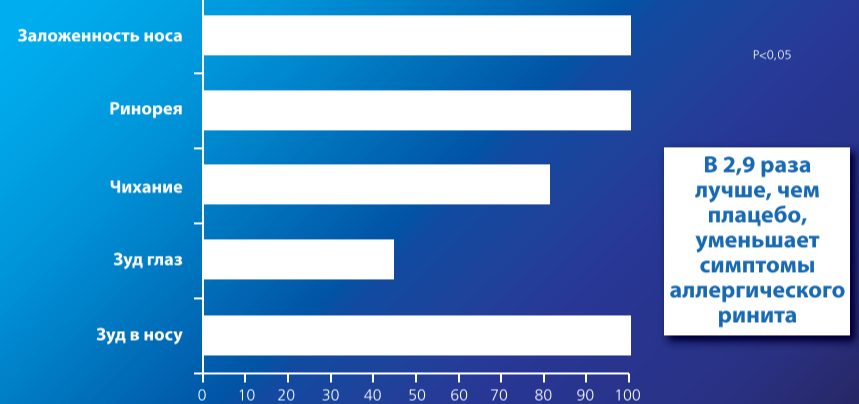
## Результаты исследования АССЕРТ 1 по интермиттирующему аллергическому риниту (ИАР)

### Эриус® уменьшает выраженность симптомов тяжелого ИАР

Достоверное улучшение показателя TSS (шкала общей оценки выраженности симптомов) после приема первой дозы и в течение всего периода лечения [6]



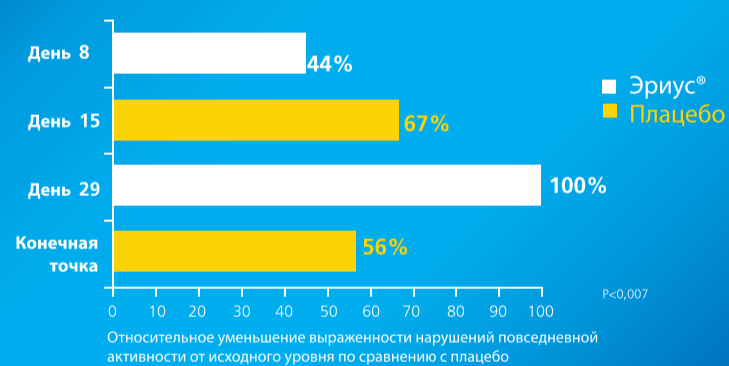
Уменьшение выраженности назальных и неназальных симптомов аллергического ринита [7]



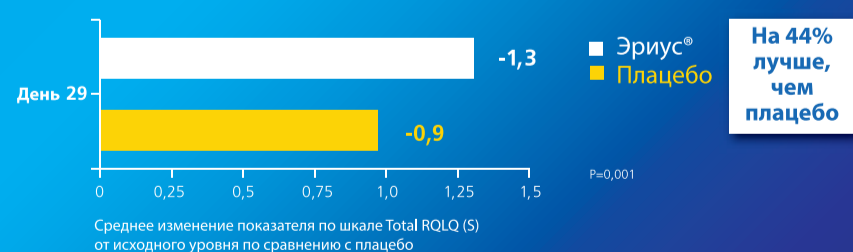
Относительное уменьшение выраженности симптомов от исходного уровня по сравнению с плацебо [2]

### Эриус® достоверно повышает качество жизни

Достоверное улучшение повседневной активности\* [10]



Достоверное улучшение качества жизни\*\* [10]



Улучшение продуктивности труда на 83% в первую неделю лечения по сравнению с плацебо [10]

\* Вторичная конечная точка. Изменение нарушений активности от исходного уровня. Первичная конечная точка изменялась по шкале AM/PM prior TSS.  
\*\* Вторичная конечная точка. Среднее изменение показателя по шкале Total RQLQ (S) от исходного уровня. Первичная конечная точка изменялась по шкале AM/PM prior TSS.





# СУПРАКС® СОЛЮТАБ®

**КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ СУПРАКС® СОЛЮТАБ®.** **Склад:** діюча речовина: цефксім; 1 таблетка містить 400 мг цефксіму (у вигляді цефксіму тригідрату). **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотики групи цефалоспоринів III покоління. Код АТС J01D D08. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів; інфекції ЛОР-органів; гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів; гостра неускладнена гонорея. **Протипоказання.** Гіперчутливість до цефксіму або компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів. Хворі на порфірію. Дитячий вік до 12 років (рекомендується прийом суспензії для точного дозування). Цефрал Солютаб не слід приймати пацієнтам з явною схильністю до алергії в анамнезі (наприклад, пацієнти, що мають в анамнезі кропив'янку або висипання на шкірі) або з бронхіальною астмою. **Спосіб застосування та дози.** Для дорослих і дітей віком від 12 років добова доза становить 400 мг за 1 або 2 прийоми. Таблетку можна проковтнути цілою, запиваючи достатньою кількістю води, або розчинити у воді і випити отриманий розчин відразу після приготування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетка може бути розділена на 2 дози. Тривалість лікування залежить від характеру перебігу захворювання і виду інфекції. Після зникнення симптомів інфекції та/або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48–72 годин. З метою запобігання ускладненням застосування цефксіму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай продовжується 5–10 днів, а при інфекціях нижніх дихальних шляхів – протягом 10–14 днів. Лікування запалення середнього вуха зазвичай триває 10–14 днів. При інфекціях, викликаних бета-гемолітичним стрептококом групи А, з метою запобігання виникненню пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше ніж 10 днів. При неускладненій гонорейі препарат призначають у дозі 400 мг одноразово. При неускладнених інфекціях нижніх сечовивідних шляхів у жінок препарат може застосовуватися протягом 1–3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну  $\leq 20$  мл/хв необхідне зменшення добової дози препарату до 200 мг. Для пацієнтів літнього віку немає застережень до дозування, пов'язаних з віком. **Побічні реакції.** Побічні реакції класифіковані в такі групи, відповідно до частоти виникнення: дуже часто (понад 1%), часто (1–10%), нечасто (0,1–1%), рідко (0,01–0,1%), дуже рідко (менше 0,01%), невідомо (для встановлення частоти яких даних недостатньо). **З боку системи крові й органів кровотворення.** Дуже рідко ( $\leq 0,01\%$ ): транзиторна лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія або еозинфілія. Відзначалися окремі випадки порушень згортання крові. **Алергічні реакції.** Рідко (0,01–0,1%): алергічні реакції (наприклад, кропив'янка, свербіж шкіри). Дуже рідко ( $\leq 0,01\%$ ): синдром Лайєлла (у цьому випадку препарат варто негайно відмінити); інші алергічні реакції, зв'язані із сенсibiлізацією (зокрема лікарська гарячка, сироваткоподібний синдром, гемолітична анемія та інтерстиціальний нефрит; мультиформна еритема, синдром Стивена-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз). **З боку нервової системи.** Нечасто ( $> 0,1-1\%$ ): головний біль, запаморочення, дисфорія. **Реакції з боку травного тракту.** Нечасто ( $> 0,1-1\%$ ): біль у животі, порушення травлення, нудота, блювання, діарея, метеоризм. Дуже рідко ( $> 0,01\%$ ): псевдомембранозний коліт. **З боку гепатобілярної системи.** Рідко (0,01–0,1%): підвищення рівня лужної фосфатази і трансаміназ. Дуже рідко ( $\leq 0,01\%$ ): окремі випадки гепатиту і холестатичної жовтяниці. **З боку сечостатевої системи.** Дуже рідко ( $\leq 0,01\%$ ): невелике підвищення рівня сечовини або креатиніну в сироватці крові, гематурія. **З боку репродуктивної системи та молочних залоз.** Рідко (0,01–0,1%): генітальний свербіж, вагініти, моніліаз. **Інформація для фахівців охорони здоров'я. Є протипоказання. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України, на <http://www.drzf.kiev.ua>**

ТОВ «Астеллас Фарма»:  
04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 41.  
Тел./факс: +38 (044) 490–68–25.

 **astellas**  
Світло, що веде до життя





Bionorica®

Клімактеричні розлади?

## Клімадинон® Уно



усуває припливи і пітливість<sup>1</sup>



поліпшує психоемоційний стан<sup>2</sup>



не містить гормонів<sup>3</sup>

## Розкриваючи силу рослин

**Показання для застосування.** Нейровегетативні розлади у період менопаузи (припливи, підвищена пітливість, порушення сну, підвищена дратівливість, перепади настрою, апатія тощо). **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці 1 раз на добу, бажано в один і той самий час (ввечері). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Естрогензалежні пухлини. Захворювання печінки наявні або в анамнезі. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, які містять циміцифугу, рідко спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (диспепсичні прояви, діарея, нудота, блювання), алергічні реакції шкіри (шкірні висипи, свербіж, кропив'янка), набряк обличчя та периферичні набряки, збільшення маси тіла, дуже рідко виникали порушення функції печінки (гепатит, жовтяниця), у поодиноких випадках повідомлялося про відчуття напруження у грудях і менструальноподібні кровотечі.

1. Raus et al. Перші докази ендометріальної безпеки спеціального екстракту (Cimicifuga racemosa) CR BNO 1055, Menopause 2006, 13; 1-14.

2. Prof. Dr. W. Wuttke et al. 2002.

3. Інструкція для медичного застосування препарату Клімадинон®.

**Клімадинон®. Краплі оральні.** Р.п. № UA/5021/02/01 від 18.08.11. **Клімадинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.п. № UA/5021/01/01 від 18.08.11. **Клімадинон® Уно. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.п. № UA/2541/01/01 від 03.03.15.  
Виробник: Біонорика (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

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



# Оперативно Хроніка ключових подій ГОЛОВНЕ



## АНОНС

7 апреля медицинским сообществом будет отмечаться Всемирный день здоровья. По инициативе ВОЗ мероприятия, приуроченные к этому событию, посвящаются одной из наиболее актуальных проблем, связанных со здоровьем. Темой Всемирного дня здоровья-2016 выбран сахарный диабет (СД). Во многих странах данная патология приняла характер эпидемии, причем особенно резкий рост заболеваемости фиксируется в государствах с низким и средним уровнем социально-экономического развития. Доказано, что в большинстве случаев можно предотвратить СД или значительно отсрочить его возникновение с помощью простых мер по изменению образа жизни – нормализации веса, регулярной физической нагрузки, соблюдения принципов рационального питания.

Эксперты прогнозируют, что усилия, направленные на профилактику и лечение СД, будут способствовать достижению третьей глобальной Цели устойчивого развития, предусматривающей сокращение к 2030 году частоты случаев преждевременной смерти по причине неинфекционных заболеваний на 1/3 и требующей объединения усилий общества в целом (правительства, государственного и частного сектора, представителей систем здравоохранения и образования, СМИ и т. д.).

## НОВОСТИ ВОЗ

### Информационный бюллетень: синдром Гийена-Барре

Синдром Гийена-Барре (СГБ) – достаточно редкое заболевание (показатель заболеваемости – 0,4-4,0 на 100 тыс. населения в год), при котором иммунная система человека, образно говоря, «восстает» против собственного организма и поражает периферическую нервную систему (нервы, контролирующую движения мышц или передающие болевые, температурные и осязательные ощущения, что приводит к мышечной слабости и потере чувствительности в области верхних/нижних конечностей).

СГБ может возникнуть в любом возрасте, более высокий риск отмечается у взрослых пациентов мужского пола. Как правило, патологические симптомы сохраняются в течение нескольких недель, в большинстве случаев отмечается полное выздоровление пациентов без развития длительных и тяжелых неврологических осложнений. Заболевание манифестирует прогрессирующей мышечной слабостью или ощущением покалывания в области нижних конечностей, затем в процесс вовлекаются руки и лицо. У некоторых людей возможен паралич конечностей или лицевых мышц. Уровень смертности, ассоциированной с осложнениями СГБ, даже на фоне эффективного лечения и адекватного ухода сохраняется на уровне 3-5%.

Причину синдрома определить достаточно сложно. Установлено, что факторами, провоцирующими его развитие, являются инфекции (ВИЧ, денге, грипп и др.), реже – иммунизация, хирургическое вмешательство или травма.

Диагностика основана на изучении симптомов, результатах неврологического осмотра (в том числе оценки мышечных рефлексов) и исследовании спинномозговой пункции. В ряде случаев могут потребоваться гематологические тесты. Исследователи изучают потенциальную, но недоказанную связь между увеличением числа случаев СГБ и инфекцией, вызванной вирусом Зика.

В случае тяжелого течения СГБ показана госпитализация с целью более тщательного наблюдения и оказания неотложной помощи. Специфической терапии для лечения СГБ нет. Симптоматические средства позволяют ослабить проявления СГБ и сократить их продолжительность. Также необходимы мониторинг дыхания, сердечбиения и артериального давления (АД). В случае опасных для жизни нарушений дыхания пациента подключают к аппарату искусственной вентиляции легких.

С учетом аутоиммунного характера болезни в острой стадии, как правило, назначается иммунотерапия (замещение плазмы, внутривенное введение иммуноглобулина). Целесообразно ее проведение через 7-14 дней после появления симптомов. Если мышечная слабость сохраняется после острой стадии болезни, пациентам показаны реабилитационные мероприятия для укрепления мышц и восстановления двигательных функций.

### Представлен заключительный доклад, посвященный борьбе с ожирением у детей

25 января Комиссия по ликвидации детского ожирения (КЛДО) представила Генеральному директору ВОЗ доклад, ставший кульминацией двухлетнего изучения уровней заболеваемости ожирением (ОЖ) и частоты выявления избыточной массы тела (ИМТ) в педиатрической популяции в глобальных масштабах.

В докладе КЛДО правительствам предлагается ряд рекомендаций, направленных на прекращение тенденции к росту уровней ИМТ и ОЖ среди детей в возрасте <5 лет. Как минимум, 41 млн детей в этой возрастной группе страдают ОЖ или имеют ИМТ (максимальные показатели регистрируются в странах с низким и средним уровнем социально-экономического развития).

Многие из этих детей проживают в условиях, способствующих увеличению массы тела и развитию ОЖ. Недобросовестная реклама и популяризация вредных пищевых продуктов и безалкогольных газированных напитков признаны одними из основных факторов, сопряженных с возрастанием числа детей с ИМТ и ОЖ, особенно в странах с развивающейся экономикой.

С 1990 по 2014 год распространенность ИМТ среди детей в возрасте <5 лет возросла с 4,8 до 6,1% (31 vs 41 млн). За этот же период число детей с ИМТ в странах со средним и низким уровнем экономического развития увеличилось более чем в 2 раза (7,5 vs 15,5 млн). В 2014 г. 48% всех детей с ИМТ и ОЖ в возрасте <5 лет проживали в азиатских странах, 25% – на Африканском континенте. Следует отметить, что в африканских странах начиная с 1990 г. детей с избыточным весом в возрасте <5 лет стало почти в 2 раза больше: 5,4 vs 10,3 млн.

Доклад КЛДО содержит 6 основных рекомендаций для правительств:

- содействие в потреблении здоровых пищевых продуктов;
- пропаганда физической активности;
- уход в период до зачатия и во время беременности;

- питание и физическая активность в раннем детстве;
- охрана здоровья, питание и физическая активность детей школьного возраста;
- контроль массы тела.

Кроме того, в докладе определены меры, которые должны быть приняты другими заинтересованными сторонами. Неправительственным организациям необходимо уделять больше внимания проблеме детского ОЖ и пропагандировать улучшения окружающей среды, а частному сектору – поддерживать производство полезных пищевых продуктов и напитков, делать их доступными для всех социальных групп населения.

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

## НОВОСТИ FDA

### Одобен новый препарат для лечения хронического гепатита С

28 января Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило препарат Зепатир/Zepatier (комбинация grazoprevira и elbasvira) для лечения хронического вирусного гепатита С1 или 4 генотипа у взрослых пациентов.

Гепатит С может привести к снижению функции печени вплоть до ее недостаточности. У некоторых людей с хроническим вирусным гепатитом развивается цирроз или рак печени. По данным центров по контролю и профилактике заболеваний США, около 3 млн американцев инфицированы вирусом гепатита С. Самым распространенным считается 1 генотип, намного реже встречается 4 генотип.

Препарат был одобрен FDA после процедуры приоритетного рассмотрения и предназначен для применения с рибавирином или без него. Препарат Зепатир представляет собой таблетированную комбинацию ингибитора комплекса репликации NS5A элбасвира и ингибитора протеазы NS3/4A grazoprevira. Его рекомендуется принимать 1 раз в день.

Безопасность и эффективность Зепатира с рибавирином или без него оценивали в клинических испытаниях с участием 1373 пациентов с хроническим гепатитом С1 или 4 генотипа (при наличии/отсутствии цирроза). Больные получали Зепатир с рибавирином или без него 1 раз в день в течение 12 или 16 нед. В ряде клинических исследований применение препарата Зепатир позволило достичь высоких показателей устойчивого вирусологического ответа при вирусном гепатите С1 и 4 генотипа – на уровне 94-97 и 97-100% соответственно.

Наиболее распространенными побочными эффектами при приеме препарата Зепатир без рибавирина были утомляемость, головная боль и тошнота, в случае сочетанного использования лекарств – анемия и головная боль.

Производит препарат компания Merck&Co Inc. (США).

### FDA одобрило эрибулин для лечения нерезектабельной или метастатической липосаркомы

28 января FDA был одобрен препарат Халавен/Halaven (эрибулина мезилат) для лечения нерезектабельной или метастатической липосаркомы у больных, ранее получавших лечение антрациклинами.

Саркома мягких тканей (СМТ) – одна из наиболее опасных разновидностей злокачественных новообразований, при которой поражаются сухожилия, мышцы, связки, лимфатические и кровеносные сосуды, нервы и околосуставная ткань.

По данным Национального института рака США, в 2014 г. в стране было диагностировано 12 тыс. случаев СМТ. «Излюбленные» места локализации СМТ – голова, шея, верхние и нижние конечности, туловище и живот. СМТ характеризуется высокой частотой метастазирования и рецидивирования после проведенной терапии.

Одним из видов СМТ является липосаркома – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток жировой ткани. Наиболее часто первичный очаг расположен в области бедра или в забрюшинном пространстве. Группа риска – пациенты в возрасте 50-65 лет. Несмотря на лечение, приблизительно у трети больных возникают рецидивы заболевания.

«Halaven является первым одобренным препаратом для лечения липосаркомы, обеспечивающим значительные преимущества относительно продолжительности жизни пациентов, – считает Ричард Паздур (Richard Pazdur), директор отдела гематологических и онкологических препаратов Центра по оценке и исследованию лекарственных средств FDA. – Клинические данные свидетельствуют о том, что новый препарат повышает общую выживаемость пациентов примерно на 7 месяцев».

Одобрение FDA основано на результатах рандомизированного мультицентрового исследования с участием 143 больных с нерезектабельной или метастатической липосаркомой, которые ранее получали курсы химиотерапии. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: больные 1-й группы получали эрибулин, больные 2-й – дакарбазин. Лечение проводилось до появления признаков прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности терапии или отказа пациента от лечения. Основным критерием эффективности была оценка общей выживаемости. По результатам данного исследования медиана общей выживаемости в группе больных, получавших эрибулин, составила 15,6 vs 8,4 мес в группе дакарбазина.

Наиболее распространенными побочными эффектами на фоне лечения препаратом Halaven были лейкопения, нейтропения и удлинение интервала QT.

Ранее препарат был одобрен для терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком грудной железы, у которых прогрессирование отмечалось после применения как минимум двух режимов химиотерапии, включавшей антрациклины и таксаны.

## НОВОСТИ ЕМА

### В Европе одобрен новый препарат для лечения подагры

19 февраля Европейская комиссия (European Commission – ЕС) предоставила регистрационное удостоверение на препарат Зурампик/Zurampic (лезинурад). Препарат одобрен для использования в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы для лечения гиперурикемии у взрослых пациентов с подагрой, не достигших целевых значений уровня мочевой кислоты с помощью стандартной терапии.

Зурампик (лезинурад) – селективный ингибитор реабсорбции мочевой кислоты. Он блокирует транспортер URAT1, увеличивая выведение мочевой кислоты и таким образом снижая ее уровень в сыворотке крови.

В комбинации с современным стандартом лечения – ингибитором ксантинооксидазы (аллопуринолом или фебуксостатом) – Зурампик обеспечивает двойное действие: одновременно увеличивает экскрецию и уменьшает выработку мочевой кислоты. Это позволяет большему числу пациентов с недостаточно контролируемой подагрой достичь терапевтических целей.

Европейская регистрация препарата Зурампик для лечения подагры основана на данных 3 ключевых клинических исследований: CLEAR1, CLEAR2 и CRYSTAL, в которых в общей сложности приняли участие 1537 пациентов, получавших комбинированную терапию.

В декабре 2015 г. Зурампик был зарегистрирован в США. Производит препарат фармацевтическая компания AstraZeneca.

По материалам: <http://medpharmconnect.com/>

Подготовила **Ольга Татаренко**



# Ін'єкційна ефективність в таблетках\*

при респіраторних  
інфекціях



 **astellas**

## Антибіотики Солютаб®

у формі диспергованих  
таблеток

Для раціональної терапії  
інфекцій дихальних шляхів



\* Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. 2014, №6, стр. 4-6

ТОВ «Астеллас Фарма»  
04050, м. Київ, вул. Пимоненка, д. 13, корп. 7В, оф. 41  
Тел/факс +38 044 490-68-25

Інформація для фахівців охорони здоров'я.

Є протипокази. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.Drlz.Kiev.Ua>



## Фитотерапия: иммуномодуляция и другие эффекты

**Многие фитопрепараты характеризуются разновекторным влиянием на патологические процессы в организме. Одним из основных механизмов действия таких средств является их способность в той или иной степени изменять характер иммунологических реакций, т. е. проявлять иммуностимулирующую или иммуномодулирующую активность, которая может быть ключевым звеном в системе мер по иммунореабилитации пациента (Бездетко Г.Н. и соавт., 1981; Дранник Г.Н. и соавт., 1994). Воздействуя на патологический очаг либо патологические сдвиги, возникающие в результате воспалительного (особенно инфекционно-воспалительного) процесса, многие противовоспалительные препараты растительного происхождения могут неспецифически активировать реакции иммунитета.**

Согласно последним выводам относительно проблемы лечения вторичных иммунодефицитов инфекционно-воспалительного характера можно отметить все большую конвергенцию одновременного применения антибиотиков или химиопрепаратов и иммуномодуляторов (Hadden, 1999; Новиков Д.К. и соавт., 2002; Манько В.М. и соавт., 2002; Москалец О.В. и соавт., 2002). В соответствии с современными тенденциями иммуномодулирующая терапия может быть проведена одновременно или последовательного с антибиотикотерапией, при этом более эффективно использование иммуностимулирующего препарата с самого начала применения химиотерапевтического средства. Целесообразно назначать иммуномодуляторы в виде монотерапии при неполном выздоровлении после перенесенного острого инфекционного заболевания либо обострения хронического процесса (Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., 1999).

Фитосредства в лечении воспалительных заболеваний любой локализации, в т. ч. ЛОР-органов, использовались давно, преимущественно в виде галеновых препаратов. В последние десятилетия прошлого века интенсивно исследовались иммуномодулирующие свойства препаратов на основе эулеутерококка, лимонника, женьшеня, левзеи, родиолы розовой. Среди широко известных и достаточно однородных сведений о спектре защитного действия рассматриваемых средств на организм данные об иммуностимулирующем влиянии отличаются противоречивостью. Так, сообщалось о снижении заболеваемости гриппом и ОРВИ при профилактическом приеме экстрактов эулеутерококка и лимонника, также были получены обнадеживающие результаты в отношении защитного действия указанных препаратов при введении патогенных микроорганизмов животным (Лазарева Д.Н., Алехин А.К., 1985). По данным других авторов, применение экстрактов адаптогенов в остром периоде инфекционно-воспалительных заболеваний может отягощать течение воспалительного процесса и снижать неспецифическую резистентность организма (Саратикова А.С., 1974). Мобилизация адаптационных реакций, повышающих резистентность организма к разнообразным воздействиям, включая инфекционные, позволяет предполагать, что растительные экстракты с иммуностимулирующим (адаптогенным) влиянием активируют энергетическое обеспечение защитных реакций путем ускорения действия ключевых ферментативных систем и процессов биосинтеза ферментов.

Каждое растение является уникальной «химической фабрикой», продуцирующей многообразие действующих веществ. Из 350 тыс. видов растений приблизительно у 4% изучена биологическая активность. В фармакогнозии принято все вещества, встречающиеся в растении, делить на биологически активные и сопутствующие. Биологически активные (или физиологически активные, действующие) вещества обладают лечебными свойствами, сопутствующие — меняют действие основного соединения (повышают его всасываемость, ускоряют усвоение, усиливают полезное действие, уменьшают/снижают вредное воздействие). Присутствие сопутствующих веществ в лекарствах, выделенных из растений, считается преимуществом таких медикаментов перед химиопрепаратами.

От синтетических препаратов растительные средства отличаются разносторонностью положительного действия. Каждое растение одновременно содержит большое количество соединений различных химических групп, в связи с чем создание идеальной классификации лекарственных растений затруднительно. Органические вещества, содержащиеся в лекарственных растениях, делят на соединения первичного и вторичного биосинтеза (Кретович В.Л., 1986; Муравьева Д.А., 1991). К первым относятся белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды, ферменты, витамины, органические кислоты. Вещества вторичного биосинтеза включают гидроароматические, фенольные соединения, гликозиды, алкалоиды, эфирные масла, терпены и терпеноиды, каучук, гутту, регуляторы роста растений, антибиотики. Термин «вещества вторичного происхождения» является условным, так как обозначаемые им соединения играют важную роль в обмене веществ

растений и имеют значение для их выживания (защищают их от грибов, бактерий, насекомых, делают несъедобными для животных, способствуют опылению, привлекая насекомых, повышают устойчивость к засухе или морозу и т. д.).

### Аминокислоты, протеолитические ферменты

Ведущая роль в обмене веществ принадлежит белковым соединениям и нуклеиновым кислотам. Они составляют основу протоплазмальных структур и выполняют каталитические функции. Растения синтезируют все входящие в состав белка аминокислоты за счет аммиака и нитратов. Из простых белков в растениях наиболее часто встречаются альбумины и глобулины. Так, основную массу белков масличных семян (сои, арахиса и др.) составляют глобулины. В растениях также в значительных количествах содержатся белки с небелковыми компонентами (фосфо-, липо-, глико-, хромо-, метало-, нуклеопротеины). При участии нуклеиновых кислот осуществляются синтез белков, явления роста, передача наследственных свойств растений. В некоторых растениях содержатся в свободном состоянии пиримидиновые и пуриновые основания, а также их производные. Они образуют с рибозой и дезоксирибозой нуклеозиды. Каждый вид растений имеет постоянный и свойственный ему нуклеотидный состав ДНК и РНК.

### Углеводы

Крахмал — запасной углевод, содержащийся преимущественно в высших растениях. В состав крахмала входят полисахариды (96-98%), минеральные вещества (0,2-0,7%), твердые жирные кислоты (до 0,6%), другие вещества (Муравьева Д.А., 1991). Полисахариды крахмального зерна представлены амилазой (17-24%) и амилопектином (76-83%), которые под действием кислот и ферментов подвергаются гидролизу. В результате частичного гидролиза образуются декстрины. В эту категорию относят фруктозан, инулин, полисахарид клеточных стенок растений пектин, меди (кальциевые, магниевые, калиевые соли высокомолекулярных кислот).

### Витамины

В растениях содержатся витамины (А, Е, F, группы В и др.), которые придают им целебные свойства. Витамины синтезируются как высшими, так и низшими растениями. Ряд витаминов поступают из растений в форме провитаминов. К ним относятся предшественники витамина А (каротиноиды) и группы В (стерины, в т. ч. эргостерол; в животном организме растительные фитостеролы превращаются в холестеролы). Все растения содержат витамины и провитамины. Обычно они сочетаются в растениях, что увеличивает силу биологического влияния последних на организм человека; при этом некоторые растения накапливают витамины в больших количествах.

Из водорастворимых витаминов в растениях широко распространена аскорбиновая кислота. При медленной сушке растений она разрушается под действием ферментов. Под влиянием содержащейся в растениях аскорбиновой кислоты в организме человека активизируется фагоцитоз, возрастает сопротивляемость инфекциям, простудным заболеваниям, усиливаются дезинтоксикационные процессы. Аскорбиновая кислота способствует ликвидации воспалительного процесса, заживлению эрозий, изъязвлений слизистых оболочек. Аналогичные эффекты оказывает витамин Р (биофлавоноид), поэтому максимальное действие наблюдается при их совместном использовании. Высокую Р-витаминную активность проявляют флавоноиды и их гликозиды. Одной из форм проявления синергизма аскорбиновой кислоты и полифенольных соединений является их антибиотическая активность (Петрова В.П., 1986). Антибиотический эффект комплекса объясняют ингибирующим действием флавонов на ферментативные системы клеток: агликоновая фракция флавоновых гликозидов ингибирует действие полифеноксидазы и цитохромоксидазы. Предполагает, что биофлавоноиды вступают в соединение с железом и медью, которые

являются активными группами этих ферментных систем. Растения — важный источник каротинов. Известно более 70 каротиноидов (большинство из них содержит 40 атомов углерода), на образование которых влияют такие факторы, как особенности внешней среды (условия вегетационного периода), солнечный свет, влажность (Петрова В.П., 1986). Накоплению каротина способствует повышенная температура. Молодые растущие растения содержат больше каротина, чем старые. Из витаминов группы К в растениях содержится только К<sub>1</sub>.

### Органические кислоты

К летучим алифатическим кислотам относятся муравьиная, уксусная, пропионовая, масляная, изомаляновая, изовалериановая; к нелетучим — кислоты, которые содержат гидроксильные (оксикислоты) или карбонильные группы. Почти во всех растениях присутствуют яблочная и лимонная кислоты, в некоторых — шавелевая кислота. Растения южных широт содержат винную кислоту (например, виноград). Высокой физиологической активностью обладают кетокислоты — пировиноградная, шавелевоуксусная, α-кетоглутаровая. Из ароматических кислот широко распространены в растениях бензойная, галловая, салициловая, сиреневая, протокатеховая, коричная, кофейная. Производными коричной кислоты являются кумаровая и кумариновая кислоты.

### Вещества вторичного синтеза

К веществам вторичного синтеза относятся алкалоиды, гликозиды, терпеноиды, эфирные масла. Действие алкалоидов на организм человека многогранно: они влияют на нервную систему, имеют антибиотическую, противовоспалительную активность, оказывают фунгистатическое и бактериостатическое влияние на микобактерии туберкулеза, способствуют задержке роста злокачественных опухолей, способны воздействовать на вирус гриппа.

**Тритерпены.** При приеме внутрь, настоя трав, содержащих сапонины, наблюдается отхаркивающее действие. Они усиливают секрецию бронхиальных желез, разжижают мокроту, понижают ее вязкость. Некоторые сапонины оказывают мочегонное (например, почечный чай), потогонное действие, обладают свойством понижать артериальное давление, вызывать рвоту. Некоторые тритерпеновые сапонины солодки обнаруживают гипохолестеринемический и гормоноподобный эффекты (фитогормоны).

**Эфирные масла.** Известно около 2500 видов растений, выделяющих эфирные масла. В атмосферу Земли в течение года поступает около 175 млн тонн эфирных масел. Эфирные масла содержатся как в наземных, так и в подземных частях (органах) растений. Из 100 кг растительного сырья можно получить эфирного масла эвкалипта 3 кг, лаванды 2,9 кг, шалфея 1,4-1,7 кг и т. д. (Шеврыгин Б.В., 1997). У ряда растений эфирные масла, особенно содержащие фенольные соединения, служат своеобразной химической защитой от бактерий. Для терпеновых соединений характерен широкий спектр биологической активности. Они воздействуют на все органы и системы, влияют на различные процессы в организме, обладают низкой токсичностью. Монотерпеноиды оказывают многогранное действие: антимикробное, противовирусное, антифунгальное, антигельминтное, инсектицидное, антисептическое, обезболивающее, антигистаминное, противовоспалительное, противоревматическое, противоартритное, противоопухолевое, противосудорожное, спазмолитическое, отхаркивающее, диуретическое, гипотензивное, слабительное, успокаивающее (Sticher O., 1977). Удачное сочетание антимикробных свойств и способности повышать неспецифическую реактивность организма, по мнению исследователей, позволяет использовать эфирные масла как лечебно-профилактические средства при острых респираторных заболеваниях, для искусственного обогащения внутренней среды помещений детских ясельных коллективов биологически активными веществами растительного происхождения. Фитотерапию (эфирные масла мяты, лаванды, аниса) применяли в зимне-весенние месяцы, учитывая, что в это время у детей наблюдается снижение напряженности клеточного и гуморального иммунитета (Андрущук А.А. и соавт., 1982; Макачук Н.М. и соавт., 1990). В результате проведенных курсов профилактики получен положительный клинический эффект. Так, значительно уменьшилась частота и продолжительность респираторных заболеваний, их тяжесть, снизилось количество вялотекущих, затяжных ринитов. Периоды выздоровления после различных респираторных заболеваний протекали без осложнений. Среднее количество пропущенных по болезни дней снизилось в ≥3 раза, в группе часто болеющих детей — в 4-5 раз. После



3-недельного курса фитотерапии активность Т-системы лимфоцитов весной не снижалась, а абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов, их функциональная активность устанавливались на уровне весенней нормы. Динамика и количество В-лимфоцитов соответствовали сезонной норме у здоровых детей. Применение летучих биологически активных веществ приводило к улучшению показателей неспецифической защиты (авторы изучали количественный и качественный состав поверхностной и глубокой аутофлоры кожи, индекс и коэффициент бактерицидности), снижению микробной обсемененности помещений.

## В поисках «идеального» растения

Лекарственные растения применяются человеком с незапамятных времен. В результате научно-технической революции, бурного развития химического производства и всеобщей ориентации на синтетические препараты фитотерапия на время отошла на второй план. Однако в начале XXI столетия, проанализировав статистику побочных эффектов и негативных последствий лекарственной терапии химически синтезированными препаратами, медицинская общественность вновь обратилась к использованию растительных препаратов как наиболее щадящему и физиологичному воздействию на организм. Так, в США в 1998 г. прямой экономический ущерб от побочных эффектов и негативных последствий лекарственной терапии (в основном синтетическими лекарственными средствами) превысил объем всего фармацевтического рынка страны. Кроме того, внимание к растительным препаратам способствует все большее распространение хронической патологии, требующей щадящей и в то же время многовекторной терапии. В связи с данными тенденциями 70% патологических состояний, по мнению экспертов ВОЗ, следует лечить с использованием средств на основе лекарственных растений, которые отличаются от химически синтезированных медикаментов существенно лучшим профилем безопасности и комплексным воздействием на организм.

Вместе с тем ряд проблем и сложностей препятствует раскрытию потенциала фитотерапии. Как известно, эффективность фитопрепаратов напрямую зависит от качества растительного сырья и концентрации активных веществ в готовом экстракте. Главная проблема заключается в том, что лекарственные растения неомогенны по содержанию биологически активных веществ (БАВ), определяющих их лекарственную ценность. В растениях, собранных в природной среде

произрастания или выращенных в нестандартизированных условиях, уровень этих субстанций может отличаться в 2-4 раза (рис. 1).

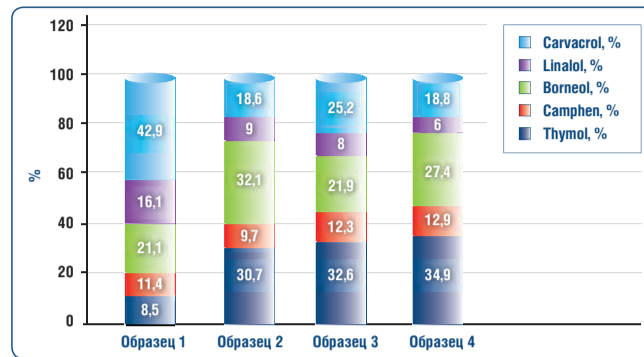


Рис. 1. Вариабельность биохимического профиля разных экземпляров растений одного вида на примере тимьяна

Несмотря на то что промышленность давно научилась извлекать какое-либо одно активное вещество из растительного сырья, отсутствие биохимической гомогенности диких растений не позволяет получить стандартизованный нативный экстракт (как сложную смесь активных веществ), гарантирующий высокое и неизменное содержание всех активных субстанций растений, а также их оптимальные пропорции. Поэтому до настоящего времени возможности целенаправленного эффективного воздействия на патологический процесс (как при применении синтетических лекарственных средств) при помощи растительных препаратов были крайне ограниченными. Трудно представить использование в медицинской практике нестандартизированного синтетического препарата, например антибиотика, в котором содержалось бы только примерное количество активной субстанции с диапазоном возможных отклонений почти в 4 раза. Тем не менее в фитотерапии повсеместно используются нестандартизированные фитопрепараты.

Концепция фитониринга, разработанная компанией «Бионорика СЕ» с целью устранения указанных недостатков фитопрепаратов, подразумевает замкнутый цикл производства, начиная с производства собственного стандартизованного растительного сырья (гомогенного по содержанию активных веществ) и заканчивая получением стандартизованных экстрактов и готовых лекарственных форм.

Для этого на базе института химии растений (г. Инсбрук, Австрия) в лабораторных условиях проводятся изучение лекарственных растений и биохимическую идентификацию

БАВ, которые обуславливают лекарственные свойства растений. После определения действующих фитосубстанций проводится поиск «идеального» растения: сотни экземпляров дикорастущих растений подвергаются биохимическому анализу с целью выделения «идеального» представителя с рекордным содержанием БАВ. Впоследствии путем вегетативного размножения «идеального» экземпляра формируются собственный пул растений и семенной фонд для промышленной культивации, чтобы обеспечить производство сырья наивысшего качества.

Культивация растений в компании «Бионорика СЕ» также проводится в стандартизованных условиях, минимизирующей воздействие человеческого фактора и влияний внешней среды. Этот инновационный подход позволяет добиться биохимической гомогенности растительного материала, а значит, соблюдения главного условия получения стандартизованного экстракта с высоким содержанием БАВ (рис. 2).

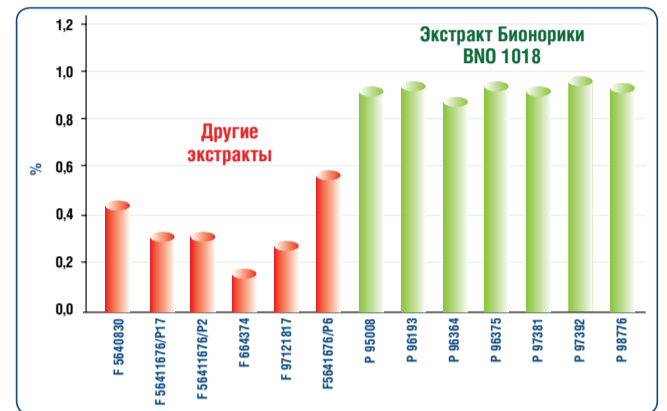


Рис. 2. Содержание тимола в экстрактах из дикорастущего тимьяна и фитониринговом экстракте тимьяна ВНО 1018

Использование инновационных запатентованных методов получения экстрактов, адаптированных к физико-химическим особенностям биологически активных фитосубстанций (низкотемпературная вакуумная экстракция, автоматизация производственных процессов, лабораторный контроль биохимического состава экстракта на каждой стадии производственного процесса и др.), позволяет получать готовые специальные экстракты, отличающиеся рекордным содержанием БАВ лекарственных растений с постоянным соблюдением их пропорций и концентрации независимо от партии и года сбора урожая.

## АНОНС

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

### Науковий симпозіум з міжнародною участю

## XVIII Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Сучасні досягнення в області профілактики і лікування захворювань органів травлення»

7-8 квітня, м. Київ

**Місце проведення:** Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Початок о 9:00.

У рамках симпозіуму заплановано провести **Європейський курс післядипломної освіти «Нові горизонти в лікуванні хронічного панкреатиту та захворювань печінки»**. Курс організований Європейською асоціацією гастроентерології, ендоскопії та нутриціології – EAGEN (European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition) разом із НМАПО ім. П.Л. Шупика, Українською гастроентерологічною асоціацією.

Керівник європейського курсу післядипломної освіти – президент EAGEN Т. Milosavljevic. У роботі курсу братимуть участь провідні фахівці Європи та України.

Науковий керівник Національної школи гепатологів, гастроентерологів України – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор Н.В. Харченко.

7 квітня в аудиторії НМАПО ім. П.Л. Шупика відбудеться засідання Академії здорового харчування, присвячене аспектам корекції харчування, питанням запобігання та лікування хвороб гастроентерологічного профілю.

Науковий симпозіум проводиться згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженим МОЗ і НАМН України.

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей.

Слухачі отримають **Європейський сертифікат з післядипломної освіти**.

**Оргкомітет**

Тел.: (044) 432-04-73, e-mail: gastro\_endo@ukr.net

Міністерство охорони здоров'я України  
 Національна академія медичних наук України  
 Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика  
 Українська діабетологічна асоціація

### VII НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

## «Актуальні питання сучасної діабетології»

17-19 березня 2016 рік, м. Київ

doms.vira@gmail.com  
 office.vira.kiev@gmail.com  
 (044) 272-29-22;  
 (063) 804-48-62

З питань участі у конференції звертатись у редакцію журналу «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром»





Bionorica®

# Захворювання органів дихання?

# Імупрет®

7 рослинних  
компонентів



перешкоджає  
поширенню інфекції<sup>1</sup>



зміцнює імунітет<sup>2</sup>



захищає від рецидивів  
та ускладнень<sup>3</sup>

## Розкриваючи силу рослин

**Імупрет®. Показання до застосування:** Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. **Спосіб застосування та дози:** В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти с 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день, діти з 1 до 2 років по 5 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.

2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгона Н in vitro (О. Мельников, О.Рильская), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).

3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) Лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmel) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

**Імупрет® краплі:** Р.С. №UA/6909/01/01 від 26.07.12. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 26.07.12.

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

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



О.Ф. Мельников, д.м.н., профессор, О.Г. Рыльская, к.м.н., Т.А. Заяц, В.Д. Пшеничкина, А.Д. Прилуцкая, ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины»; В.И. Литус, д.м.н., Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

## Экспериментальное исследование иммунореабилитационного действия фитопрепарата Имупрет при применении антибиотиков



О.Ф. Мельников

В настоящее время значительно увеличилась частота применения антибиотиков при заболеваниях верхних дыхательных путей. Несмотря на эффективность в лечении бактериальной патологии, применение антибиотиков сопряжено с рядом негативных последствий, косвенно способствующих хронизации патологических процессов.

Одним из таких неблагоприятных эффектов является выраженное иммуносупрессивное воздействие большинства антибиотиков на ключевые звенья иммунной защиты [11, 15]. В этой связи чрезвычайно актуальным является поиск способов нивелирования данного воздействия на организм.

Фитопрепараты с иммуномодулирующим действием давно применяются в клинической медицине для лечения воспалительных заболеваний. Одним из эффективных препаратов, использующихся в оториноларингологии, является фитопрепарат Имупрет, обладающий выраженным противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [1, 4, 5, 9, 12]. Отдельные иммунологические исследования, свидетельствующие о том, что в результате применения препарата у больных с респираторными инфекциями, хроническими заболеваниями глотки существенно улучшаются некоторые показатели системного иммунитета: препарат способен восстанавливать иммуногенез у животных с иммунодефицитом [8, 10, 13], а в исследованиях *in vitro* показана его способность активировать цитотоксические клетки небных миндалин человека [7, 8]. Вместе с тем известно, что использование большинства антибиотиков может сопровождаться угнетением защитных реакций иммунной системы [11, 15]. В связи с вышеизложенным представлялось целесообразным провести исследования по определению иммунореабилитационных свойств препарата в отношении факторов специфической и неспецифической резистентности у животных, получавших различные антибактериальные средства.

### Материал и методы

Экспериментальные исследования были проведены на 50 крысах линии Wistar с массой тела 200-220 г разводки вивария ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины». Для изучения воздействия разных антибиотиков животных, разделенных на 5 групп по 10 особей в каждой, применяли следующие препараты: ципрофлоксацин, амоксициллин, азитромицин, гентамицин в дозировках, рекомендованных фирмой-изготовителем и рассчитанных с учетом массы тела. По окончании курса приема антибиотиков животным групп исследования в течение 5 дней вводили *per os* Имупрет (1 капля препарата на 1 мл физиологического раствора), у животных контрольной группы использовали физиологический раствор. При этом крыс иммунизировали путем внутривентриального введения эритроцитов барана в дозе  $2,5 \times 10^8$ . На 5-е сутки после иммунизации в селезенке животных всех групп определяли количество антителообразующих клеток (АОК) с помощью метода локального гемолиза в геле [14] в нашей микромодификации [5].

Кроме того, из крови животных были выделены мононуклеары путем центрифугирования на градиенте плотности фиколл-верографин ( $d=1,077$ ), приготовлены клеточные взвеси на питательной среде Игла MEM

Таблица. Количество антителообразующих клеток в селезенке крыс при введении различных антибиотиков

Группа животных	Статистические показатели			
	М	ПК	n	p
Контроль	95,5	40-120	5	Исходный
Ципрофлоксацин	48,5	10-65	5	<0,05
Амоксициллин	66,6	30-85	5	>0,05
Азитромицин	75,5	30-100	5	>0,05
Гентамицин	33,3	0-55	5	<0,05

Примечания: М – среднее значение; ПК – пределы колебаний; n – количество исследований; p – достоверность различий (t-критерий Стьюдента).

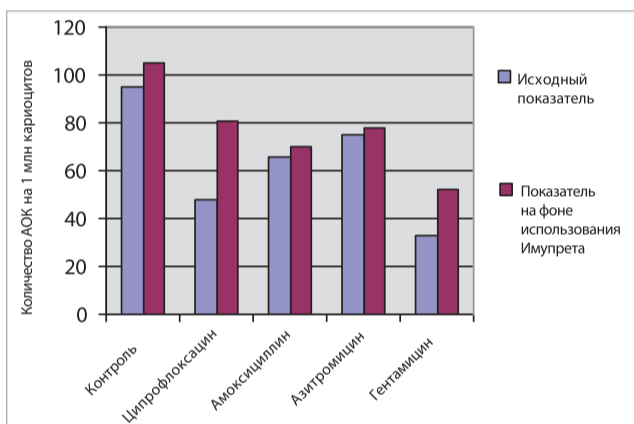


Рис. 1. Влияние применения препарата Имупрет на восстановление антителогенеза в селезенке крыс после приема различных антибиотиков

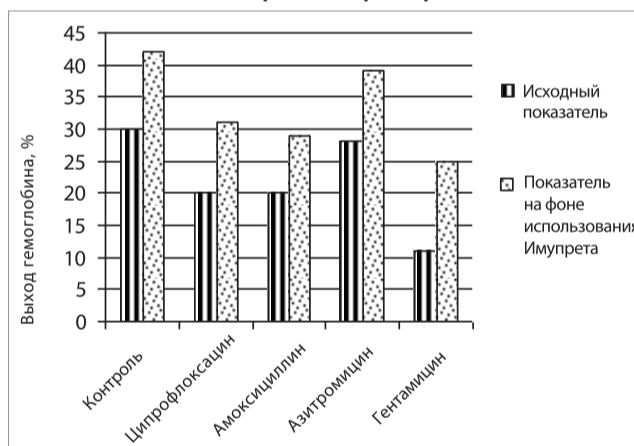


Рис. 2. Уровень активности ЕЦК крови крыс линии Wistar при действии различных антибиотиков на фоне использования Имупрета и без него

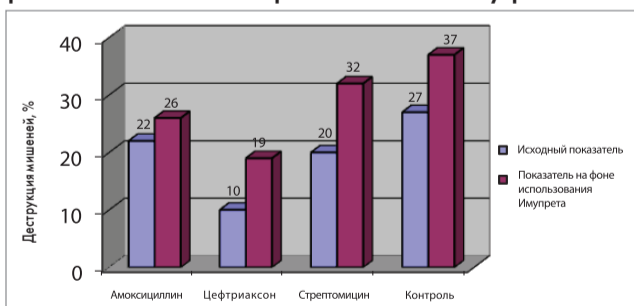


Рис. 3. Влияние антибиотиков и Имупрета на активность ЕЦК

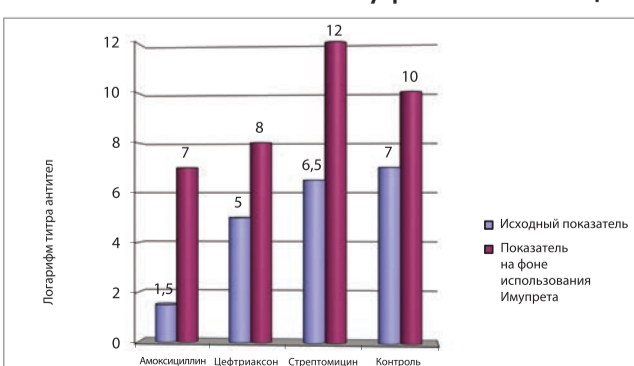


Рис. 4. Влияние препарата Имупрет на восстановление антителообразования к антигенам клебсиеллы в условиях приема различных антибиотиков

и исследована естественная цитолитическая активность клеток крови в отношении метаболически малоактивных эритроцитов кур путем определения степени их разрушения по выходу гемоглобина [6].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрического t-критерия Стьюдента [2].

### Результаты и обсуждение

Результаты изучения влияния антибиотиков на антителогенез в селезенке крыс представлены в таблице.

Из представленных в таблице данных следует, что ципрофлоксацин и гентамицин ( $p < 0,05$ ) активно угнетали образование антител в селезенке животных в ответ на введение эритроцитов барана. Применение препарата Имупрет сопровождалось частичным (на 50%) восстановлением антителогенеза у животных, получавших гентамицин, и практически полным его возобновлением при использовании ципрофлоксацина ( $p < 0,02$ ; рис. 1).

Результаты исследований активности естественных цитотоксических клеток (ЕЦК) крови у животных, получавших различные антибиотики, представлены на рисунке 2, из которого следует, что достоверно ее угнетал гентамицин, тенденция к снижению активности ЕЦК отмечалась при влиянии амоксицилина и ципрофлоксацина, тогда как азитромицин практически не воздействовал на указанный параметр.

В целом результаты описанного исследования схожи с данными ранее выполненного нами эксперимента, в котором в условиях воздействия разных антибиотиков (амоксицилина, цефтриаксона, стрептомицина) проводилась вакцинация животных пероральной вакциной Биостим в течение 5 дней с одновременным применением Имупрета или без него. Результаты сопоставлялись на 8-й день.

Результаты эксперимента продемонстрировали, что наибольшим подавляющим воздействием на клеточный иммунитет обладает цефтриаксон (угнетение цитолитической активности Т-лимфоцитов на 63%). Применение Имупрета уменьшало данное воздействие в 2 раза (угнетение на 29%; рис. 3).

Наиболее выраженное подавляющее воздействие на гуморальный иммунитет оказывал амоксициллин (угнетение на 78%). Важно отметить, что применение Имупрета полностью нивелировало иммуносупрессивное влияние данного антибиотика (рис. 4).

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что фитопрепарат Имупрет реализует иммунореабилитационные эффекты при угнетении иммунных реакций, вызванных применением антибиотиков. Следует отметить, что свойство Имупрета восстанавливать иммунологический потенциал организма в равной степени относится как к специфическим, так и к врожденным факторам иммунитета, что косвенно было продемонстрировано в клинико-иммунологических исследованиях, выполненных ранее [8].

С учетом того, что вектор их изменений имеет негативную направленность, представляется целесообразным повсеместное использование фитопрепарата Имупрет при назначении антибактериальных средств.

Список литературы находится в редакции.



## Юрист — врачу: разговор «без галстуков»



Ю. Н. Сторожук

**В своей работе врач сталкивается с массой различных ситуаций, к сожалению, не только медицинских. Юридическая плоскость работы врача сегодня во многом остается terra incognita, поэтому ориентироваться в часто встречающихся в повседневной практике правовых темах иногда не менее важно, чем в основах медицины и фармацевтики. В этой публикации рассмотрен ряд вопросов, ответы на которые интересуют участников семинаров Академии Успешного Врача. За время существования проекта у нас накопился объемный багаж подобной информации – прописных, на наш взгляд, истин. Как показывает практика, именно понимания азов не хватает врачам для защиты своих интересов. А секретам мастерства не каждый юрист захочет делиться...**

В недавно вышедшей книге «Доктора, зарабатывайте!» авторы Юрий Чертков и Валерий Кидонь попробовали сломать стереотип фокусирования исключительно на вопросах медицинских и предоставили мне, юристу, возможность поговорить с врачом «без галстуков», то есть, открыто, просто и в доступной форме рассказать:

- как обманывают и чем запугивают медицинских специалистов (работники силовых структур, пациенты-манипуляторы);
- как не переплачивать за юридические услуги;
- как бороться за свою зарплату;
- как избегать внеплановых, в том числе ночных (праздничных), дежурств;
- как зарабатывать, не подвергая риску свою репутацию, не нервничать по пустякам и не волноваться зря.

Жаль, что объем статьи не позволяет осветить все болезненные вопросы, поэтому коснусь наиболее часто затрагиваемых тем, которые охватывают:

- потенциально конфликтные зоны врача (с пациентом, администрацией и др.);
- оптимизацию оплаты юридических услуг в том случае, когда эти услуги могут понадобиться.

Для удобства читателей формат изложения предполагает типичный вопрос врача юристу и ответ последнего, с объяснением деталей и возможных уловок предполагаемых участников ситуации.

Сразу даем совет: худой мир лучше доброй ссоры, и в идеале все конфликты нужно решать мирным путем, но иногда доктору также нужно «показывать зубы». Понимание доктором своих прав и обязанностей успокаивает потенциальных жалобщиков, дает понять сотрудникам правоохранительных органов, что не только они разбираются в законодательстве, и значительно упрощает жизнь врача.

Как юрист, в этой статье я обращаюсь к врачу не как к потенциальному клиенту, а как к собеседнику – снимаю галстук, расстегиваю воротничок рубашки... Итак, приступаем...

**❓ Пациент нарушает медицинские предписания, ведет себя конфликтно и вызывающе. Как я могу застраховаться от его претензий, обращений в суд и проч., если у него возникнут проблемы в процессе лечения?**

Отказ от медицинских предписаний, нарушение утвержденных в лечебном учреждении правил внутреннего распорядка, неявка на запланированный прием (равно как и любые другие обстоятельства, имеющие значение по сути) нужно подтверждать в порядке, предусмотренном действующим законодательством Украины.

Доказательства следует сразу собирать с таким прицелом, чтобы они подошли и были убедительными для суда. Это, так сказать, максимальная степень защиты.

**Статья 5 Гражданского процессуального кодекса (ГПК) Украины. Доказательства**

1. Доказательствами являются любые фактические данные, на основании которых суд устанавливает наличие или отсутствие обстоятельств, обосновывающих требования и возражения сторон, и иных обстоятельств, имеющих значение для разрешения дела.

2. Эти данные устанавливаются на основании объяснений сторон, третьих лиц, их представителей, допрошенных в качестве свидетелей, показаний свидетелей, письменных доказательств, вещественных доказательств, в частности звуко- и видеозаписей, заключений экспертов.

Доказательствами нарушений со стороны пациента могут быть акты общей формы; запись в медицинскую документацию; внесение в медицинскую карту даты следующего приема и получение подписи пациента об ознакомлении с указанной датой и т. д. Если вы видите, что дело принимает серьезный оборот, то соответствующие письменные документы следует дополнительно заверить подписями работников лечебного учреждения (как минимум двух). О вызове их как свидетелей в случае необходимости можно будет просить суд (даже если сами подписанты со временем передумают или, как это часто бывает, не захотят ввязываться в спор).

**Акт общей формы**

*Акт общей формы – это лист бумаги, на котором сверху написано (от руки или напечатано) «акт общей формы», чуть ниже указаны место и дата составления (можно указать и время). Далее указывается, что акт составлен в присутствии лиц (приводятся ФИО, должности) в подтверждение факта (нарушения предписаний, режима, иное). Затем следует непосредственно описание (чем детальнее, тем лучше). Внизу присутствующие подписывают акт в подтверждение того, что изложенные факты действительно имели место.*

Этот простой акт общей формы будет для суда доказательством в понимании ст. 57 ГПК Украины.

**❓ Есть ли смысл обжаловать решение руководства лечебно-профилактического заведения, которое не выплачивает заработную плату за сверхурочную работу и заставляет писать заявления за собственный счет?**

Обжалование – это последняя мера, которая сводится к конфронтации

с руководством. Учитывая особенности работы администраций лечебных учреждений, да еще во время реформ, это будет иметь значение только для принципиальной победы. Финансовый выигрыш от ситуации может быть не таким большим, как потраченные усилия, а поменять работу можно и без обжалования решений администрации.

Возможно, более эффективной будет иная тактика. Вы можете подавать письменные заявления, в которых будете указывать даты и нормы сверхурочного труда, а также излагать просьбу оплатить ваш труд согласно требованию действующего законодательства. Таким образом, не переходя к прямому обжалованию, вы собираете доказательную базу, даете понять администрации, что в вашем случае урегулировать ситуацию нужно иначе, а дополнительно получаете весомый аргумент для проведения переговоров и поиска компромиссного решения.

**❓ Пациент на приеме угрожает мне увольнением с работы, проблемами с начальством, подачей заявлений в милицию и прокуратуру. Могу ли я записать его угрозы на диктофон или на видео, чтобы потом доказать, что инициатором конфликта выступил именно пациент? Можно ли вести видеонаблюдение в кабинете, чтобы избежать подобных ситуаций?**

Скрытое видеонаблюдение в Украине запрещено законом (осуществлять его могут только правоохранительные органы по санкции суда). Запрет закреплен в ст. 359 Уголовного кодекса Украины (предусмотрен штраф от 200 до 1000 необлагаемых минимумов или ограничение/лишение свободы на срок до 4 лет; если преступление совершено группой лиц или был причинен существенный вред – лишение свободы на 7-10 лет).

**Статья 31 Конституции Украины**  
*Каждому гарантируется тайна переписки, телефонных разговоров, телеграфной и другой корреспонденции. Исключения могут быть установлены только судом в случаях, предусмотренных законом, с целью предотвратить преступление или установить истину при расследовании уголовного дела, если иными способами получить информацию невозможно.*

**Статья 307 Гражданского кодекса Украины. Защита интересов физического лица при проведении фото-, кино-, теле- и видеосъемки**

1. Физическое лицо может быть снято на фото-, кино-, теле- или видеопленку лишь при его согласии. Отсутствие согласия лица на съемку его

на фото-, кино-, теле- или видеопленку допускается, если съемки проводятся открыто на улице, на собраниях, конференциях, митингах и других мероприятиях публичного характера. <...>

3. Съемка физического лица на фото-, кино-, теле- или видеопленку, в том числе тайное, без согласия лица может быть проведено лишь в случаях, установленных законом.

Как видим, с видеозаписью больше вопросов, чем ответов. Видеозапись в суде будет оцениваться критично. Адвокат другой стороны с легкостью найдет нормы, которые не позволяют использовать видеоматериалы как доказательство. Да и согласитесь, установка камер наблюдения в кабинете врача – в настоящее время нонсенс. А вот использовать диктофон или мобильный телефон для записи разговора (ссоры, конфликта) можно, причем не только для подтверждения оскорблений или угроз. Самым фактом записи можно одернуть, «привести в чувство» скандалиста – и он начнет более тщательно подбирать слова. Проверено неоднократно: само лишь намерение проведения видео- или аудиозаписи часто оказывает положительное воздействие на ситуацию.

В случае попадания дела в суд судья по собственному усмотрению будет оценивать аудиозапись. Это значит, что он может принять ее как доказательство, а может и отказать. Но даже в этом случае велика вероятность того, что, прослушав ее, судья (как человек, а не вершитель правосудия) сделает выводы, кто в реальности является агрессором и инициатором конфликта.

**❓ Пациент на приеме ведет себя неадекватно: угрожает, требует «выполнять клятву Гиппократу». Что можно сделать, чтобы поставить на место наглеца, не нарушая закон?**

Клиент – это главное. И в работе врача, и в практике юриста.

Есть клиент (пациент), который много кричит и буянит, грозит пойти к главврачу, написать жалобу в прокуратуру или милицию. Но подобные крикуны, как правило, так же быстро остывают. Он или добился своего, или поссорился, «выпустил» пар, проклял вас и лечебное учреждение, добавил, что ноги его здесь больше не будет... И ушел. Это не самый плохой вариант, если честно.

Хуже, если вы столкнетесь с «цепным псом» (нечастая, слава богу, категория жалобщиков и сутяг, которые «идут на принцип», упорствуя до окончательной победы или сокрушительного поражения). Именно такие «борцы» не просто ругаются, а сживают со свету





врача (врага, родственника, бывшую жену и т. п.).

«Цепной пес» пойдет к вашему руководству, опишет конфликт и неудовольствие от вашей работы в нужных ему цветах. Если потребуется, визит будет нанесен повторно. Пациент может поставить условие, например, наказать врача или заставить его принести извинения.

В данном случае многое зависит от администрации заведения. Крайне важно заручиться поддержкой вышестоящего персонала в конфликте с подобным пациентом! Часто, не разбираясь или действуя под горячую руку, руководству проще вызвать врача, отчитать в жесткой форме и побыстрее закрыть вопрос.

Подобные пациенты очень эффективны, даже если не имеют юридического образования и не прибегают к правовой помощи. Борьба с ними глупо, в любом случае в процессе борьбы вы проиграете больше, чем выиграете.

Задача врача — распознать подобного пациента. Внешне они довольно спокойны, но при усугублении конфликта становятся заметными вязкость, неадекватная принципиальность, цепкость. С подобными людьми (в случае, если в действиях врача есть повод для критики или возможных жалоб) лучше решать проблему методом компромисса.

И еще одно. Вы можете совершенно спокойно и честно признаться пациенту, что не давали клятву Гиппократу. В свое время в СССР выпускники медицинских институтов давали клятву советского врача. Но скоро уже четверть века, как Советский Союз канул в небытие. Спросите пациента, читал ли он клятву Гиппократу, знает ли, о чем, собственно, там речь. Весьма вероятно, что оригинальный текст Гиппократу его немало удивит... И вы на досуге тоже поинтересуйтесь — приписываемые знаменитому древнегреческому врачу слова давно утратили прикладное значение и, кроме исторической ценности, ничем не примечательны.

**?** Мне угрожают тем, что заставят через суд выплатить причиненный моральный ущерб? Насколько реальна эта угроза?

Моральный ущерб и его компенсация в Украине — предмет нескончаемых спекуляций. Пригрозить врачу тем, что он еще и «моральный вред компенсирует», — это классика жанра. Причем к подобному шантажу намного чаще всего прибегают люди, с вопросом совершенно не знакомые. А еще чаще — совершенно мало в нем смыслящие!

Во-первых, реалии украинской судебной системы очень сильно отличаются от американского правосудия, которое большинству из нас знакомо только по голливудским фильмам. Наши судьи скептически и руководствуются исключительно буквой украинского закона. Очень редко судья, отступив от нормы закона, выносит решение, исходя только из факта нарушения права.

Например, в случае смерти физического лица суд может определить компенсацию в размере 100-150 тыс. грн. В судебной практике бывали случаи, когда сумма доходила до 500 тыс. грн, но это очень редкое исключение. Чаще же суд оперирует в своих вердиктах намного меньшими цифрами.

В Украине очень сложно взыскать 100 тыс. грн, даже имея для этого

серьезные основания и доказательств. Это очень непрогнозируемый процесс (много зависит от того, как на дело смотрит конкретный судья). Как правило, если есть иск о возмещении вреда (ДТП, земельный спор, иное), дополнительно к которому заявляется требование о моральном ущербе, то сумма последнего составляет порядка 2-3 тыс. грн.

Что говорит Закон?

**Статья 23 Гражданского кодекса (ГК) Украины. Компенсация морального ущерба (часть 3)**

*3. Моральный ущерб возмещается деньгами, другим имуществом или другим способом.*

*Размер денежного возмещения морального ущерба определяется судом в зависимости от характера правонарушения, глубины физических и душевных страданий, ухудшения способностей пострадавшего или лишения его возможности их реализации, степени вины лица, причинившего моральный ущерб, если вина является основанием для возмещения, а также с учетом других обстоятельств, которые имеют существенное значение. При определении размера возмещения учитываются требования разумности и справедливости.*

Во-вторых, украинское законодательство не имеет нормативного акта или утвержденной формулы, на основании которой определяется размер морального ущерба, который подлежит компенсации. Критерии определения размера компенсации морального ущерба, прописанные в части 3 ст. 23 ГК Украины, очень условны. Соответственно, судья применяет их «на глазок», по своему усмотрению.

**?** У меня есть вопрос, достаточно простой, однако мне нужна помощь юриста. При этом у меня нет времени попасть на консультацию к юристу. Подскажите, что я могу сделать?

Идеальный (и бесплатный, к тому же) способ в данном случае — сформулировать свой вопрос в соответствующем разделе на специализированных форумах или сайтах, где есть опция правовой помощи врачам. Не поленитесь, распишите вопрос и дайте все точные данные, названия должностей и даты. Не ставьте юристу невыполнимую задачу — догадываться, что именно вы имели в виду и чего на самом деле хотите. Вопрос должен быть краток, но информативен и понятен.

В течение разумного срока (1-7 дней) вы получите ответ. Если нет, не стесняйтесь напомнить о себе.

Один и тот же вопрос вы можете задать на нескольких онлайн-ресурсах. Если ответы, данные разными юристами, практически совпадают, можете быть уверены, что получили исчерпывающую информацию по своему запросу. Если же ответы отличаются, необходим более детальный анализ, возможно, с личной консультацией или по телефону. Но это уже, скорее всего, потребует финансовых расходов.

**?** У меня возникли проблемы и нужна юридическая помощь, но я не хочу переплачивать. И где гарантии, что юрист предоставит качественные услуги и я останусь удовлетворена результатом?

Оказавшись в сложной ситуации, не спешите бросаться за юридической помощью к кому-либо. Не спешите подписывать договор с адвокатом или юристом в тот же день, когда вы узнали о проблеме, если счет действительно идет на часы! В 90% случаев у вас есть

как минимум день-два для того, чтобы подобрать юриста.

В юриспруденции, как и в медицине, важен человеческий фактор. В идеале адвокат или юрист должен быть проверенным в конкретных ситуациях или рекомендованным знакомыми, которые сталкивались с ним в деле. Вы должны доверять представителю, а также понимать, что он не пытается заработать на вашем деле и не расценивает Вас сугубо как клиента.

Безусловно, в случае привлечения юридической помощи без рекомендаций вы тоже вполне можете найти хорошего юриста. Но сработаетесь ли вы, найдете ли общий язык — вот в чем вопрос. Специалист может оказаться высококвалифицированным, но вы переплатите 20-30%.

В большинстве (70%) подобных ситуаций события развиваются следующим образом.

1. Вы нанимаете юриста.
2. Вы оговариваете сумму вознаграждения юриста вслепую, не зная ни уровня компетенции, ни возможностей; также вы платите аванс (вы не знаете его, он не знает вас).
3. Юрист начинает работать, и вы замечаете: юрист никуда не спешит (и много больше времени уделяет другим клиентам), вы не можете ему дозвониться (даже если звоните раз в 3-4 дня), к Вашему вопросу он относится очень флегматично и без горения.
4. Вы проявляете беспокойство, начинаете спрашивать у знакомых и консультироваться у других юристов (потому что, как оказалось, ваша проблема решается месяцами, а не в ночь с субботы на воскресенье). Оказывается, что правовая помощь по проблеме стоит

процентов на 30% дешевле, чем вы заплатили. К тому же находятся проверенные юристы, которые сделали бы это быстрее и с большим рвением.

5. Но вы понимаете, что аванс уплачен и коней на переправе не меняют...

Поверьте, это не идеальный сценарий для работы над делом о взятке или, например, о причинении вреда здоровью! Если у вас еще нет опыта судебных споров и общения с правоохранительными органами, от доверия юристу зависит очень многое.

Еще одна маленькая хитрость. Свэряйте цены. Это экономика, как и все в нашей жизни! Найдите 2-3 юристов, опишите им проблему и узнайте, за какую сумму они готовы оказывать сопровождение. Также предложите им кратко обрисовать пути решения (и сопоставьте полученные планы). И уже затем, по принципу тендера, примите решение.

Если вы понимаете, что у вас проблемы, то уже можно подключать юриста для консультирования. Это еще не значит, что нужно подписывать договор и давать деньги. В любом случае в такой ситуации необходима консультация, и по ее результатам вы поймете, требуется ли вам помощь.

**Подводя итоги, хочется напомнить простую истину: спасение утопающих — дело рук самих утопающих. Думайте, решайте, оценивайте ситуацию самостоятельно, берегите свои финансы и не бойтесь узнавать новое. Чтобы выжить в наше непростое время, врачу нужно становиться более самостоятельным, разносторонне образованным и успешным!**





## «Академия успешного врача»

ЦИКЛ ТРЕНИНГОВ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Академия представляет собой **7 уровней навыкового обучения врачей.** Данная программа выводит врачей на **качественно новый уровень коммуникаций с пациентами, управления карьерой, финансами и собственным временем**

Каждый уровень программы является ступенькой к достижению успеха

**новая книга!**



Эта книга покажется вам провокационной, но, прочитав ее, вы откроете для себя неожиданные вещи. Мы собрали все наши наработки за много лет и надеемся, что наш труд в корне изменит ваше представление о самой благородной из профессий. Мы хотим научить вас не только работать, но и зарабатывать.

**По вопросам обучения и приобретения книги обращайтесь:**  
 Компания «Агентство Медицинского Маркетинга»,  
 Киев, ул. Володи Дубинина, 6, Тел.: 452-22-03, 423-44-99;  
 e-mail: admin@amm.net.ua



# ЛЕФЛОК

## -Дарниця



Розчин для інфузій.

1 мл розчину містить левофлоксацину гемігідрат в перерахуванні на левофлоксацин 5 мг

- ✓ **ШИРОКИЙ АНТИМІКРОБНИЙ СПЕКТР<sup>1,2</sup>**
- ✓ **ЗРУЧНА СТУПІНЧАСТА ТЕРАПІЯ<sup>\*\*</sup>**
- ✓ **ПРОГРЕСИВНЕ ВИРОБНИЦТВО ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ У ПОЛІПРОПІЛЕНОВИХ ФЛАКОНАХ З ЄВРО-КОВПАЧКОМ<sup>3</sup>**

# Азицин®

**ПРЕПАРАТ ВИБОРУ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ  
МОНОТЕРАПІЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ  
ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ І ГРУПИ,  
У СКЛАДІ КОМБІНОВАНОЇ  
АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ III -IV ГРУПИ<sup>4</sup>**



**ЛЕФЛОК-Дарниця.** Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/14011/01/01 від 31.10.2014. **Діюча речовина.** Levofloxacin. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТХ. J01M A12. **Показання.** Запальні захворювання, спричинені чутливими до левофлоксацину бактеріями: пневмонії, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції шкіри та м'яких тканин, хронічний бактеріальний простатит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших хінолонів до будь-якого компонента препарату. Епілепсія. Побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів. **Фармакологічні властивості.** Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, є S-енантіомером рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину. Діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомеразу IV. **Побічні реакції.** Грибові інфекції, включаючи гриби роду Candida, розмноження інших резистентних мікроорганізмів. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**АЗИЦИН®.** Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/0137/01/01 від 12.11.2013, UA/0137/02/01 від 09.12.2013. **Діюча речовина.** Азитроміцин. **Лікарська форма.** Капсули. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макролідів, лінкозаміди та стрептограміни. Код АТХ. J01F A10. **Показання.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: верхніх дихальних шляхів (бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, отит середнього вуха); нижніх дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт і загострення хронічного бронхіту, негоспітальна пневмонія); шкіри та м'яких тканин: хронічна мігруюча еритема (I стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинна піодермія; інфекції, що передаються статевим шляхом (неускладнений уретрит/цервіцит, спричинений Chlamydia trachomatis). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до азитроміцину, до інших компонентів препарату або до будь-якого іншого антибіотика групи макролідів або кетолідів. Тяжкі порушення функції печінки, нирок. Не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків через теоретичну можливість ерготизму. Не слід застосовувати у дітей з масою тіла ≤45 кг. **Фармакологічні властивості.** Азитроміцин є представником групи макролідних антибіотиків – азалідів, що мають широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50s-субодиницею рибосом та запобігання транслокації пептидів при відсутності впливу на синтез полінуклеотидів. **Побічні реакції.** Оральний кандидоз, запаморочення/вертиго, порушення зору, погіршення слуху, відчуття серцебиття, нудота, блювання, діарея, анафілаксія, лімфоцитопенія та ін. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

\*\* Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення, що свідчить про те, що ці шляхи є взаємозамінними.<sup>1</sup>

Джерело інформації:

1. Інструкція для медичного застосування препарату Лефлок -Дарниця.

2. [www.urgent.com.ua/ru-issue-article-328](http://www.urgent.com.ua/ru-issue-article-328)

3. [www.darnitsa.ua/press-center/media/105-progresivne-virobnitstvo-infuziynikh-rozchiniv-u-polipropilenovikh-flakonakh-z-evro-kovpachkom](http://www.darnitsa.ua/press-center/media/105-progresivne-virobnitstvo-infuziynikh-rozchiniv-u-polipropilenovikh-flakonakh-z-evro-kovpachkom)

4. Наказ МОЗ України від 19 березня 2007 р. № 128

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»  
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. [www.darnitsa.ua](http://www.darnitsa.ua)

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА  
**Дарниця**



# Выбор антибиотика для лечения инфекций нижних дыхательных путей

**Несмотря на то что этиология внебольничной (ВП) и госпитальной пневмонии сегодня хорошо изучена, а в арсенале врача имеется широкий выбор антибактериальных препаратов (АБП), уровни смертности от инфекций нижних дыхательных путей остаются высокими. Другой проблемой в лечении указанной группы заболеваний является возрастающая микробная резистентность к современным антибиотикам. В связи с этим не прекращается поиск оптимальных режимов антибиотикотерапии, которые позволят достичь полной эрадикации возбудителя при минимальных побочных эффектах и рисках развития антибиотикорезистентности.**

Бактериальные инфекции респираторного тракта вносят весомый вклад в структуру заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний, особенно среди пациентов раннего детского и пожилого возраста. Трудности в лечении бактериальной инфекции дыхательных путей обусловлены тем, что врач должен принять немедленное решение о назначении больному АБП, не располагая данными об этиологически значимом инфекционном агенте. Основным возбудителем пневмоний является *Streptococcus pneumoniae*, который обуславливает от 30 до 80% случаев ВП у лиц всех возрастных групп (Зубков М.Н., 2002; Чучалин А.Г., 2006). Однако в последние годы отмечается повышение частоты атипичных пневмоний как среди взрослого населения, так и в детской популяции (Шихнебиев Д.А., 2014). Доля атипичных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) составляет 8-25% случаев. В связи с возрастанием числа больных с тяжелыми дефектами иммунитета (ВИЧ-инфекция, врожденный иммунодефицит, онкогематологические заболевания, длительная терапия кортикостероидами и иммунодепрессантами и др.) отмечается увеличение доли пневмоний, вызванных оппортунистическими инфекциями, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (Ноников В.Е., Мышьяков В.И., 2011).

Инфекции нижних дыхательных путей в цифрах (Дзюблик А.Я., 2015; Островский Н.Н., 2015; Щербак И.Б., 2015; Юдина Л.В., 2015):

- заболеваемость пневмонией в Европе – 2-15 случаев на 1 тыс. населения в год;
- частота пневмонии в США – 5,6 млн случаев ежегодно, из них 60 тыс. – с летальным исходом;
- заболеваемость пневмонией в Украине в 2013 г. – 448,7 случая на 100 тыс. населения, летальность – 1,08%;
- ВП занимает 1-е место в структуре причин смерти по причине инфекционных заболеваний, 6-е и 4-е место – среди причин общей смертности и летальных исходов у пациентов старше 65 лет соответственно;
- в глобальном масштабе количество больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) составляет более 64 млн;

- прогнозируют, что к 2030 г. ХОЗЛ станет 3-й по частоте причиной смерти в мировой популяции, уступая лишь инсульту и ишемической болезни сердца;
- смертность от обострения ХОЗЛ в стационаре – 8-11%;
- 22-43% больных, пролеченных в стационаре по поводу обострения ХОЗЛ, умирают в течение года после выписки;
- 5% пациентов с тяжелым обострением ХОЗЛ умирают в первые 30 дней после госпитализации, 39% – в течение последующих 5 лет.

Другой проблемой, с которой приходится сталкиваться врачу в практической деятельности, является возрастающая антибиотикорезистентность. Широкая доступность антибиотиков вследствие безрецептурного отпуска из аптек, профилактическое назначение при вирусных инфекциях, неправильный выбор стартового АБП, дозы и кратности его введения приводят к появлению и распространению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Необходимым условием успешной антибактериальной терапии является полная эрадикация возбудителя. В условиях, когда лечение не обеспечивает полной ликвидации патогенных микроорганизмов, возможны селекция устойчивых к применяемому препарату штаммов и возникновение антибиотикорезистентности (Жаркова Л.П. и соавт., 2011; Дзюблик Я.А., Дзюблик А.Я., 2014). На примере золотистого стафилококка показано, что некоторые возбудители способны вырабатывать резистентность всего за 2 года, так что проблема супербактерий представляет собой реальную угрозу. Выбор стартового АБП усложняется не только необходимостью эмпирического назначения и вероятной резистентностью возбудителя, но и необходимостью максимально сохранять препараты резерва.

Этиологическая структура ВП неоднородна, причинно значимые возбудители отличаются у пациентов разных возрастных и клинических групп, поэтому режим антибиотикотерапии следует подбирать в каждом случае индивидуально. Наиболее частым возбудителем ВП у пациентов I-II группы являются *Streptococcus pneumoniae*. Реже этиологическим

фактором выступают *Mycoplasma pneumoniae* (13-37%), *Chlamydia pneumoniae* (до 17%), *Haemophilus influenzae* (5-10%). В 10-13% случаев заболевание обусловлено вирусами. У пациентов III-IV группы среди возбудителей ВП также доминирует пневмококк, реже выделяется гемофильная палочка. В 3-7% случаев встречается легионеллезная ВП, а также обусловленная *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus* и грамнегативными энтеробактериями (с большей частотой, чем при ВП с легким течением). Сохраняется роль *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, вирусов, но в меньшей степени. У пациентов с тяжелым течением заболевания возрастает риск ВП, вызванной синегнойной палочкой (*P. aeruginosa*). Этот риск наиболее высок у больных с бронхоэктазами. Самостоятельная роль *H. influenzae* и *M. pneumoniae* в генезе тяжелой пневмонии незначительна, тем не менее они могут выступать копатогенами в полимикробной ассоциации, усугублять течение болезни и прогноз. Установлено, что практически у каждого второго больного с тяжелой пневмококковой ВП одновременно удается обнаружить серологические признаки активной микоплазменной или хламидийной инфекций. При тяжелой ВП наиболее высокий уровень летальности обусловлен *S. aureus* (31,8%) и *Klebsiella pneumoniae* (35,7%), несколько меньший – *Legionella pneumophila* (14,7%) и *S. pneumoniae* (12,3%). До 50% случаев ВП всех степеней тяжести остаются этиологически нерасшифрованными, даже несмотря на применение всех современных методов диагностики (Симонов С.С., 2011; Чучалин А.Г., Куценко М.А., 2012).

Для обострения ХОЗЛ легкой степени тяжести (ОФВ<sub>1</sub> > 50%) наиболее характерными патогенами являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*. Роль *M. pneumoniae* в обострении ХОЗЛ определена неточно, однако в некоторых исследованиях частота ее обнаружения достигает 9%. Обострения средней степени тяжести (30% < ОФВ<sub>1</sub> < 50%) сохраняют такой же спектр основных патогенов при снижении роли *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. При тяжелых обострениях ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> < 30%) и среднетяжелых обострениях с наличием отягочающих факторов имеет место высокий риск наличия синегной палочки или энтеробактерий в качестве действующего микробного агента (Чучалин А.Г., Куценко М.А., 2012).

Согласно приказу МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128 лечение ВП рационально начинать с аминопенициллинов или макролидов на догоспитальном этапе, аминопенициллинов в комбинации с макролидами или цефалоспоринов в условиях стационара (табл. 1).

Продолжение на стр. 78.

Таблица 1. Выбор АБП для лечения ВП (Перцева Т.А., Козлов Р.С., Симонов С.С. и соавт., 2011)

Клиническая группа	Антибиотик первой линии		Антибиотик второй линии
	Препарат выбора	Альтернативный препарат	
Амбулаторное лечение			
Группа I Нетяжелое течение при отсутствии сопутствующей патологии и других модифицирующих факторов	Амоксициллин или препарат группы макролидов перорально	Препарат группы ФХ III-IV поколения перорально	1. Препарат группы макролидов или доксициклин (при неэффективности аминопенициллинов) перорально 2. Препарат группы аминопенициллинов или ФХ III-IV поколения (при неэффективности макролидов) перорально
Группа II Нетяжелое течение при наличии сопутствующей патологии и/или других модифицирующих факторов	Амоксициллин/клавуланат или цефуроксим перорально	Препарат группы ФХ III-IV поколения перорально или цефтриаксон парентерально (только при невозможности приема препарата выбора per os)	Препарат группы β-лактамов в комбинации с макролидами или монотерапия препаратом группы ФХ III-IV поколения
Стационарное лечение			
Группа III Нетяжелое течение, госпитализация в терапевтическое отделение	Препарат группы защищенных аминопенициллинов парентерально + препарат группы макролидов или цефалоспориин II-III поколения + макролид	Препарат группы ФХ III-IV поколения парентерально	Препарат группы ФХ III-IV поколения или карбапенемов парентерально
Группа IV Тяжелое течение, госпитализация в отделение интенсивной терапии	Препарат группы защищенных аминопенициллинов парентерально + препарат группы макролидов или цефалоспориин III поколения + макролид	Препарат группы ФХ III-IV поколения + β-лактамный антибиотик внутривенно	Препарат группы карбапенемов + ФХ III-IV поколения внутривенно или препарат группы карбапенемов + макролид внутривенно
	При подозрении на <i>P. aeruginosa</i> : цефалоспориин III-IV поколения с антисинегнойной активностью + аминогликозид + левофлоксацин (ципрофлоксацин) парентерально	Цефалоспориин III-IV поколения с антисинегнойной активностью + аминогликозид + макролид внутривенно	Меропенем + аминогликозид + левофлоксацин (ципрофлоксацин) внутривенно



# Выбор антибиотика для лечения инфекций нижних дыхательных путей

Продолжение. Начало на стр. 77.

Чувствительность пневмококка к β-лактамам антибиотикам, макролидам и фторхинолонам (ФХ) остается высокой. Однако рост доли атипичных возбудителей в этиологической структуре ВП ведет к тому, что аминопенициллины не всегда эффективны в качестве стартовой терапии. Нечувствительность к β-лактамам антибиотикам также могут проявлять 5-7% штаммов гемофильной палочки. Отдельно следует назвать *M. catarrhalis* – практически все штаммы (>90%) выделяют β-лактамазы, поэтому незащищенные пенициллины в таких случаях обычно неэффективны. (Симонов С.С., 2011). У пациентов с аллергией в анамнезе на β-лактамы АБП лечение начинают с препарата ряда макролидов. При неэффективности β-лактама АБП на старте амбулаторного лечения нетяжелой ВП следует заменить АБП на макролид. У пациентов с ВП III группы лечение в условиях стационара начинают с комбинации β-лактама АБП парентерально и макролида. ФХ показаны для лечения пациентов IV группы или при неэффективности препаратов первой линии.

Что касается лечения пациентов с ХОЗЛ, то в соответствии с приказом МЗ Украины от 27.06.2013 г. № 555 антибиотикотерапия показана только больным с инфекционным обострением указанной патологии. При этом Н.В. Щербенюк и О.А. Яковлева (2012) на основании проведенного анализа назначений АБП в госпитальных условиях установили, что 11,43% пациентов с инфекционным обострением ХОЗЛ не получали необходимую антибактериальную терапию. Систематический обзор клинических исследований показал, что назначение АБП при инфекционном обострении ХОЗЛ снижает риск ранней смерти на 77%, неудач при лечении на 53%, гнойность мокроты на 44%.

Следующие симптомы указывают на необходимость приема АБП при обострении ХОЗЛ:

- усиление гнойности мокроты;
- увеличение объема отделяемой мокроты;
- усиление одышки;
- потребность в механической вентиляции (инвазивной или неинвазивной).

Усиление гнойности мокроты в данном случае является ведущим симптомом, для назначения АБП достаточно сочетания усиления гнойности мокроты с повышением ее объема или усилением одышки.

В качестве стартовой эмпирической антибиотикотерапии следует назначать аминопенициллины, макролиды или цефалоспорины II-III поколений. Альтернативными препаратами служат ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин). Учитывая вероятный спектр возбудителей, у пациентов на амбулаторном этапе лечения АБП назначают эмпирически, бактериологическое исследование мокроты при этом проводить не обязательно. При выборе АБП стоит учитывать анамнез предыдущих обострений и приема АБП за последние 3 мес. У больных со среднетяжелым и тяжелым обострением ХОЗЛ, которые проходят лечение в условиях стационара, микробиологическое исследование мокроты необходимо из-за риска выявления антибиотикорезистентных штаммов и атипичных возбудителей.

Макролиды наряду с аминопенициллинами рекомендованы как стартовые препараты в комбинированной терапии благодаря их способности накапливаться и длительно сохранять эффективные концентрации в ткани легких, направленности спектра действия на атипичную и грамположительную флору. Назначение макролидов при ХОЗЛ может быть ограничено только в случаях, когда пациент параллельно получает препарат из группы теофилинов. ФХ показаны при наличии факторов риска, подозрении на выявление синегнойной палочки, а также при указании на использование других АБП в предшествующие 3 мес или неэффективности пенициллинов при предыдущем обострении.

Показания к назначению макролидов при инфекциях нижних дыхательных путей (Перцева Т.А., Козлов Р.С., Симонов С.С. и соавт., 2011; Чучалин А.Г., Куценко М.А., 2012):

- неэффективность аминопенициллина при стартовой терапии ВП на амбулаторном этапе;
- стартовая амбулаторная терапия ВП при аллергии на β-лактамы АБП у пациента;

- в комбинации с β-лактамам АБП при стартовой терапии ВП на госпитальном этапе;

- альтернативное лечение тяжелой ВП IV группы в комбинации с АБП группы аминогликозидов, ФХ или карбапенемов;

- стартовая амбулаторная терапия обострения ХОЗЛ.

При выборе АБП группы макролидов особое внимание следует обратить на азитромицин – полусинтетический 15-членный макролид, который создает высокие концентрации в тканях и проявляет бактерицидный и бактериостатический эффекты в отношении многих возбудителей. Активность азитромицина в сравнении с другими макролидами выше в отношении наиболее частых возбудителей инфекций нижних дыхательных путей: *H. influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы), *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, и несколько меньше – в отношении *S. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *Bordetella pertussis*. Азитромицин известен и своим постантибиотическим эффектом, который по продолжительности в отношении гемофильной палочки и легионеллы превосходит соответствующий показатель для кларитромицина. Благодаря высокой липофильности азитромицин хорошо накапливается в различных органах и тканях. Внутривенные концентрации препарата в 10-100 раз превышают таковые в плазме крови. Наибольшие концентрации создаются в миндалинах, аденоидах, экссудате среднего уха, слизистой оболочке бронхов и бронхиальном секрете, а также в эпителии альвеол. Высокий уровень препарата в бронхах и легких поддерживается в течение нескольких суток после его отмены. Это свойство азитромицина выделяет его на фоне других АБП класса и позволяет рекомендовать в качестве препарата выбора среди макролидов для лечения инфекций дыхательных путей (Сарыгина О.Д., 2007; Чучалин А.Г., 2012).

Показания к назначению ФХ при инфекциях нижних дыхательных путей (Ноников В.Е., Мышьяков В.И., 2011; Сидоренко С.В., 2011; Лещенко С.И., 2009):

- тяжелая ВП, среднетяжелая пневмония у пациентов с риском выделения микробных ассоциаций (возраст старше 65 лет, тяжелая сопутствующая патология, муковисцидоз);

- нозокомиальная пневмония: в течение 5 дней от начала заболевания ФХ могут быть назначены в качестве монотерапии, после 5-7-го дня – в комбинации с антисинегнойными препаратами;

- среднетяжелое и тяжелое инфекционное обострение ХОЗЛ у пациентов старше 65 лет;

- безрезультатное применение β-лактамов антибиотиков и макролидов (в адекватных дозах) на догоспитальном этапе, подозрение на легионеллезную пневмонию;

- долевые и многодолевые пневмонии у пациентов с аллергией на β-лактамы АБП;

- отсутствие эффекта от лечения цефалоспорином и макролидами в условиях стационара у пациентов с пневмонией или ХОЗЛ;

- случаи неэффективности стартовых АБП при смешанной инфекции (туберкулез, сепсис, эндокардит и т. д.).

Механизм действия хинолонов принципиально отличается от такового других АБП. Эта особенность обеспечивает активность ФХ в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных, штаммов микроорганизмов. Мишенью ФХ являются бактериальные топоизомеразы (топоизомераза IV и ДНК-гираза) – ферменты, осуществляющие изменение пространственной конфигурации молекулы бактериальной ДНК на различных этапах ее репликации. Хинолоны проявляют высокое сродство к комплексу «ДНК-фермент», а участок их связывания получил название «хинолоновый карман». В формировании последнего принимают участие все субъединицы фермента и молекула ДНК, для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного фермента. Одна из классификаций ФХ, часто используемых в практике, приведена в таблице 2.

Левифлоксацин – левовращающий изомер офлоксацина, представитель III поколения ФХ. Он хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, обладает высокой биодоступностью (на уровне 99%). Около 5% этого АБП подвергается метаболизму в печени с образованием двух неактивных метаболитов. До 75-90% препарата выводятся почками путем клубочковой фильтрации и, частично, путем канальцевой секреции

Поколение	Препараты
I (нефторированные хинолоны)	Налидиксовая кислота Оксалиновая кислота Пипемидовая кислота
II (монофторхинолоны)	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Эноксацин Офлоксацин Пефлоксацин Флероксацин Ломефлоксацин
III (дифторхинолоны)	Левифлоксацин Спарфлоксацин Грепафлоксацин
IV (трифторхинолоны)	Моксифлоксацин Гатифлоксацин Гемифлоксацин Тривафлоксацин Клинафлоксацин Ситафлоксацин

в неизменном виде; до 4% элиминируются в течение 72 ч с фекалиями. Препарат обладает широким спектром антибактериальной активности, в том числе в отношении возбудителей внутрибольничных инфекций и патогенов, синтезирующих β-лактамазы. Левифлоксацин создает очень высокие концентрации (превышающие сывороточные) в альвеолярных макрофагах, слизистой оболочке бронхов и бронхоальвеолярной жидкости. Длительный период полувыведения, обеспечение высокой тканевой и внутриклеточной концентрации, а также наличие постантибиотического эффекта позволяют назначать левифлоксацин в режиме 1 р/сут (Галева Ж.А., Зырянов С.К., 2012).

В случае лечения пациентов с респираторными инфекциями важно, что левифлоксацин проявляет высокую активность в отношении резистентных к ампициллину штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β-лактамазы штаммов *M. catarrhalis*, атипичных возбудителей (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*). Ценным свойством левифлоксацина, принципиально отличающим этот АБП от ранних ФХ, является высокая активность в отношении грамположительных кокков – *S. pneumoniae* (включая пенициллинрезистентные), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans*. Левифлоксацин оказался наиболее активным АБП в отношении синегнойной палочки среди новых ФХ (Лещенко С.И., 2009). В настоящее время препарат считается одним из наиболее безопасных представителей класса. Частота развития кардио-, гепато- и фототоксических реакций на фоне лечения левифлоксацином ниже, чем при терапии другими ФХ. Устойчивость патогенов к левифлоксацину и моксифлоксацину развивается реже, чем к другим ФХ. Спектр показаний к применению левифлоксацина, одобренных Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), наиболее обширный в сравнении с таковым для других ФХ.

**ФХ – препараты резерва, к назначению которых следует подходить взвешенно. Высокая активность ФХ в отношении респираторных патогенов и низкие уровни микробной резистентности позволяют использовать этот класс АБП в лечении тяжелых пневмоний и инфекционных обострений ХОЗЛ, а также при неэффективности других АБП. В качестве альтернативных препаратов для амбулаторного лечения ВП, а также стартовой терапии обострения ХОЗЛ и ВП в условиях стационара рекомендованы макролидные АБП.**

На фармацевтическом рынке Украины представлены отечественные препараты азитромицина Азицин® и левифлоксацина Лефлок® («Дарница»). Азицин доступен в таблетированной форме по 500 мг в таблетке. Удобный прием препарата – всего одна таблетка в день – повышает приверженность пациентов к лечению без потери эффективности терапии. Лефлок® выпускается в двух лекарственных формах (раствор для инфузий и таблетки), что позволяет проводить ступенчатую терапию как на госпитальном этапе, так и амбулаторно. Высокая безопасность и приемлемая для украинского покупателя цена позволяют рекомендовать Азицин® и Лефлок® для лечения респираторных инфекций при наличии соответствующих показаний.

Подготовила Мария Маковецкая





I.C. Чекман, член-кореспондент НАН і НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Видатному вченому-фармакологу Надії Олександрівні Горчаковій — 75 років

**Надія Олександрівна Горчакова — одна з активних працівників Alma mater. Надзвичайна працездатність, вміння швидко і талановито написати статтю, підготувати науковий звіт кафедри, добрати яскраві ілюстрації до наукової доповіді... Н.О. Горчакова створює на кафедрі особливу атмосферу, у якій хочеться працювати ефективніше.**

## Наукова робота

Кандидатська дисертація Н.О. Горчакової — «Вплив серцевих глікозидів на сумарний і фракційний вміст білків міокарда» — виконувалася під керівництвом О.І. Черкеса й успішно захищена в 1967 р. Дослідниця встановила, що серцеві глікозиди в умовах серцевої недостатності та гемічної гіпоксії відновлюють фракційний склад скоротливих білків міокарда, передусім актоміозину, що опосередковано свідчить про безпосередній вплив серцевих глікозидів на скоротливі білки. Через кілька років це визначив грузинський вчений Н.В. Карсанов. Окрім того, Н.О. Горчакова довела нормалізуючий ефект серцевих глікозидів у разі серцевої патології на вміст саркоплазматичних білків, рівень яких свідчить про здатність глікозидів впливати на провідну систему міокарда. У подальших наукових роботах Надія Олександрівна підтвердила можливість глікозидів відновлювати вміст нуклеїнових кислот у разі серцевої недостатності та гемічної гіпоксії.

Докторську дисертацію — «Фармакологічні аспекти комплексоутворення кардіотропних засобів з катіонами біометалів» — Н.О. Горчакова захистила в 1980 р. (визнана кращою дисертацією серед фармакологів). Ця робота присвячена фізико-хімічним механізмам реалізації кардіотропного ефекту серцевих глікозидів завдяки їх комплексоутворенню з катіонами кальцію, що сприяє конформації їх молекул, а також з катіонами магнію, а це забезпечує взаємодію з рецептором — калій-магнієвою АТФ-азою.

У подальшому Надія Олександрівна Горчакова продовжувала досліджувати комплексні сполуки з кальцієм і магнієм, похідні глутамінової та сукцинової кислот. Таким чином були закладені основи створення та впровадження синтетичних комплексних сполук із біометалами. Здійснено доклінічні та клінічні випробування комплексної сполуки глутамінової кислоти з катіонами кальцію, магнію і калію з умовною назвою «Глутамакс». Визначені антигіпоксичні, кардіо- й органопротекторні властивості глутамаксу, що мало неабияке значення для кардіологічної, терапевтичної клініки, кардіохірургії, спортивної медицини та космічних досліджень. Були також проведені клінічні дослідження в кардіологічних клініках та інститутах фізіології України, Російської Федерації. Препарат Глутамакс вживали космонавти для забезпечення стабільності електролітного обміну в крові, м'язах і кістках. Досліджуючи сполуки, похідні сукцинової кислоти, Н.О. Горчакова визначила найактивнішу з них — суфан. В експерименті сполука продемонструвала м'який кардіотонізуючий та антиаритмічний вплив. У клініці була підтверджена наявність у суфану кардіотонічних властивостей і можливість його застосування в разі гострої та хронічної серцевої недостатності, зокрема під час оперативних втручань.

Дослідження фізико-хімічних властивостей серцевих глікозидів Надія Олександрівна продовжила в напрямі з'ясування ролі процесів комплексоутворення в організмі катіонів біометалів із глікозидами. Показано, що введення серцевих глікозидів зумовляє перерозподіл концентрації вільних і зв'язаних катіонів біометалів. Константи стійкості серцевих глікозидів із катіонами магнію та кальцію визначають більшу лабільність їхніх

біокомплексів в організмі. Завдяки ЕПР дослідженням було показано, що, залежно від проявів терапевтичного і тканинного ефекту серцевих глікозидів, можуть формуватися різні координаційні структури глікозидів у взаємодії з біолігандами. Аналіз фазових станів біомембран саркоплазматичного ретикулулу серця кролів методом ЕПР із застосуванням спінових міток підтвердив, що глікозиди суттєво зменшують час обертальної кореляції спінової мітки в біомембрані, змінюючи її мікров'язкість.

Цей факт, а також обчислені константи стійкості комплексів серцевих глікозидів із фосфатидилхоліном свідчать про взаємодію кардіостероїдів із ліпідним компонентом біологічних мембран, що позначається на функціональних характеристиках останніх. Все це дало змогу виділити комплекси глікозидів із біометалами як провідний чинник, що визначає їх фармакодинаміку, а також прояснити трофічні ефекти кортикостероїдів за серцево-судинної недостатності гемодинамічного типу та гемічної гіпоксії. Тобто отримано підтвердження теорії академіка О.І. Черкеса про трофічну дію серцевих глікозидів. Подальші дослідження похідних сукцинової кислоти були пов'язані з визначенням кардіо- та органопротекторних властивостей похідного сукцинової кислоти — яктону.

Початок 60-х років ХХ століття характеризувався значним інтересом науковців до вивчення ролі кальцію у фізіологічних процесах організму, патогенезі різних захворювань, механізмі дії лікарських засобів. Цьому напрямку досліджень присвячено чимало наукових праць викладачів кафедри фармакології Національного медичного університету, які друкувалися у багатьох вітчизняних і зарубіжних журналах. Водночас значно меншу увагу звертали на роль магнію в організмі, особливо в контексті впливу лікарських засобів на обмін цього макроелемента. Потрібно було заповнити прогалину, тому я розпочав роботу над книгою «Магній в медицині», яка побачила світ лише в 1992 р. у видавництві Stiinta (м. Кишинів, Республіка Молдова). Співавторами книги стали відомі вчені-фармакологи Н.О. Горчакова і С.Л. Ніколай, докторські дисертації яких присвячені вивченню впливу лікарських засобів на вміст магнію в органах за різних патологічних станів організму.

Продовження досліджень з вивчення властивостей препаратів, що містять магній, та їх узагальнення передувало підготовці та виданню в 2007 р. спільно з викладачами Запорізького державного медичного університету (І.А. Мазур, В.Ф. Беленічев, Л.І. Кучеренко, Н.В. Бухтіярова, Н.В. Савченко, С.В. Горбачова) монографії «Магнійвмісні препарати: фармакологічні властивості, застосування». У роботі викладені результати власних розробок і дані літератури, що стосуються фармакокінетики та фармакодинаміки магнію і магнійвмісних препаратів, застосування їх у медичній практиці.

За останні роки значно зріс інтерес теоретиків і клініцистів до метаболічних препаратів, що зумовлено клініко-фармакологічними особливостями цієї групи медикаментів. Метаболічними препаратами називають засоби природного або синтетичного походження, що за хімічною структурою подібні до субстратів (метаболітів) організму. Дослідженнями мого вчителя академіка О.І. Черкеса закладено теоретичні основи

вивчення метаболічних засобів. Продовжуючи наукові розробки в цьому напрямі, вважав за необхідне розробити їх класифікацію. На кафедрі фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця продовжують всебічно досліджувати ці метаболічні препарати. Спільно з моєю ученицею — професором кафедри фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця Н.О. Горчаковою — та членом-кореспондентом РАМН П.А. Галенко-Ярошевським у 2001 р. було видано «Очерки фармакології серед метаболіческой терапії». У цій роботі викладено сучасні уявлення про біохімічні, фізіологічні, фізико-хімічні, молекулярні механізми дії, застосування в клінічній практиці метаболічних препаратів. Описано основні принципи метаболічної фармакотерапії, проаналізовано порушення енергетичного та пластичного (білкового) обміну за різних патологічних станів, показання до застосування субстратів і регуляторів метаболізму — ендогенних адаптогенів.

Питанню фармакології метаболічних препаратів присвячено й інше видання — «Кардиопротекторы» (2005), співавтором якого також виступила Надія Олександрівна Горчакова.

**До метаболічних препаратів належить і нікотинамід. Вивчення його фармакологічних властивостей узагальнено в багатьох працях зарубіжних і вітчизняних дослідників. З-поміж останніх слід відзначити учня академіка О.І. Черкеса, завідувача кафедри фармакології Львівського медичного інституту, професора Ю.О. Петровського, та його учня, очільника кафедри фармакології Одеського медичного інституту професора Я.Б. Максимовича.**

**На кафедрі фармакології, якою маю честь керувати понад сорок років, досліджували квантово-фармакологічні й антиоксидантні властивості нікотинамідів. Ми встановили, що цей метаболічний препарат значно зменшує токсичність антрациклінового антибіотика доксорубіцину. Результати досліджень висвітлено в монографії «Нікотинамід» (2008), співавторами якої є мої учні — професор Н.О. Горчакова, доцент О.О. Нагорна, кандидат фармацевтичних наук Т.Ю. Небесна.**

Нове видання «Фармакології» здійснено в 2001 р. Основним у його підготовці був принцип: завідувачі кафедри є авторами того розділу, з проблематики якого вони проводять власні дослідження. Нове видання підручника позитивно оцінили викладачі і студенти. Почалася праця над третім виданням «Фармакології». Співавтори отримали завдання підготувати доручені їм розділи з урахуванням досягнень світової фармакологічної науки та педагогіки. Над підручником працювали майже два роки; значно розширено зміст основних розділів, додано нові дані, обсяг збільшено з 456 до 794 сторінок. У 2011 р. «Фармакологія» побачила світ у видавництві «Нова книга». У зв'язку з необхідністю викладання курсу фармакології російськомовним студентам вирішили видати даний підручник і російською мовою. Він з'явився друком у цьому ж видавництві в 2013 р.

Необхідність викладання фармакології англійськомовним студентам спонукала до підготовки колективом кафедри відповідного підручника англійською мовою.

До співпраці були запрошені доктор фізіологічних наук, професор кафедри англійської мови Черкаського державного університету ім. Богдана Хмельницького Н.І. Панасенко та завідувач кафедри методики навчання іноземних мов і прикладної лінгвістики, доктор філологічних наук, професор П.О. Бех, професор Н.О. Горчакова й автор цієї книги. Підручник Pharmacology побачив світ у 2006 р. у видавництві «Нова книга».

Викладання фармакології студентам стоматологічного факультету має свої особливості. Специфіка практичної



Н.О. Горчакова

діяльності лікарів-стоматологів, домінуюче використання ними препаратів певних фармакологічних груп, шляхи їх введення в особливих лікарських формах обумовили видання підручника з фармакології для студентів стоматологічних факультетів.

У 2011 р. викладачі НМУ ім. О.О. Богомольця, Одеського національного медичного університету та вищого державного навчального закладу «Українська медична стоматологічна академія» підготували та видали підручник «Фармакологія» для студентів стоматологічних факультетів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації, який затверджено Міністерством освіти і науки України. У підручнику викладені сучасні аспекти фармакології з основами фармакотерапії, що необхідно майбутнім стоматологам для ефективної та безпечної фармакотерапії різних захворювань.

Кафедра фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця плідно співпрацює з кафедрою фармакології та клінічної фармації Державного університету медицини та фармацевції ім. Ніколи Тестеміцану Міністерства охорони здоров'я Республіки Молдова. Таке співробітництво було досить результативним: у 2008 р. з'явився підручник «Общая рецептура» російською, а в 2013 р. новий підручник — Farmacologie (румунською мовою). У підготовці обох видань Н.О. Горчакова брала активну участь.

## Викладач, лектор, наставник студентів

За свою тривалу та плідну педагогічну діяльність Н.О. Горчакова підготувала не одне покоління лікарів, які і після закінчення університету часто звертаються до свого вчителя за фаховою порадою і щоразу дякують за науку. Сьогодні Надія Олександрівна викладає курс фармакології українською, російською та англійською мовами для студентів НМУ ім. О.О. Богомольця з різних країн.

Плідна співпраця з Надією Олександрівною Горчаковою упродовж 53 років дозволяє мені охарактеризувати її не лише як видатного вченого-фармаколога, а й як всебічно розвинену й надзвичайно обдаровану людину. Надія Олександрівна має ще один хист — поетичний. Її вірші друкувалися в багатьох виданнях. Однак нас, її колег, завжди приємно дивувало вміння експромтом написати кілька поетичних рядків безпосередньо за святковим столом.

Товариськість і організаторські здібності — ще одна характерна риса Надії Олександрівни. Вміння організувати людей для виконання певного завдання, надихнути їх і самій докласти максимум зусиль забезпечують плідну і злагоджену роботу колективу кафедри фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця.

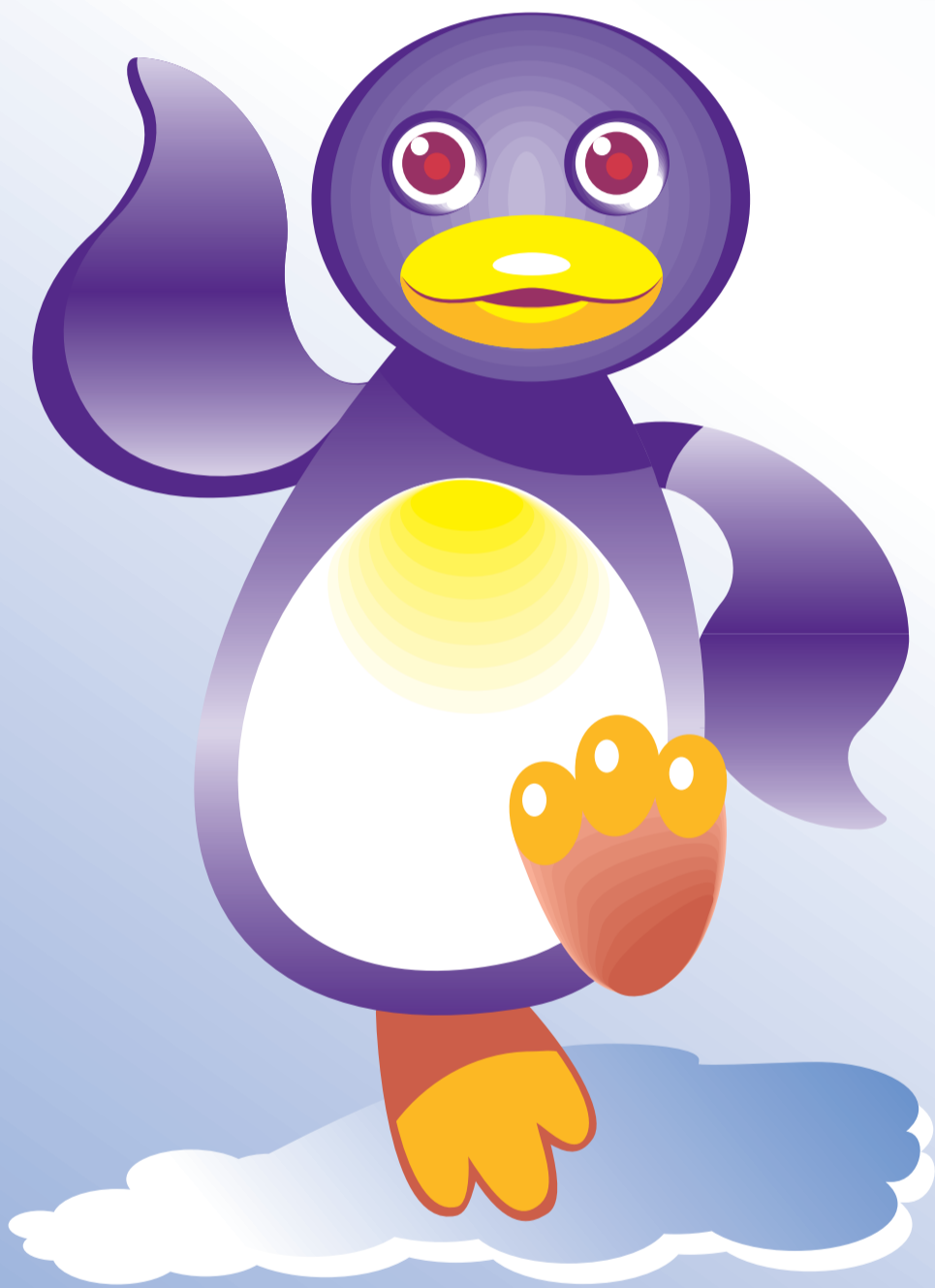
**Н.О. Горчакова — автор понад 600 наукових статей, більш ніж 10 монографій, підручників, посібників.**



Cefpodoxime Proxetil

# Цефодокс

Дружній,  
завдяки технології Prodrug\*



\* Проліки

#### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: цефподоксим; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дитячий вік до 12 років (таблетки). Спадкова непереносимість фруктози або недостатність сахарози-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відкорегована; хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит - 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку: немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефподоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозінофілія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія. З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стивенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сечостатевої системи: рідко – гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протеїнурія, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АСАТ, АЛАТ, рівня лужної фосфатази, білірубину, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випадки енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефподоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терапія симптоматична. Р.н.: UA/4152/01/01, UA/4152/02/01, UA/4152/01/02, UA/4152/02/02



# Цефподоксима проксетил (Цефодокс) в свете данных доказательной медицины

**Цефподоксима проксетил – цефалоспорин III поколения с широким спектром антибактериальной активности, предназначенный для перорального применения, – хорошо знаком украинским врачам и пациентам под торговым названием Цефодокс (производства компании «Мегаком») и пользуется у них заслуженным авторитетом. В этом году Цефодокс отпразднует свой первый серьезный юбилей присутствия на отечественном фармацевтическом рынке. За 10 лет ведущими учеными нашей страны было выполнено множество клинических работ, посвященных оценке его терапевтических свойств и профиля безопасности.**

Конечно, исследования касались различных точек приложения препарата, включали пациентов разного возраста, изучали результативность применения цефподоксима проксетила в монотерапии и его эффективность в качестве «командного игрока»... Сведя результаты выполненных испытаний к общему знаменателю, можно утверждать: назначение цефподоксима проксетила обеспечивает соответствующий ожиданиям клинический и микробиологический результат, а главное – хорошо переносится пациентами.

Краткий обзор упомянутых работ будет неполным без описания основных фармакокинетических и фармакодинамических свойств цефподоксима проксетила, его выгодных сторон.

## Особенности и преимущества

Цефподоксима проксетил обладает множеством преимуществ, что подтвердит каждый практикующий врач.

Спектр бактерицидной активности цефподоксима проксетила достаточно широк и охватывает:

- грамположительные микроорганизмы (*Streptococcus pneumoniae*, стрептококки группы A (*S. pyogenes*), групп B (*S. agalactiae*), C, F и G; *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. salivarius*, *Corynebacterium diphtheriae*);

- грамотрицательные патогены (*Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазу), *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*).

Умеренно восприимчивы к влиянию цефподоксима проксетила метициллинчувствительные штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis*.

Препарат хорошо распределяется в органах и тканях, создает высокие концентрации в легких, слизистой бронхов, в альвеолярных клетках, плевральной и воспалительной жидкости, плазме крови. Концентрация цефподоксима через 6–8 ч после его приема во много раз выше МПК<sub>90</sub> для основных респираторных патогенов – *M. catarrhalis* (в 2 раза), *H. influenzae* и *S. pneumoniae* (в 20 раз), *S. pyogenes* (почти в 70 раз). Следует отметить, что использование цефподоксима проксетила целесообразно у пациентов с инфекцией, обусловленной *S. pneumoniae*, которые не ответили на терапию пеницилинами. По результатам работы М. Gimenez и соавт. (2007), к цефподоксиму проксетилю оказались чувствительны около 95% штаммов возбудителя.

Цефподоксима проксетил относится к фармакотерапевтическим средствам, созданным по технологии пролекарств. Попадая в организм в неактивной форме, в тонком кишечнике он, образно говоря, «вооружается», дезацетилируясь в активный метаболит цефподоксим. В то же время проксетил в неизменном виде выводится из организма через кишечник. Это позволяет минимизировать вероятность нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, а также развития антибиотикассоциированной диареи.

Цефодокс представлен на рынке в виде 2 лекарственных форм – таблеток по 100 и 200 мг и суспензии, содержащей в 5 мл 50 мг (100 мг) действующего вещества. Суспензия, обладающая приятным лимонным вкусом, – прекрасный вариант антибактериальной терапии в педиатрической практике. Цефодокс в форме суспензии разрешен к использованию у детей начиная с 5 мес.

## Доказательная база: краткий экскурс

«Пиковый» период изучения свойств цефподоксима проксетила пришелся на 1990-е годы: одна за другой открывались новые грани его терапевтического спектра. Оценивались антибактериальная активность *in vitro* (Utsui Y. et al., Yokota T. et al., 1887; Jones R.H. et al., 1987, 1988; Fass R.G. et al., 1988, Sarubbi F.A. et al., 1988 и др.), клиническая эффективность при инфекциях мочевых путей (Nakajima K. et al., 1988), кожи и мягких тканей (Yura J. et al., 1988), респираторной патологии (Odagiri S. et al., 1988). Также был выполнен ряд сравнительных испытаний цефподоксима проксетила с цефаклором (Shiba K. et al., Yura J. et al., 1988). Затем фармакокинетику и результативность использования начали изучать у особых категорий больных – пациентов пожилого возраста и детей. Следует отметить, что лидерами по количеству выполненных работ стали исследовательские группы из Японии и США.

Фундаментальный обзор накопленных данных, касающихся использования цефподоксима проксетила в лечении бактериальных инфекций у педиатрических пациентов – категории больных, в отношении ведения которых возникает наибольшее количество спорных вопросов, – в 2001 г. выполнили ученые из Новой Зеландии В. Fulton и С.М. Perry. Отмечалось, что препарат оказывает бактерицидное действие на большое количество грамположительных и грамотрицательных патогенов, вызывающих различные инфекции у детей, что делает его полезной опцией в эмпирической терапии. В рандомизированных контролируемых исследованиях, выполненных у детей с острым средним отитом, пероральный прием цефподоксима 8–10 мг/кг/сут (как правило, в 2 приема курсом 5–10 дней) оказался как минимум сопоставимым по эффективности со стандартной терапией амоксициллином/клавуланатом, цефиксимом, цефуроксимом аксетилем и цефаклором как по клиническим, так и по бактериологическим критериям.

У маленьких пациентов с фарингитом и/или тонзиллитом использование цефподоксима в дозе 8–10 мг/кг/сут в 2 приема в течение 5–10 дней было признано по крайней мере столь же результативным, как и 10-дневный курс феноксиметилпенициллина. Более того, в одной из работ отмечались значительные преимущества в пользу цефподоксима по клиническим параметрам, в 2 испытаниях – по бактериологическим критериям. Приблизительно равную эффективность лечения обеспечивали прием цефподоксима длительностью всего 5 дней и 10-дневное использование феноксиметилпенициллина.

Была подтверждена и высокая (сравнимая с таковой амоксициллина/клавуланата и цефуроксима аксетила) результативность цефподоксима проксетила в терапии инфекций нижних дыхательных путей (в первую очередь, пневмонии). Что касается лечения кожи и мягких тканей, то и здесь цефподоксим оказался среди лидеров: у взрослых и детей с различными видами гнойно-воспалительных процессов (абсцессами, атеромами, фурункулами и карбункулами, инфицированными ранами и др.) он не уступал цефуроксиму аксетилу и цефаклору. Важно и то, что цефподоксим хорошо переносился пациентами детского возраста, частота побочных эффектов не превышала аналогичный показатель для других пероральных цефалоспоринов, а их спектр (желудочно-кишечные нарушения и сыпь на коже) согласовался с данными относительно класс-ассоциированных эффектов. На основании веских доказательств эффективности и безопасности цефподоксима проксетила эксперты сделали следующее заключение: «Это подходящий вариант для лечения педиатрических пациентов с различными бактериальными инфекциями».

Обсервационное исследование для оценки приемлемости пероральных антибиотиков у детей (приверженность к которым, как известно, зависит от вкусовых характеристик препарата и требуемой частоты приема) выполнили в 2011 г. французские ученые под руководством А. Wollner. Цефподоксима проксетил оставил позади цефуроксим аксетил по показателю приемлемости (но несколько уступал амоксициллину/клавуланату), при этом благодаря удобному режиму использования (2 р/сут) он превзошел указанные средства по уровню compliance (91,8 vs 84,6% на фоне приема защищенного β-лактама).

## Применение Цефодокса: опыт украинских ученых

Свою лепту в мировую копилку научных знаний внесли и отечественные специалисты, которыми накоплен значительный опыт практического использования препарата Цефодокс («Мегаком»).

В соответствии с согласительными документами Цефодокс рекомендуется назначать для лечения хронических или рецидивирующих инфекций, а также в случаях известной либо предполагаемой резистентности возбудителя к часто используемым антибиотикам. Его ключевая «точка приложения» – инфекции ЛОР-органов (острый средний отит, синусит, тонзиллит, фарингит) и дыхательных путей (острый бронхит и бронхиолит, осложненный бактериальной суперинфекцией; пневмония).

В работе Ю.В. Митина и Я.Ю. Гомзы (2007) определялась эффективность препарата Цефодокс в терапии заболеваний ЛОР-органов (210 участников с острым гнойным синуситом, острым гнойным средним отитом, обострением мезотимпанита, фурункулом носа, паратонзиллярным абсцессом, хроническим тонзиллитом, в т. ч. после выполненных

хирургических вмешательств). Пациентам назначали Цефодокс по 200 мг 2 р/сут перорально курсом 10 дней (основная группа) или цефтриаксон 1 г 2 р/сут внутримышечно курсом 10 дней (контрольная группа). На фоне терапии Цефодоксом нормализация клинической картины регистрировалась в такие же или более ранние сроки в сравнении с группой контроля (особенно при патологии уха), что позволило сократить время пребывания в стационаре и уменьшить затраты на лечение. Также зафиксировано более быстрое восстановление после проведенных ЛОР-операций у пациентов основной группы. При этом 95% пациентов контрольной группы предъявляли жалобы на болезненность в месте введения цефтриаксона, которая в последующем сохранялась, тогда как получающие Цефодокс, напротив, акцентировали внимание на удобстве приема препарата.

Итоги анализа 3-летнего применения Цефодокса в педиатрической практике презентовали А.П. Волосовец и соавт. в 2010 г. За период с 2006 по 2009 год было пролечено 1111 пациентов с пневмонией, 180 (16,2%) из них в качестве стартового антибиотика получали Цефодокс в дозе 10 мг/кг в 2 приема (максимальная суточная доза – 400 мг, средняя длительность курса – 8 дней). Нормализация температуры тела отмечалась уже на 2-й день лечения, к 3–4-м суткам выраженная положительная динамика симптомов регистрировалась у 92% больных. Кроме того, наблюдалось исчезновение очага пневмонической инфильтрации легких, лабораторные показатели соответствовали возрастной норме. И родители, и исследователи отметили позитивный настрой и готовность детей соблюдать предписания врача. Не последнюю роль в этом сыграло отсутствие болезненных и психотравмирующих инъекций.

Испытание с участием 40 детей с легким и среднетяжелым течением внебольничной пневмонии было выполнено Т.А. Крючко и соавт. в 2009 г. Возраст участников варьировал от 2 до 10 лет. Первую группу составили дети 2–3 лет, госпитализированные по поводу среднетяжелой внебольничной пневмонии и получавшие ступенчатую терапию (цефотаксим в/м в течение 3 дней с дальнейшим переходом на Цефодокс перорально курсом 5–7 сут), вторую – дети в возрасте 4–10 лет с легким и среднетяжелым течением заболевания, которым назначали пероральный прием Цефодокса. В рамках исследования были продемонстрированы высокая эффективность и относительная безопасность препарата Цефодокс в лечении внебольничной пневмонии у детей. Особого внимания заслуживает факт достижения высокого compliance, что в детской популяции является достаточно редким явлением. Прекрасные результаты, быстрая и выраженная положительная динамика основных симптомов стали веским основанием для того, чтобы рекомендовать прием Цефодокса в качестве действенной стратегии лечения внебольничной пневмонии у детей всех возрастных групп, а также использовать данный антибиотик как компонент схем ступенчатой терапии при выраженном интоксикационном синдроме.

Описанные работы – лишь малая часть из огромного массива доступных на сегодня доказательных данных. Более того, с учетом возможного изменения профиля локальной антибиотикорезистентности украинские врачи продолжают вести наблюдения и «испытывать» препарат в условиях реальной клинической практики с участием разных контингентов пациентов. И Цефодокс, как и раньше, оправдывает возложенные на него надежды.

Одно из последних исследований, выполненное А.Е. Абагуровым и О.Н. Герасименко (2016), включало часто болеющих детей раннего возраста с неосложненной формой внебольничной пневмонии. В качестве стартового антибиотика назначали Цефодокс по 10 мг/кг 2 р/сут. При определении длительности курса приема клиницисты ориентировались на самочувствие пациентов и значения лабораторных параметров, средняя продолжительность лечения составила 8,9±1,5 дня. В группу сравнения вошли дети, сопоставимые по возрасту, тяжести заболевания и проч., в лечении которых использовали парентеральный цефалоспорин III поколения. Уже через 2 дня приема Цефодокса значительное улучшение самочувствия было зафиксировано у 94% участников, также нормализовалась / уменьшилась до субфебрильной температура, возросла физическая активность пациентов. Нормализация физикальных изменений в легких достигалась к 7–12-му дню. Примечательно, что препарат не оказывал негативного воздействия на микрофлору кишечника, все дети хорошо переносили лечение. Возможность использования препарата в виде суспензии позволила избежать таких неприятных манипуляций, как инъекции, что положительно отразилось на эмоциональном состоянии и детей, и их родителей. «Цефподоксима проксетил (Цефодокс компании «Мегаком») можно рекомендовать в качестве стартового антибиотика при лечении внебольничной пневмонии у такой категории пациентов, как часто болеющие дети раннего возраста», – подытожили исследователи.

Подготовила Ольга Радучиц



Добавляет  
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

А.Н. Кваченюк, д.м.н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»; Л.А. Луценко, к.м.н., Киевский городской клинический эндокринологический центр

## Субклинический гиперкортицизм: необходимость диагностического поиска

**В последние годы внимание врачей все чаще привлекает проблема ранней диагностики субклинических форм эндокринных заболеваний, распространенность которых значительно выше таковой клинически выраженных форм [1]. Так, высокую актуальность имеет своевременное обнаружение субклинического синдрома Кушинга. Учитывая отсутствие яркой клинической картины, характерной для гиперкортицизма, выявление данного состояния вызывает определенные трудности. Вместе с тем наличие ряда симптомов указывает на необходимость более тщательного обследования пациента с целью подтверждения/исключения диагноза субклинического синдрома Кушинга. При этом группа пациентов для проведения скрининга данной патологии может формироваться не только эндокринологами, но и терапевтами, кардиологами, семейными врачами и специалистами другого профиля.**

Синдром Кушинга вызывает длительная гиперпродукция глюкокортикоидов. Клинические проявления синдрома гиперкортицизма ассоциированы с наличием рецепторов к глюкокортикоидам в различных органах-мишенях и условно разделяются на специфические и менее специфические [2]. К специфическим симптомам относятся характерные изменения кожи (красно-фиолетовые стрии, сухость, точечные и распространенные кровоизлияния, фолликулит), проксимальная миопатия, плетора. Однако необходимо учитывать возможность наличия гиперкортицизма и при отсутствии специфических клинических признаков, о чем свидетельствует ряд публикаций [2].

Признаки гиперкортицизма представлены в таблице [3].

Более частые	Менее частые
Снижение либидо	Изменения ЭКГ или атеросклероз
Ожирение / избыточный вес	Стрии
Плетора	Отечность
Круглое лицо	Проксимальная мышечная слабость
Менструальные нарушения	Остеопения или переломы
Гирсутизм	Головная боль
Артериальная гипертензия	Боли в области спины, абдоминальная боль
Экхимоз	Рецидивирующие инфекции
Вялость, депрессия	Акне
Нарушение толерантности к глюкозе	Женское облысение

Из перечисленных в таблице симптомов и состояний наиболее широко распространенными в популяции являются артериальная гипертензия, остеопороз, ожирение, нарушения углеводного обмена: остеопороз и проявления метаболического синдрома присутствуют по крайней мере у двух третей пациентов с синдромом Кушинга [4]. Артериальная гипертензия при данной патологии характеризуется постепенным развитием, пропорциональным повышением систолического и диастолического давления, отсутствием кризов и резистентностью к антигипертензивным препаратам. Распространенность субклинического гиперкортицизма среди пациентов, страдающих артериальной гипертензией, составляет от 0,5 до 2% [5, 6]. Выявление и устранение гиперкортицизма как этиологического фактора указанной патологии, как правило, сопровождаются снижением артериального давления у 75% пациентов в течение периода длительностью от нескольких недель до года [7-9]. Распространенность синдрома Кушинга у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом составляет 1-9,4% [10-12]. Ожирение при гиперкортицизме обусловлено преобладанием процессов липогенеза над липолизом и характеризуется отложением жировой ткани в области живота, груди, надключичных ямок, тыльной поверхности шеи

при относительном истончении дистальных отделов конечностей [13, 14]. У пациентов формируется так называемый кушингоидный тип ожирения. Вместе с тем при субклиническом гиперкортицизме специфическое распределение жировой ткани может отсутствовать. Распространенность субклинического гиперкортицизма у пациентов с ожирением может достигать 8,7% [15, 16]. Степень выраженности остеопороза при синдроме Кушинга зависит от длительности гиперкортицизма и часто (у 25-50% больных) сопровождается патологическими переломами (как правило, компрессионными) тел позвонков [17]. По результатам исследования I. Chiodini и соавт., у 10,8% пациентов с асимптомными переломами позвонков диагностируется субклинический синдром Кушинга [18].

Выявление вышеуказанных состояний должно определять вектор диагностического поиска врача любой специальности. Сахарный диабет 2 типа и другие нарушения углеводного обмена, артериальная гипертензия, ожирение, остеопороз могут быть следствиями хронического незначительного повышения уровня кортизола, хотя взаимосвязь между этими состояниями и субклинической гиперпродукцией кортизола однозначно не доказана [19]. Выраженность клинической симптоматики, по всей вероятности, связана со степенью гиперсекреции кортизола [20].

Таким образом, артериальная гипертензия, остеопороз, ожирение, нарушения углеводного обмена должны вызывать настороженность в плане исключения субклинического гиперкортицизма, поскольку выявление субклинического синдрома Кушинга кардинально влияет на выбор тактики ведения данных пациентов. Для ранней диагностики гиперкортицизма необходим мультидисциплинарный подход, то есть участие специалистов, представляющих разные области медицины.

В диагностике субклинического синдрома Кушинга на первый план выходит лабораторная диагностика, которая должна использоваться не только при наличии специфической симптоматики, но и при обнаружении менее специфических проявлений гиперкортицизма. Огромное значение имеет выбор метода лабораторной диагностики. Необходимо учитывать, что большая часть кортизола связана с белками (транскортином и альбумином), свободный кортизол (активная фракция) составляет 1-2%. Отмечаются суточные ритмы секреции кортизола: в норме максимальный его уровень фиксируется утром, минимальный – ночью. У пациентов с гиперкортицизмом циркадный ритм кортизола нарушен: содержание кортизола в плазме крови утром в большинстве случаев остается нормальным, а ночью повышается.

Согласно международным рекомендациям The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline для диагностики синдрома Кушинга используют супрессивный тест

с дексаметазоном (1 мг), определение суточной экскреции кортизола с мочой, ночное определение кортизола в слюне [21].

В основе ночного супрессивного теста с дексаметазоном (1 мг) лежит подавление секреции адренокортикотропного гормона с последующим снижением продукции кортизола. Возможно амбулаторное проведение данного исследования, при этом пациент не нуждается в предварительной подготовке. Методика проведения теста следующая: пациент принимает 1 мг дексаметазона в 23:00, на следующее утро в 8:00-9:00 осуществляется забор крови для определения уровня кортизола. Уровень кортизола крови менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) позволяет исключить гиперкортицизм [22]. Чувствительность и специфичность супрессивного теста с дексаметазоном (1 мг) при использовании нижней границы для кортизола 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) составляют 75-100 и 72-82% соответственно [23]. Преимуществами данного исследования являются отсутствие потребности в предварительной подготовке пациента и возможность амбулаторного обследования при условии высокого комплайенса пациента [24].

Определение кортизола в суточной моче также характеризуется достаточно высокими чувствительностью и специфичностью. Уровень кортизола в суточной моче выше верхней границы референтных значений свидетельствует о гиперкортицизме. Учитывая тот факт, что результат теста находится в пределах референтных значений у 9% пациентов при однократном исследовании суточной мочи, необходимо двукратное проведение данного исследования.

Наиболее информативным тестом для выявления гиперкортицизма является вечернее определение кортизола в слюне, которое отражает концентрацию свободного (не связанного с белками) кортизола, а также исключает влияние на результат циркадных ритмов. Содержание кортизола в слюне не зависит от ее объема и остается стабильным при комнатной температуре. К преимуществам определения кортизола слюны можно отнести безболезненность и неинвазивность методики, отсутствие необходимости госпитализации, участия среднего медицинского персонала и фармакологического вмешательства. Правила получения образца следующие: в течение 30 мин до забора слюны пациент не должен есть, пить, курить и чистить зубы; за сутки до проведения теста необходимо исключить употребление спиртных напитков. Образцы, контактировавшие с кровью (даже слегка измененные в цвете) и содержащие частицы губной помады, не должны исследоваться. Содержание кортизола в слюне (в 23:00) выше 1,45 нг/мл (4 нмоль/л) свидетельствует о гиперкортицизме.

Таким образом, учитывая возможность диагностики субклинического синдрома Кушинга у пациентов с артериальной гипертензией, ожирением, нарушениями углеводного обмена, остеопорозом, широко распространены в популяции, таких больных необходимо обследовать для выявления избыточной секреции кортизола.

Современные лабораторные исследования (уровень кортизола в слюне, в суточной моче) позволяют обнаружить субклинический синдром Кушинга до момента его манифестации.

### Тесты

- 2217 Кортизол (моча)
- 2214 Кортизол (слюна)
- 1020 Кортизол (сыворотка)

Список литературы находится в редакции.



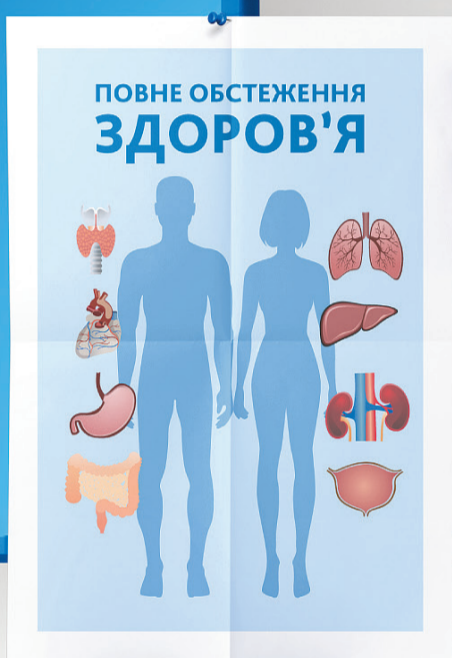




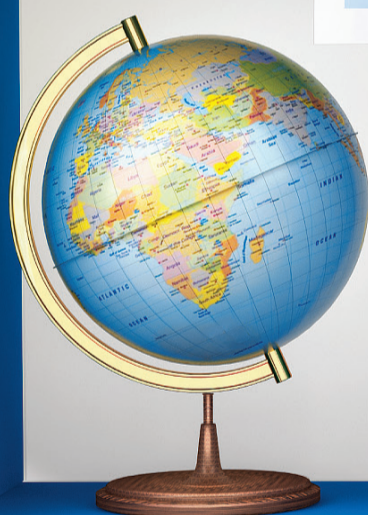
**СІНЕВО**  
медична лабораторія

# СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр  
досліджень  
на кращому  
світовому  
обладнанні



Міжнародний контроль  
якості досліджень  
і довіра понад 20 тисяч  
лікарів в Україні



**20000**  
**ЛІКАРІВ**



72 медичні  
лабораторії  
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка  
та зручні онлайн сервіси  
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)





# Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення<sup>1</sup>



## Перша лінія симптоматичного лікування запаморочення<sup>3</sup>



Значне покращання –  
через 1 тиждень<sup>4</sup>



**№1** у Німеччині<sup>2</sup>



Ефективніший  
за бетагістин та  
інші препарати<sup>3,4</sup>



Добре  
переноситься<sup>3,4</sup>



1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №222 від 16.04.2015. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data EUR PPU, MAT/8/2015.

3. \*Фіксована комбінація цинаризину 20 мг + дименгідринату 40 мг тричі на день є ефективним лікуванням запаморочення, яке добре переноситься ... та може бути розглянута як перша лінія лікування\*. Dieter Shremmer et al., Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate in treatment of Vertigo. Meta-analysis of Five Randomised Double-Blind Clinical Studies. Clin Drug Invest 1999 Nov; 18(5):355-368.

4. Фіксована низькодозова комбінація цинаризину + дименгідринату є ефективною та добре переносимою опцією для симптоматичного лікування ВН. Значно краще зменшує симптоми, аніж бетагістин. Anne-Wulf Scholtz et al., Comparison of the Therapeutic Efficacy of a Fixed Low-Dose Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate with Betahistine in Vestibular Neuritis. A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority study.

**АРЛЕВЕРТ®**. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;

**Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми.

Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.

**Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльюрсхайм-на-Майні, Німеччина.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №222 від 16.04.2015. Р.П. UA/14331/01/01.

**Представник в Україні – компанія «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ».**

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

UA\_Arl-02-2015\_V1\_Poster. Затв. до друку 17.11.2015

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я: медичних та фармацевтичних працівників. П.І.Б.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**