



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

№ 17 (390) вересень 2016 р.

33 000 примірників*

Академік НАМН України
Віталій Майданник



**Функціональні
гастроінтестинальні розлади
в дітей: що нового?**

Читайте на сторінці **52**

Доктор медичних наук, професор
Татьяна Слободін



**Мультимодальні
підходи
в неврології**

Читайте на сторінці **40**

Доктор медичних наук, професор
Юрій Мостовий



**Кашель у дорослих.
Уніфікований протокол.
Клінічна настанова.
Актуальність.
Дискусійні питання**

Читайте на сторінці **5**



ЦЕРАКСОН[®]

ЦИТИКОЛІН

ВАЖЛИВА КОЖНА МИТЬ!



Достовірно збільшує вірогідність
повного відновлення пацієнтів
після ішемічного інсульту¹
та черепно-мозкової травми^{2,3}



Лауреат національних
рейтингів «Панацея»
2007, 2010, 2012, 2013 років

Діюча речовина: citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропі засоби. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів у мембрані нейронів, що сприяє покращенню функцій мембран, у тому числі функціонуванню іонообмінних насосів і нейрорецепторів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану цитиколін має протинабряжкові властивості, тому зменшує набряк мозку. Цитиколін ослаблює вираженість симптомів, пов'язаних з церебральною дисфункцією, після таких патологічних процесів, як черепно-мозкові травми і гострі порушення мозкового кровообігу. **Показання.** Гостра фаза порушень мозкового кровообігу; лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу; черепно-мозкова травма та її наслідки; неврологічні розлади (когнітивні, сенсорні, моторні), спричинені церебральною патологією дегенеративного та судинного походження. **Побічні реакції.** Дуже рідко Цераксон[®] може викликати галюцинації, головний біль, запаморочення, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тахікардію, диспное, нудоту, блювання, епізодичну діарею, алергічні реакції, озноб, набряки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/4464/01/01, №UA/4464/01/02, №UA/4464/02/01, №UA/4464/03/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Davalos A. et al. Stroke 2002; 33:2850–2857. 2. Cohadon F. et al. Neurochirurgie 1982; 28:287–290. 3. Galletti P. et al. J Neurol Sci 1991; 103:519–525.

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua





німесулід
Німесил®



**30 пакетиків, гранули для
оральної суспензії¹**



**100 мг німесулід у кожному
пакетику, по 100 мг два рази
на добу¹**



курс лікування до 15 діб¹

Нестероїдний протизапальний засіб¹



**більш низький ризик гастроінтестинальних геморагічних
ускладнень у порівнянні з багатьма іншими НПЗП^{2,3}**



інгібує колагеназу (до 91,9%)^{4*}



інгібує IL-1 β ^{5*}, IL-6^{5*,6}, IL-8^{5*} та субстанцію "P"⁶



**додаткове інгібування ФНП- α (до 70%)^{7*}
(у високих концентраціях)**

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

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС М01А Х17.

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

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

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесулід (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб. **Побічні дії.** Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жажливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейе), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаза, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астения, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 16.04.2015 №222.

Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Німесил®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютікалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджіанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

¹ Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 16.04.2015 №222.

² Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

³ Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

⁴ Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423, (адаптовано таб.1).

⁵ Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

⁶ Bianchi M, Brogginini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

⁷ Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

* Дослідження "in vitro".

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

J. Woron, J. Wordliczek, J. Dobrogowski, Польша

Факты и мифы о нимесулиде: доказательства и мнение экспертов

Одну из центральных позиций в терапии острой и хронической боли занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), имеющие различные фармакологические свойства. Нимесулид является НПВП с широким спектром показаний, терапевтические эффекты которого подтверждены многими клиническими исследованиями. В данной статье собраны актуальные данные о применении нимесулида в клинической практике.

Нестероидные противовоспалительные препараты в настоящее время — одни из наиболее популярных. Чтобы максимально повысить терапевтические преимущества и свести к минимуму риск побочных эффектов, к выбору НПВП нужно подходить с учетом не только основного механизма действия (ингибирование циклооксигеназы — ЦОГ), но и эффектов, не связанных с воздействием на ЦОГ и индивидуальный риск нежелательных явлений [1-3]. Механизм действия НПВП обусловлен главным образом ингибированием синтеза простагландинов, способствующих развитию воспалительного ответа, в частности простагландина E₂, концентрация которого в воспалительном экссудате достигает очень высоких значений.

Воздействие болевого стимула приводит к дегрануляции эффекторных клеток и высвобождению медиаторов воспаления, таких как гистамин, брадикинин и серотонин. Кроме того, высвобождаются хемотаксильные факторы нейтрофилов (NCF) и эозинофилов (ECF). Под влиянием последних происходит хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов. В очаге воспаления моноциты высвобождают провоспалительные ферменты и цитокины, такие как интерлейкин-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α). Цитокины, в свою очередь, стимулируют высвобождение фактора активации тромбоцитов (ФАТ) и индуцируют диапедез лейкоцитов. В то же время под влиянием цитокинов значительно увеличивается активность ЦОГ. Далее формируются простаноиды, которые вместе с брадикинином и гистамином повышают проницаемость сосудистой стенки и оказывают сосудорасширяющее действие, что способствует миграции клеток из крови в воспаленные ткани. Кроме того, они вызывают импульсы в болевых рецепторах. Наиболее важную роль в развитии воспалительного процесса играет простагландин E₂ (PGE₂), индуцирующий боль и отек. Немаловажное значение в этом процессе имеет также индуцибельная NO-синтаза (iNOS) и субстанция Р. Появление iNOS в макрофагах под влиянием ИЛ-1 и ФНО-α значительно увеличивает выработку оксида азота (NO); его провоспалительное действие, с одной стороны, обеспечивает вазодилатирующий эффект, а с другой — стимулирует синтез простагландинов. Образовавшиеся в поврежденной ткани простагландины, помимо всего прочего, снижают порог возбудимости ноцицептивных рецепторов и сенсibiliзируют их к воздействию других медиаторов, что приводит к появлению боли и повышенной чувствительности в области повреждения. НПВП представляют собой ингибиторы синтеза простагландинов с помощью воздействия на ЦОГ. Наибольшее значение имеют 2 изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 (конститутивная) и ЦОГ-2 (индуцибельная). ЦОГ-1 присутствует в организме в физиологических условиях (тромбоциты, слизистая оболочка желудка, почки, эндотелий сосудов) и принимает участие в трансформации арахидоновой кислоты в простагландины E₂, I₂ и тромбоксан A₂. Она также выполняет цитопротекторную функцию в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), оказывает положительное действие на кровоток в почках и регулирует функцию тромбоцитов [28]. ЦОГ-2 является индуцибельной, то есть начинает функционировать при определенных обстоятельствах, главным образом под действием эндотоксинов или воспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО-α). В воспаленных тканях было обнаружено присутствие матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), кодирующей ЦОГ-2. Следует подчеркнуть, что ЦОГ-2 также присутствует в физиологических

условиях в центральной нервной системе, почечных канальцах, мочеполовых путях, бронхах и эндотелии (конститутивная ЦОГ-2). Индукция ЦОГ-2 происходит под влиянием половых гормонов во время овуляции и беременности. У НПВП имеются также дополнительные, не связанные с ЦОГ, механизмы действия на появление боли и развитие воспалительного процесса [1, 4-6].

Было показано, что НПВП способны повышать высвобождение β-эндорфина. Развитие обезболивающего эффекта может быть также связано с воздействием НПВП на холинергические рецепторы, по аналогии с механизмом антиноцицептивного действия неопиоидных анальгетиков [7-9, 21].

Одним из наиболее часто применяемых в клинической практике НПВП является нимесулид. Этот препарат не имеет большинства побочных эффектов, возникающих при использовании лекарственных средств, ингибирующих как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2.

Очень важно помнить о потенциально негативном действии НПВП на ЖКТ. Формирование язв верхних отделов ЖКТ является одним из самых опасных побочных явлений, спровоцированных приемом НПВП. Ингибирование агрегации тромбоцитов под влиянием НПВП непосредственно связано со степенью ингибирования ЦОГ-1/ЦОГ-2. Чем меньше степень ингибирования последних, тем ниже риск развития повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. В связи с этим наиболее актуальными становятся НПВП избирательного действия, в частности нимесулид, ингибирующий преимущественно ЦОГ-2. Побочные эффекты со стороны ЖКТ могут также проявляться в виде язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения из верхних отделов ЖКТ, которое рассматривается как одно из самых тяжелых осложнений со стороны системы пищеварения.

Эффективным методом снижения риска развития осложнений со стороны ЖКТ является выбор НПВП в зависимости от его действия на различные изоформы ЦОГ с особым акцентом на ЦОГ-2. Нимесулид — один из НПВП, преимущественно ингибирующих ЦОГ-2. Низкий риск повреждения слизистой оболочки ЖКТ при использовании нимесулида достигается за счет не только преимущественного ингибирования ЦОГ-2, но и таких свойств, как более нейтральная pH по сравнению с другими НПВП, ингибирование гистамина, а также подавление синтеза и высвобождения свободных радикалов [1, 10-12] (табл.).

Таблица. **Дополнительные эффекты нимесулида, не связанные с ЦОГ**

- | |
|---|
| 1. Ингибирование миграции лейкоцитов через стенку сосуда в очаг воспаления |
| 2. Ослабление адгезии нейтрофилов к эндотелию снижает синтез свободных радикалов, а также предотвращает смерть хондроцитов и снижает концентрацию цитоплазматических металлопротеиназ. Важным эффектом также является ингибирование болевой чувствительности, индуцированной субстанцией Р, которая считается одним из главных медиаторов, участвующих в проведении болевых импульсов |
| 3. Ингибирование эластазы нейтрофилов, секретируемой в очаге воспаления; ингибирование ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α; сильное ингибирование iNOS |

С практической точки зрения важно также то, что нимесулид не снижает антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, но значительно уменьшает риск повреждения верхних отделов ЖКТ у пациентов, получающих антиагрегантную терапию [13-16].

В дополнение к уже отмеченному преимущественному ингибированию ЦОГ-2 нимесулид подавляет воспаление путем ингибирования образования свободных радикалов, гибели хондроцитов, высвобождения ФНО-α и гистамина. Этот препарат снижает концентрацию металлопротеиназ цитоплазматических, которые являются маркерами повреждения суставов. Имеются также данные, согласно которым нимесулид модулирует активность рецепторов глюкокортикостероидов [1, 6, 7, 32] (табл.).

При поиске НПВП с сильным обезболивающим и противовоспалительным эффектом у пациентов с риском повреждения верхних отделов ЖКТ и почек и при отсутствии сопутствующих факторов риска гепатотоксичности следует рассматривать возможность применения нимесулида. Это чрезвычайно важно, поскольку частота госпитализаций по поводу гастроинтестинальных кровотечений при использовании НПВП значительно выше таковой по поводу гепатотоксичности [17-20].

Имеющиеся результаты клинических исследований показывают, что назначение нимесулида связано с более низким риском развития гастроинтестинальных кровотечений в сравнении с использованием так называемых классических НПВП, например индометацина и кетапрофена. Эти выводы также отражены в документах Европейского агентства по лекарственным средствам, где нимесулид рассматривается как препарат, снижающий частоту госпитализаций по поводу гастроинтестинальной токсичности. Наиболее высокий профиль безопасности нимесулида в отношении ЖКТ по сравнению с другими НПВП делает его применение экономически выгодным, если принять во внимание стоимость лечения вероятных побочных эффектов, зачастую связанных с госпитализацией.

Наиболее редко встречающимся осложнением при использовании НПВП (по сравнению с гастро- и нефротоксичностью) является гепатотоксичность. Механизм повреждения клеток печени еще недостаточно изучен, однако полученные данные свидетельствуют о том, что одним из важнейших факторов токсичности этого типа является высокая концентрация НПВП в печени и желчных протоках. За счет прохождения НПВП через клеточную мембрану могут развиваться оксидативный стресс, повреждение митохондрий, а также апоптоз гепатоцитов [21-24].

Последние несколько лет в органах фармакологического надзора обсуждается риск гепатотоксичности у пациентов, получающих нимесулид. Как единичные сообщения, так и результаты мониторинга побочных эффектов свидетельствуют о том, что гепатотоксичность развивается в основном у пациентов, которые до начала терапии нимесулидом имели сопутствующие факторы риска повреждения гепатоцитов. В литературе также описаны случаи и незначительного повышения трансаминаз, и поражения печени, требующие трансплантации у пациентов, получавших нимесулид. Результаты когортных исследований показывают, что относительный риск повреждения печени при использовании нимесулида низок и составляет 1,4. Стоит также отметить, что к настоящему моменту не было проведено новых исследований, сравнивающих гепатотоксичность различных НПВП. Известно также, что гепатотоксичностью могут обладать и другие НПВП, например ибупрофен, диклофенак, а не только нимесулид [25-27]. В исследовании Gulmez и соавт. было установлено, что большинство случаев острой печеночной недостаточности приходится на безрецептурное применение таких НПВП, как ибупрофен и парацетамол [15].

Перед началом применения нимесулида следует собрать подробную историю болезни печени и предыдущих побочных эффектов фармакотерапии, особенно со стороны этого органа. Важно также убедиться в том, что одновременно с нимесулидом пациент не будет принимать другие препараты, обладающие гепатотоксичностью.

Продолжение на стр. 8.

Пульмолор® - єдина¹ в Україні комбінація амброксолу та лоратадину для лікування органів дихання у дорослих та дітей з 6 років, схильних до алергії⁴

ЛОРАТАДИН^{2,3}

- Протиалергічний**
Висока специфічність до H_1 - гістамінових рецепторів за відсутності впливу на холінові та серотонінові рецептори
- Протинабряковий**
Зменшує проникність капілярів
- Високий профіль переносимості**
Відсутній негативний вплив на концентрацію уваги та пам'ять, в'язкість бронхіального секрету
- Бронхолітичний**
Зменшує чутливість бронхів до гістаміну
Послаблює спазм гладкої мускулатури



суспензія готується перед застосуванням
амброксолу гідрохлорид - 30 мг/5 мл
лоратадин - 5 мг/5 мл
Відсутні: етанол, сорбітол та барвники

АМБРОКСОЛ^{2,3}

- Мукокінетичний**
Підвищує активність в'язкого епітелію

- Сурфактантзберігаючий**
Підвищує синтез сурфактанту та зменшує його розпад

Муколітичний

Стимулює серозні клітини
Відновлює співвідношення серозного та слизового компонентів - фаза золь

Протизапальний

Пригнічує виділення прозапальних цитокінів



таблетки №10, №20 **амброксолу гідрохлорид - 60 мг**
лоратадин - 5 мг

Пульмобріз® - єдина⁵ в Україні комбінація ацетилцистеїну та амброксолу для лікування кашлю

АМБРОКСОЛ^{3,6}

- Мукокінетичний**
Підвищує активність в'язкого епітелію
- Сурфактантзберігаючий**
Підвищує синтез сурфактанту та зменшує його розпад
- Муколітичний**
Стимулює серозні клітини
Відновлює співвідношення серозного та слизового компонентів - фаза золь
- Протизапальний**
Пригнічує виділення прозапальних цитокінів



саше №10, №20, таблетки №20 **ацетилцистеїн - 200 мг**
амброксолу гідрохлорид - 30 мг

АЦЕТИЛЦИСТЕЇН^{3,6,7}

- Муколітичний**
Розриває дисульфідні зв'язки
Відновлюється фаза гель
- Антиоксидантний**
Зв'язує вільні радикали за рахунок тиолової групи
- Дезінтоксикаційний**
Збільшує синтез глутатіону - фактору детоксикації організму
- Руйнує біоплівки**
Порушує адгезію бактерій
Руйнує позаклітинні полісахариди біоплівки та уповільнює її синтез

Пульмолор® Показання. Симптоматична терапія при гострих і хронічних захворюваннях дихальних шляхів зі спастичним та алергічним компонентом, пов'язаних із порушенням бронхіальної секреції та ослабленням просування слизу. Призначати при гострому і хронічному бронхіті, хронічних обструктивних захворюваннях легень, пневмонії, при станах, які супроводжуються гіперреактивністю бронхів. У ЛОР-практиці з метою розрідження секрету та зменшення набряку призначати при риніті, в тому числі алергічному, в комплексному лікуванні синуситів та отитів. **Спосіб застосування та дози:** Дітям від 6 до 12 років: по 2,5 мл суспензії 2-3 рази на добу. Дорослим і дітям віком від 12 років по 1 таблетці або 5 мл суспензії 2 рази на добу.

Пульмобріз® Показання. Лікування гострих і хронічних захворювань дихальних шляхів, що супроводжуються порушенням бронхіальної секреції та евакуації секрету: у т.ч. при гострому і хронічному бронхіті, хронічних обструктивних захворюваннях легень, пневмонії, бронхоектатичній хворобі, бронхіальній астмі, муковісцидозі, ларингіті, трахеїті. При синдромі шокових легень у дорослих, для профілактики та лікування ускладнень після оперативних втручань на легенях, при догляді за трахеостомою, до і після бронхоскопії. **Спосіб застосування та дози:** Дорослим і дітям віком від 12 років по 1 таблетці або саше 3 рази на добу.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента відповідного препарату. Повна інформація про лікарські засоби, в тому числі характеристика, лікувальні властивості та можлива побічна дія, міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

1. Патенти №95516, 95517 від 10.08.2011. Р.П. МОЗ України №UA/10378/01/01, №UA/10378/02/01 від 17.11.2014. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Пульмолор®. 3. Л.В. Хіміон, Т.О. Ситюк, О.Б. Яценко. Ефективність комбінації амброксолу та лоратадину в лікуванні пацієнтів із гострими захворюваннями органів дихання та обтяженим алергічним анамнезом // Здоров'я України, квітень 2016 рік. 4. Ojeda A.F., Martinez S.O. Efectos de días de tratamiento con la combinación loratadina/ambroxol en solución, sobre las manifestaciones de la rinitis alérgica asociada a tos, en niños de 6 a 12 años. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas, 2001, №3 (V.10), p. 93-103. 5. Патенти №94805 від 10.06.2011, №100374 від 25.12.2012 Р.П. МОЗ України №UA/10212/01/01, №UA/10212/02/01 від 09.09.2014. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Пульмобріз®. 7. Riise, G.C., Qvarfordt L., Larsson S., et al. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae to human oropharyngeal epithelial cells in vitro // Respiration. 2000. Vol. 67. P. 552-558.

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

Кашель у дорослих. Уніфікований протокол. Клінічна настанова. Актуальність. Дискусійні питання



Ю.М. Мостовой

Досить довго і доволі нелегко лікарі України, особливо ті, що розпочали практикувати в 1990-ті, звикали до термінів «медичний протокол», «настанова, заснована на доказах», «угода з діагностики та лікування». Фахівцям, вихованим на засадах індивідуального підходу до пацієнта, здавалося, що впровадження протоколів унеможливило творчість. Проте, як показав час, саме протоколи та настанови є тими дієвими інструментами, що здатні суттєво покращити ведення пацієнта.

З того часу ми стали свідками появи в нашій державі протоколів з ключових нозологій (негоспітальна пневмонія, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальна астма (БА), гіпертонічна хвороба (ГХ), ішемічна хвороба серця (ІХС), пептична виразка та ін.). Як того потребує міжнародна практика, вони регулярно оновлюються, адже медичні наука та практика не стоять на місці, а невинно прогресують, вносячи корективи в положення, які ще вчора здавалися непохитними.

Ми звикли до державних протоколів, які висвітлюють алгоритм дій при діагностиці та лікуванні тієї чи іншої нозологічної одиниці, тому поява протоколу та настанови, присвячених розгляду не нозологічної одиниці і навіть не синдрому (як, наприклад, гострий коронарний синдром), а лише симптому, в мене особисто викликала певне здивування.

Саме симптому кашлю присвячений наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.06.2015 р. № 327 та настанова, заснована на доказах. Перед тим як уважно ознайомитися із цими документами, я скористався можливостями Інтернету, щоб дізнатися про світові тренди щодо цієї проблеми. Мене цікавило, чи існують ще десь подібні документи і, якщо так, чи перевидані вони й доповнюються вони регулярно, як це відбувається з протоколами з ключових нозологічних одиниць.

Виявляється, подібний документ був прийнятий 2006 року Американським торакальним товариством (American Thoracic Society) та Британським торакальним товариством (British Thoracic Society). У подальшому міжнародний документ з проблеми «Кашель» був розглянутий у 2007 р. на засіданні Європейського респіраторного товариства. Відтоді, тобто впродовж майже 10 років, до цього питання більше не поверталися. Принаймні ми не знайшли жодних міжнародних угод з проблеми «Кашель», крім оглядової статті в журналі CHEST (Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report, 2016). Отже, нічого не доповнювалося, нічого не перевидавалося, як це, наприклад, майже щорічно відбувається з настановами щодо ХОЗЛ, БА, ІХС, ГХ. Чому? Версія перша. Існуючі міжнародні угоди до такого ступеня ґрунтовні та документовані, що їх не слід доповнювати. Сумнівно, але як версія може бути. Версія друга. Ця проблема вичерпала себе, оскільки симптом кашлю розглядається і трактується в протоколах щодо нозологій, тому окрема настанова не є актуальною. Може, існують ще версії, проте

такий тривалий період неоновлення у європейських країнах угоди з тієї чи іншої проблеми я особисто жодним чином пояснити не можу.

Чи потрібні такий наказ і така настанова в Україні? Заглибившись у читання обох документів, я переконався, що представлені матеріали, безумовно, потрібні. І головне, вони з'явилися вчасно, бо в ході ідеологічної перебудови вітчизняної системи охорони здоров'я і формування сімейної медицини поява угод такого формату є необхідністю.

Зупинимось безпосередньо на змісті даних наказу та настанови. Поряд з дуже раціональною і корисною інформацією є положення, що потребують корекції, доповнення, уточнення, деталізації. Наголошую на цьому для того, щоб, готуючи нову редакцію, авторський колектив врахував те, що, на мій погляд, покращить документ. А те, що таке перевидання має бути, не підлягає сумніву, адже, якщо цього не станеться, проблема втратить актуальність.

Корисно і потрібно нагадати сімейним лікарям, терапевтам, а саме їх у першу чергу стосуються ці документи, що кашель за тривалістю поділяється на гострий (до 3 тиж), підгострий (3-8 тиж) та хронічний (понад 8 тиж).

Дорогоказом для лікарів є клінічна характеристика кашлю: він може бути поствірусним, пов'язаним із синдромом постназального затікання, рецидивуючим, не асоційованим з ГРВІ. Це епізоди кашлю, що виникають ≥ 2 рази на рік і тривають до 14 днів. Акцентується увага на тому, що існує неспецифічний ізольований кашель. Він характеризується мінливістю обструкції й еозинофільним запаленням дихальних шляхів. Це дуже схоже на стан, який особисто я звик трактувати як синдром гіперреактивності бронхів. Однак хочу зауважити, що в умовах роботи сімейного лікаря верифікувати цей вид кашлю важко. І швидше за все, він є еквівалентом обструктивного синдрому.

Надалі наводиться об'єм обстежень пацієнтів з кашлем. Автори документів рекомендують рухатися від простого до складного і перераховують практично всі відомі діагностичні методи, що можуть стати в нагоді при обстеженні пацієнта з кашлем. Разом із тим чомусь у цьому переліку відсутні електрокардіографія (ЕКГ) та ехокардіографія (ЕхоКГ), які надають корисну інформацію при підозрі на тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), серцеву недостатність.

Дуже важливими є розділи, в яких наводяться патологічні стани, що можуть викликати гострий і хронічний кашель.

У них висвітлюються практично всі клінічні ситуації, що супроводжуються кашлем. Однак до цього списку слід було б додати фіброзуючий альвеоліт, психогенний кашель, кашлюк, муковісцидоз. Ці стани перестали бути казуїстикою, і дуже часто вони маніфестують саме у вигляді кашлю з іншими респіраторними скаргами, а лікарі загальної практики нерідко тривалий час лікують просто «кашель», не підозрюючи, що мають справу із зазначеними патологіями.

Докладно описані причини кашлю, пов'язані з гастроінтестинальними розладами: рефлюксною хворобою, гастроєзофагеальним рефлюксом, порушенням моторики стравоходу. Як їх диференціювати на практиці? Можливо, в майбутньому слід якось узагальнити це питання.

У запропонованих документах є важливий розділ, в якому вказуються причини гострого та хронічного кашлю з нормальними результатами рентгенографії грудної клітки. Однак у мене є наступні декілька питань щодо його змісту. Лікарі України звикли трактувати БА як нозологічну одиницю, а в документах використовується термін «синдром астми». Чому? Також потребує уточнення розділ, де йдеться про «кашльовий варіант астми». Пацієнтам з кашлем і нормальними результатами спірометрії з підозрою на кашльовий варіант астми або еозинофільний бронхіт пропонується діагностичне лікування преднізолоном (30 мг/добу) упродовж 2 тиж. Вважаю, що за наявності сучасних інгаляційних глюкокортикоїдів місцевої дії (будесонід, флутиказон та ін.), а також за можливості провести небулізацію цими препаратами рекомендувати системні стероїди не виправдано. Також хочу зауважити, що діагноз «еозинофільний бронхіт» відсутній у МКХ-10, і лікарям України він також не дуже знайомий.

Було б добре більш детально описати клініку ТЕЛА, оскільки перераховано лише фактори ризику. На мою думку, доречно вказати, що кашель при ТЕЛА може супроводжуватися наростаючою задишкою, мінливістю артеріального тиску, змінами на ЕКГ, ЕхоКГ.

Дуже чітко визначені показання до госпіталізації при кашлі. Це важливо, адже її вчасне проведення пришвидшить ефективну курацію пацієнта.

Розділ лікування завжди є найбажанішим для лікарів, адже пацієнт чекає від них не лише встановлення діагнозу, а насамперед, допомоги, тобто терапії. У наказі зауважується: пацієнта слід обов'язково попередити, що самолікування може зашкодити здоров'ю. Також наголошується

на ефективності використання теплих напоїв і безрецептурних препаратів. Підкреслюється, що лікарські засоби, які містять опіати, здатні призвести до серйозних побічних реакцій, тому не рекомендуються. Важлива наявність вказівки на те, що інтраназальні стероїди продемонстрували ефективність у лікуванні симптомів застуди, в тому числі кашлю, також вони ефективні при кашлі, спричиненому постназальним затіканням. У наказі зазначено, що антибіотики не ефективні при застуді, а при підвищенні температури тіла $>38^{\circ}\text{C}$ слід рекомендувати парацетамол або ібупрофен. Про це неодноразово йшлося в багатьох рекомендаціях, на лікарських зборах і заходах, але, на жаль, дане положення не завжди виконується.

По суті, в наказі більше нічого не говорити про лікування, призначення тих чи інших медикаментів. Звертаюся до настанови. У ній теж інформації щодо застосування ліків обмаль — лише перелік діючих речовин, що здатні пригнічувати кашльовий рефлекс: декстрометорфан, ментол, седативні антигістамінні препарати, кодеїн, фолькодин, гвайфенезин, псевдоефедрин, дифенгідрамін та ін. Вважаю, цього замало. Слід було назвати та надати хоча б конспективну характеристику діючих речовин, що найчастіше застосовуються при кашлі, як це зроблено в аналогічних документах з пульмонології, кардіології, гастроентерології тощо. До того ж, якщо в наказі у вигляді тез наводиться алгоритм диференційної діагностики зі станами, при яких кашель є домінуючим симптомом, то чому не знайшлося місця, щоб описати, наприклад, що при сухому кашлі рекомендовано такі ліки, при вологому — інші, що слід шукати основну причину патологічного стану і т. ін.

Корисною була б інформація про механізм дії препаратів, що впливають на реологічні властивості мокротиння. Слід вказати, що карбоцистеїн має одночасно мукорегулюючий та муколітичний ефекти, його дія поширюється як на верхні, так і на нижні дихальні шляхи, додаткові пазухи носа, порожнини середнього вуха. Разом з тим цей препарат може посилити бронхоспазм, тому протипоказаний при кашлі, що супроводжується бронхообструктивним синдромом; через високу кислотність він негативно впливає на слизову оболонку шлунка. Це важливі дані, які лікар має пам'ятати.

Обов'язково слід доповнити документ характеристикою амброксолу. Він забезпечує виражений відхаркувальний ефект

Продовження на стор. 6.

Кашель у дорослих. Уніфікований протокол. Клінічна настанова. Актуальність. Дискусійні питання

Продовження. Початок на стор. 5.

і значну протизапальну дію. Важливою особливістю засобу є здатність збільшувати вміст сурфактанту в легенях. Він також має імуномодулюючу активність, антиоксидантні властивості і, що дуже важливо, при одночасному застосуванні з антибіотиками полегшує їх проникнення в бронхіальний секрет, підвищуючи ефективність антибактеріальної терапії. Амброксол не провокує бронхоспазм.

Ще один потужний муколітик — ацетилцистеїн. Він характеризується прямою дією на молекулярну структуру слизу й антиоксидантними властивостями (захищає органи дихання від шкідливого впливу вільних радикалів), суттєво і швидко зменшує в'язкість мокротиння, ефективний як при слизовому, так і при гнійному мокротинні.

Знання про механізм дії різних муколітиків допомогло б лікарям більш диференційовано призначати протикашльові препарати. Слід було б навести інформацію, що в Україні є протикашльові препарати комбінованої дії, наприклад такі, що містять комбінації ацетилцистеїну й амброксолу. Поєднання цих двох молекул робить препарат пріоритетним у лікуванні кашлю, що супроводжується виділенням мокротиння, та в багатьох інших клінічних ситуаціях.

Ключовим механізмом гострих і хронічних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів є порушення активності війчастого епітелію та патологічні зміни секрету. При запальному процесі порушується співвідношення фаз гелі-золь (рис. 1, 2).

Фіксованій комбінації ацетилцистеїну й амброксолу притаманна потенціююча та взаємодоповнююча дія. За рахунок ацетилцистеїну, молекули якого містять сульфгідрильні групи, розриваються дисульфідні зв'язки кислих мукополісахаридів мокротиння, знижується в'язкість та адгезивні властивості секрету — відновлюється фаза гелі; а завдяки амброксолу, який стимулює серозні клітини залоз слизової оболонки органів дихання, збільшує кількість слизового секрету, — фаза золь, що забезпечує посилення фізіологічної активності війчастого епітелію. Таким чином, комбінація ацетилцистеїну та амброксолу відновлює фізіологічне співвідношення фаз золь-гелі епітеліального секрету дихальних шляхів.

Амброксол у 1,5-1,7 рази підвищує синтез та пригнічує розпад сурфактанту — важливого фізіологічного компонента місцевого захисту легень — і перешкоджає проникненню в клітини епітелію патогенних мікроорганізмів.

Ацетилцистеїн є потужним антиоксидантом як прямої, так і непрямої дії навіть у дуже низьких концентраціях. Завдяки тимоловій групі препарат нейтралізує активні метаболіти кисню та практично всі різновиди вільних радикалів, навіть найбільш реакційно здатних, що сприяє уповільненню деструкції

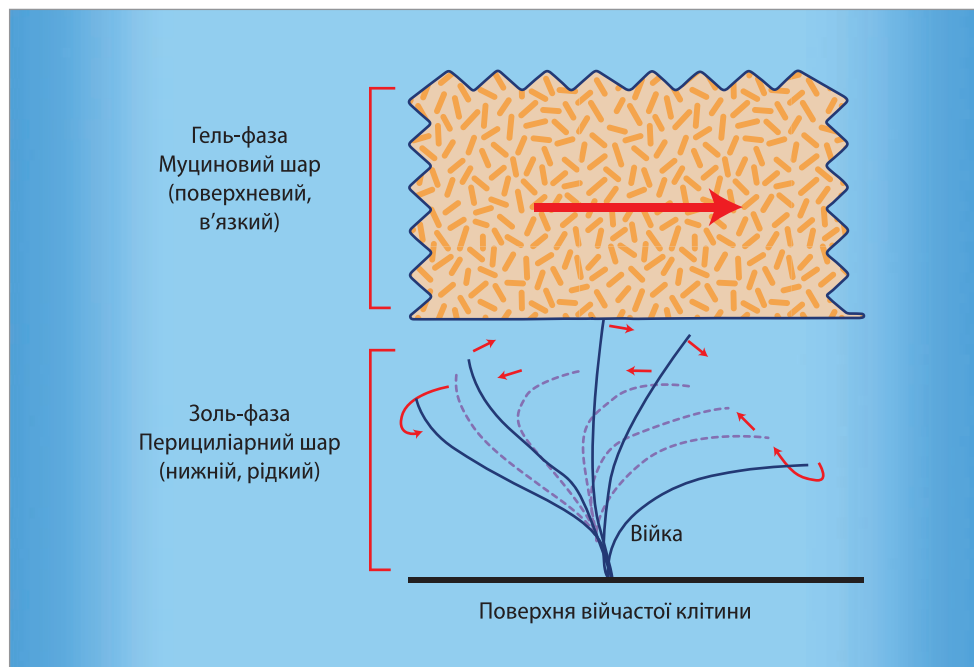


Рис. 1. Будова бронхіального секрету

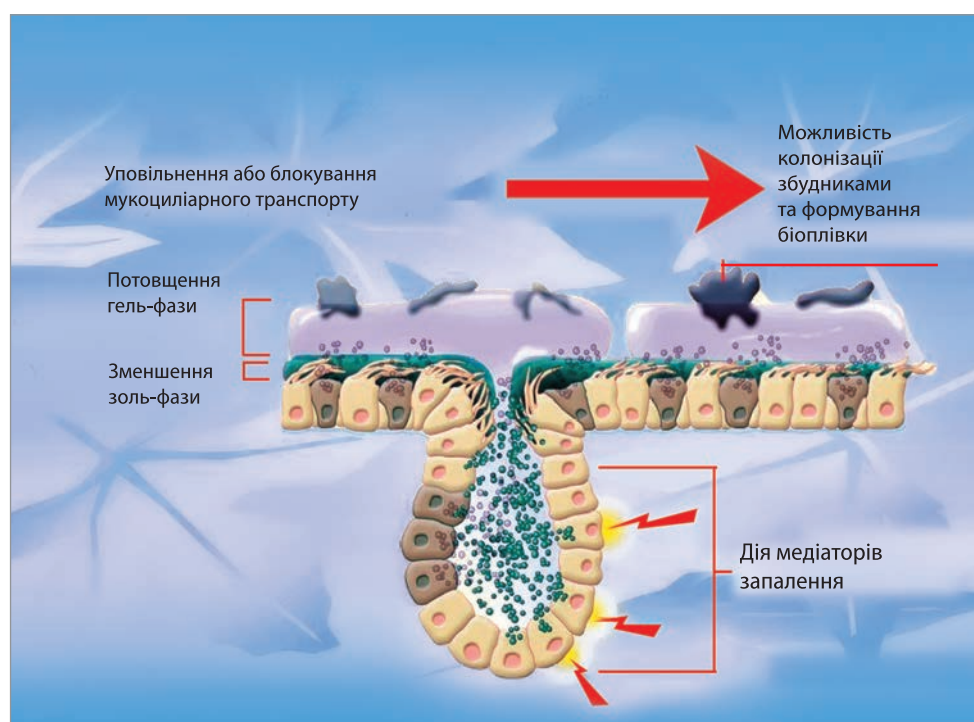


Рис. 2. Порушення мукоциліарного транспорту при захворюваннях органів дихання

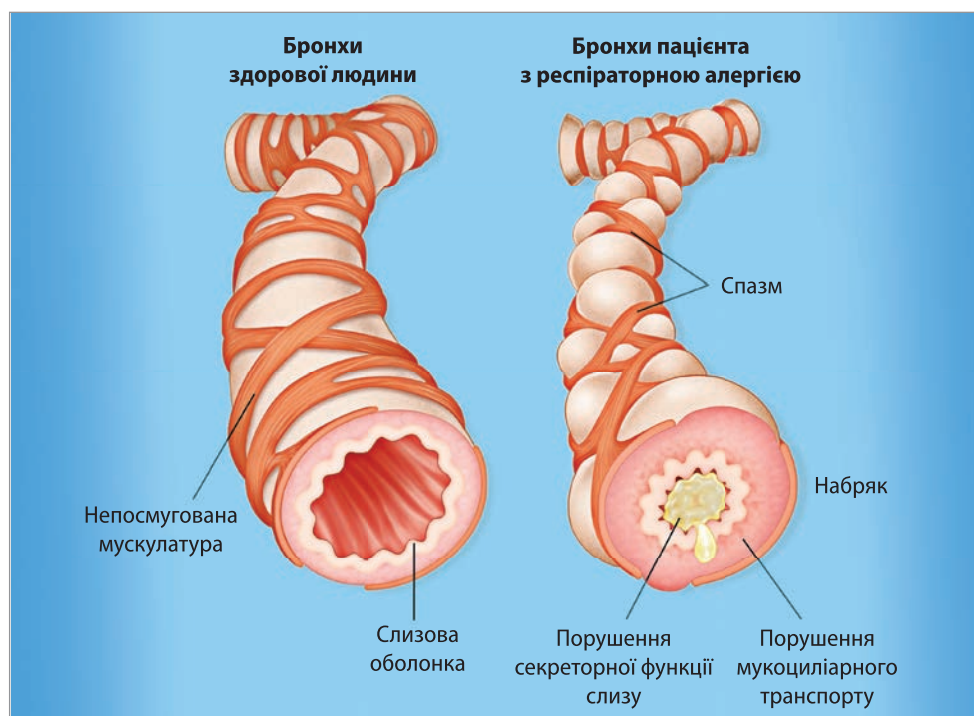


Рис. 3. Порушення при респіраторній алергії

легеневої тканини та профілактиці хронічних захворювань [1].

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті за останні десятиріччя в антибіотикотерапії, проблема лікування рецидивуючих і хронічних інфекцій, у тому числі поширених інфекцій дихальних шляхів і ЛОР-органів, залишається невирішеною. Останнім часом неефективність терапії вказаних станів все частіше пов'язують з формуванням так званих біоплівок — спільноти мікроорганізмів, прикріплених до поверхні або один до одного; така форма існування підвищує вірулентність і патогенність усіх збудників.

На сьогодні достовірно встановлено роль біоплівок як мінімум у 60% випадків усіх хронічних та/або рецидивуючих інфекцій [2].

В експериментальних і клінічних дослідженнях встановлено, що ацетилцистеїн більш активний щодо впливу на біоплівки за рахунок зменшення адгезії деяких збудників до слизових оболонок дихальних шляхів і прямого руйнівного впливу на позаклітинний матрикс [3]. Дослідження з оцінки впливу різних мукоактивних препаратів на стан біоплівок *Staphylococcus aureus* показало, що найбільшою мірою зменшення синтезу матриксу було спричинене саме ацетилцистеїном (72%), натомість амброксол і бромгексин продемонстрували значно менший вплив (20%) [4].

Є препарат, у якому поєднані амброксолу гідрохлорид та лоратадин. Цей лікарський засіб був би особливо ефективним у пацієнтів з кашлем, що мають респіраторну алергію (рис. 3), або у хворих, у яких на тлі БА з'явився кашель, пов'язаний з вірусно-бактеріальною інфекцією.

Фіксована комбінація амброксолу та лоратадину забезпечує бронхолітичну, протиалергічну, протизапальну, мукокінетичну та сурфактантзберігаючу дію. Амброксол стимулює природний захист легень шляхом збільшення макрофальної активності лейкоцитів, зменшує гіперреактивність бронхів унаслідок пригнічення виділення прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 1, фактора некрозу пухлини) та забезпечує тканинне зв'язування медіаторів запалення. Лоратадин усуває спазм непосмугованої мускулатури бронхів, зменшує набряк і чутливість бронхів до гістаміну.

Застосування комбінованих препаратів з фіксованою дозою підвищує комплаєнс за рахунок зниження складності лікування та зростання прихильності пацієнта до дотримання режиму лікування.

Можливо, було б слід дати лаконічну характеристику й іншим протикашльовим засобам, зареєстрованим в Україні і найчастіше застосовуваним, адже в наказі є фраза про те, що рекомендуються безрецептурні препарати.

Завершуючи виклад міркувань щодо уніфікованого протоколу та клінічної настанови, присвячених лікуванню кашлю, хочу констатувати, що їх видання є безсумнівно позитивним кроком. Ці документи (особливо якщо вдасться достатньо їх розтиражувати, а зміст — довести до лікарів первинної ланки) стануть корисним дороговказом у повсякденній діяльності клініцистів.

Жодний наказ і жодний консенсус не є догматичним документом, вони мають обговорюватися, вдосконалюватися, інакше перестануть бути дієвими інструментами та реальними помічниками в роботі лікаря.

Список літератури знаходиться в редакції.

ПРЕС-РЕЛІЗ

Актовегін, Кардіомагніл та Кальцій-Д₃ Нікомед — «Препарати року 2016» за версією щорічного конкурсу «Панацея»



За результатами щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі «Панацея» у номінації «Препарат року» нагороди отримали одразу три бренди компанії «Такеда Україна»: Актовегін та Кардіомагніл серед лікарських засобів, що відпускаються

за рецептом, а також Кальцій-Д₃ Нікомед у безрецептурній групі.

Формування рейтингу лікарських засобів відбувалося за міжнародною АТС-класифікацією. Переможців визначали за такими показниками:

- частка продукту у своєму сегменті;
- динаміка зростання обсягів роздрібних продажів;
- цінова політика у конкурентному сегменті.

«Ми щиро пишаємось тим, що кропітка робота нашої команди регулярно високо оцінюється незалежними експертами. Відзнаки, які отримали лікарські засоби Актовегін, Кардіомагніл та Кальцій-Д₃ Нікомед на конкурсі «Панацея», є додатковим підтвердженням їх ефективності, а головне — довіри пацієнтів та лікарів», — коментує Тетяна Бернацька, директор з маркетингу компанії «Такеда Україна».

Окрім цього, менеджер по роботі з ключовими клієнтами в аптечних мережах компанії

«Такеда Україна» Тарас Царик зайняв 3-тє почесне місце у рейтингу «КАМ року».

Основними критеріями опитування, у якому взяли участь фахівці 90 аптечних мереж та 10 аптек, стали: ефективність

ведення переговорів та комфортність роботи з КАМом.

«Пацієнт — в центрі уваги всього, що ми робимо, — відмітив Тарас Царик. — Працюючи із топ-менеджерами аптечних мереж, я намагаюсь вибудовувати ефективні партнерські відносини, що базуються на довірі та мають на меті здоров'я людини, забезпечують доступ пацієнта до інноваційних лікарських засобів нашої компанії. Дуже радий, що моя робота оцінена такою значущою нагородою».

Takeda в Україні

ТОВ «Такеда Україна» є офіційним представником всесвітньо відомої фармацевтичної компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited. Компанія провадить свою діяльність на території України протягом останніх 20 років і налічує більш ніж 300 співробітників. «Такеда Україна» тричі визнавалася як «Найкращий роботодавець року», востаннє — у 2014 році. Компанія має різноманітні нагороди на відзнаку її препаратів, досягнень

у менеджменті та корпоративній соціальній відповідальності.

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

UA/TAK/0916/0033



Людмила Дудник,
старший продакт-менеджер
неврологічного напрямку компанії
«Такеда Україна»,
АКТОВЕГІН — «Препарат року 2016»



Наталія Кутіщева,
старший продакт-менеджер
кардіологічного напрямку компанії
«Такеда Україна», КАРДІОМАГНІЛ —
«Препарат року 2016»



Юлія Щеглова,
продакт-менеджер безрецептурного
направку компанії «Такеда Україна»,
КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД —
«Препарат року 2016»

АНОНС



Науково-практична конференція з міжнародною участю

Коморбідна патологія органів травлення

у практиці сімейного лікаря

9-10 листопада, м. Дніпро



Наукова програма заходу охоплює питання:

- коморбідної патології органів травлення
- епідеміології захворювань органів травлення
- етіології та патогенезу (зокрема, експериментальні дослідження)
- профілактики, діагностики та лікування, в т. ч. хірургічного, захворювань органів травлення
- коморбідної патології в дитячій гастроентерології
- міждисциплінарного підходу у веденні пацієнтів

Конференція працюватиме в режимі пленарних і секційних засідань, сателітних симпозіумів, клінічних розборів, консиліумів. Участь у заході безкоштовна.

Науковий керівник: директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», д.м.н., професор Ю.М. Степанов

Оргкомітет

Заступник директора інституту з наукової роботи, к.м.н. В.І. Діденко

e-mail: gastrodnepri@i.ua,

тел.: +380 (56) 760 33 05

Провідний науковий співробітник,

к.м.н. Н.Г. Гравіровська

e-mail: gastro.grav@gmail.com,

тел.: +380 (50) 134 92 54; +380 (98) 828 45 47



Дорогі друзі, колеги і партнери!

**Щиро вітаємо вас
із професійним святом —
Днем фармацевтичного працівника!**

Бажаємо успіхів, процвітання,
реалізації найграндіозніших
планів та, звісно ж,
здоров'я вам і вашим рідним!

Із найкращими побажаннями
колектив компанії
«Такеда Україна»

UA/TAK/0916/0029

Факты и мифы о нимесулиде: доказательства и мнение экспертов

Продолжение. Начало на стр. 3.

Применение нимесулида при послеоперационной и посттравматической боли

Применение нимесулида в качестве адьювантной терапии вместе с опиоидными анальгетиками после обширных хирургических вмешательств или при посттравматической боли позволяет снизить дозу анальгетиков на 25-30% (уровень доказательности I). Таким образом, нимесулид позволяет уменьшить выраженность таких побочных эффектов опиоидов, как сонливость, тошнота, рвота и головокружение.

НПВП не ведут к угнетению дыхательного центра и перистальтики и не влияют на функцию мочевого пузыря. НПВП, и в т. ч. нимесулид, широко применяются в послеоперационный период при челюстно-лицевой и ортопедической хирургии, а также для снижения посттравматической боли, особенно у амбулаторных пациентов. Преимущество нимесулида при послеоперационной/посттравматической боли заключается в быстром наступлении обезболивающего эффекта по сравнению с другими пероральными НПВП [4], а также низкой частоте гастроинтестинальных побочных эффектов в сравнении с такими НПВП, как напроксен, индометацин или кетапрофен [18, 28, 29]. Следует также отметить, что в терапевтических дозах до 200 мг/сут нимесулид не увеличивает время кровотечения и не вызывает клинически значимых послеоперационных изменений свертываемости крови [17, 18].

Нимесулид применяется в послеоперационном обезболивании прежде всего в стоматологической хирургии, отоларингологии, хирургическом лечении геморроя. В Польше с 2014 г. нимесулид рекомендуется к назначению Национальным руководством по ведению послеоперационной боли [30].

Применение нимесулида в гинекологии

Нимесулид также нашел применение в лечении боли в гинекологии, особенно при первичной дисменорее и эндометриозе.

Как известно, при первичной дисменорее наблюдается выраженный болевой синдром при нормальном менструальном цикле, что является результатом чрезмерного производства простагландинов, среди которых ключевую роль играет PGF₂. У пациентки с таким диагнозом применяются НПВП, в т. ч. нимесулид. Парацетамол не получил широкого распространения в терапии первичной дисменореи, поскольку не обладает ингибирующим действием на периферический синтез простаноидов.

Во многих источниках заявлена высокая эффективность нимесулида в облегчении симптомов дисменореи. Сочетание обезболивающего эффекта и подавления сократительной функции эндометрия (вторичной по отношению к синтезу простагландинов) делает нимесулид препаратом выбора при дисменорее.

Применение нимесулида в неврологии

Лечение пациентов с неврологическими заболеваниями часто требует применения анальгетиков. Одним из наиболее распространенных типов боли при неврологической патологии является цефалгия. Принято считать, что головная боль напряжения (один из наиболее распространенных видов цефалгии) встречается у 80% общей популяции. Однако при этом виде цефалгии фармакотерапия имеет умеренную эффективность. Среди препаратов, применяемых по требованию, применяются НПВП [2]. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации неврологических обществ (EFNS) от 2009 г. в лечении острых приступов мигрени препаратами выбора также являются НПВП. Вторую позицию (так же, как препараты первой линии) занимают триптаны [13]. Было, в том числе, показано, что нимесулид, за счет быстрого наступления обезболивающего эффекта (10-15 мин) и значительной продолжительности действия, снижает риск рецидива цефалгии и является хорошей альтернативой классическим НПВП [32].

Нимесулид также с успехом применяется в лечении острой боли. Эффективность нимесулида при боли в нижней части спины и радикулопатии была продемонстрирована

в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании [22, 32]. Хороший анальгезирующий эффект нимесулида при неосложненной боли в нижней части спины сопоставим с таковым у традиционных НПВП, при значительно более низком риске осложнений со стороны ЖКТ у нимесулида. В профиль эффектов нимесулида, не связанных с простагландинами, входит подавление образования свободных радикалов и предотвращение гибели хондроцитов, что также указывает на целесообразность применения нимесулида в терапии спинальных болевых синдромов.

Нимесулид в ортопедической хирургии и травматологии

Благодаря плейотропным эффектам нимесулид широко применяется в ортопедической хирургии. Лечение острой и хронической боли является одной из основных задач ортопедии. Острая боль в ортопедии, как правило, послеоперационная или посттравматическая, но может быть вызвана и обострением хронической патологии опорно-двигательного аппарата [5]. Особое значение для лечения болей, обусловленных ортопедической патологией, имеют НПВП, воздействующие на ЦОГ-2. Главным преимуществом нимесулида является быстрое начало действия (15 мин). Результаты клинических исследований показали, что среди всех НПВП нимесулид — один из самых быстродействующих препаратов, применяемых в ортопедической хирургии.

Следует принимать во внимание сильное обезболивающее и противовоспалительное действие нимесулида, особенно в тех случаях, когда необходимо достичь быстрый выраженный эффект у пациентов с сопутствующей патологией верхних отделов ЖКТ.

Место нимесулида в ревматологии

Нимесулид также широко применяется в ревматологии, в частности в лечении остеоартроза (ОА). Как известно, ОА считается наиболее распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата и основной причиной инвалидности среди лиц пожилого возраста. Согласно рекомендациям Американского колледжа ревматологии (ACR-2012) начинать терапию ОА коленного и тазобедренного сустава, а также суставов рук следует с назначения парацетамола в дозе до 4 г/сут. При неэффективности парацетамола альтернативой является применение топических либо пероральных НПВП с учетом возраста больного и возможных противопоказаний [16]. Среди всех НПВП, эффективность которых изучалась в данной когорте пациентов, в значительном количестве клинических исследований применялся нимесулид. Пилотное исследование влияния нимесулида и ибупрофена на концентрации гиалуроновой кислоты и матричной металлопротеиназы-3 в крови показало значительное снижение последних на фоне применения нимесулида у пациентов с ОА. При назначении ибупрофена такого эффекта не наблюдалось. Эти результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии нимесулида на обменные процессы в хрящевой ткани при данной патологии [3, 33].

Нимесулид в практике семейного врача

В настоящее время актуальной проблемой является правильный выбор НПВП в практике семейного врача. В Польше ежегодно ~34 млн человек испытывают эпизоды боли, а 7 млн подвержены хроническим болям. 60-80% взрослого населения хотя бы 1 раз в жизни переносят острую боль в области пояснично-крестцового отдела позвоночника. 43% применений НПВП приходится на патологии позвоночника, а 30% — на ревматические заболевания [43]. Большинство из этих пациентов при выборе препарата руководствуются рекомендациями семейного врача, поэтому крайне важно, чтобы специалисты первичного звена были осведомлены о различиях между отдельными препаратами с анальгетическим эффектом. Разнообразие НПВП, различия в механизме их действия, непонимание рисков, связанных с применением НПВП в разных подгруппах пациентов, диктует необходимость проведения образовательных мероприятий с целью повышения уровня знаний медицинских специалистов общего профиля в области применения НПВП.

НПВП эффективны в лечении острых и хронических болей воспалительной и травматической этиологии,

особенно при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. При лечении болевого синдрома препарат следует выбирать с учетом выраженности болевых ощущений, этиологии боли, коморбидности и сопутствующей фармакотерапии. Из большого количества доступных НПВП врач должен сделать обоснованный выбор наиболее подходящего для пациента препарата как с точки зрения показаний, так и с учетом вероятных побочных эффектов и нежелательного взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Оригинальные препараты и генерики в фармакотерапии боли

Для обеспечения эффективности и безопасности фармакотерапии боли следует опираться на применение препаратов с предсказуемым действием. Выбор конкретного препарата (а не действующего вещества) должен быть основан на результатах клинических исследований в соответствующей группе пациентов. В ряде исследований было показано, что у одной трети пациентов, принимающих вместо оригинального препарата генерик, наблюдались негативные последствия такого переключения, связанные в первую очередь с развитием препарат-индуцированных побочных эффектов [34-36]. Следует понимать, что побочные эффекты не всегда связаны с действующим веществом, но могут быть обусловлены вспомогательными компонентами конкретной лекарственной формы. Немаловажно и то, что препараты на основе одного действующего вещества могут иметь лекарственные формы с различной скоростью высвобождения (таблетки, таблетки с оболочкой, драже, капсулы), что может влиять не только на терапевтический эффект, но и на частоту побочных явлений. Таким образом, замена одного препарата другим на основе того же действующего вещества является важным терапевтическим решением, требующим учитывать все связанные с такой заменой преимущества и риски. Решение должно быть основано на принципах доказательной медицины, которая, как известно, предусматривает рациональное и целесообразное использование новейших и наиболее достоверных научных данных в процессе принятия решений, касающихся оказания медицинской помощи конкретным пациентам. Такая концепция способствует достижению терапевтической эффективности и индивидуализирует выбор препарата на основании знаний об изменении его эффектов под влиянием возраста, коморбидности и лекарственных взаимодействий. В соответствии с принципами доказательной медицины необходим доступ к надежным источникам и постоянное обновление знаний о новых технологиях, методах диагностики и лечения. Оригинальный препарат представляет собой лекарственное средство, применяемое на основании документации, включающей химические, биологические, токсикологические и клинические исследования [37-39]. С точки зрения терапии боли, изменение биодоступности действующего вещества при использовании оригинального препарата/генерика в пределах 20% в некоторых группах пациентов может снижать эффективность терапии и увеличивать риск развития нежелательных явлений.

Важным фактором, оказывающим влияние на безопасность и эффективность терапии, является возраст пациента. Как уже было отмечено, у пациентов пожилого возраста следует с осторожностью подходить к выбору препарата и принятию решения о замене оригинального препарата на генерик [40-42]. Больные данной возрастной группы, как правило, принимают несколько препаратов. Кроме того, среди пациентов >65 лет наблюдается склонность к самолечению, что также увеличивает риск возникновения неблагоприятных лекарственных взаимодействий [42, 43]. У таких пациентов также может иметь место изменение фармакокинетики препарата, приводящее к нарушению его поглощения, распределения, метаболизма и выведения. На практике это проявляется в виде удлинения периода полураспада и повышения частоты побочных эффектов, что обусловлено достижением более высоких концентраций действующего вещества в сыворотке крови.

Согласно имеющимся данным, нимесулид — безопасное и эффективное обезболивающее и противовоспалительное средство, показанное прежде всего при болевом синдроме воспалительного генеза. Наиболее ценным свидетельством высокой результативности нимесулида является официальная позиция Европейского агентства по лекарственным средствам в отношении гастро- и гепатотоксичности, согласно которой польза от системного применения противовоспалительных препаратов на основе нимесулида значительно перевешивает риски, связанные с побочными эффектами со стороны ЖКТ.

Перевел с польск. Игорь Кравченко



3MCT

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**Актовегін, Кардіомангніл та Кальцій-Д₃ Нікомед –
«Препарати року 2016» за версією щорічного конкурсу «Панацея» 7**

В гостях у «Фарма Старт»: высокие технологии – импульс к развитию
Г. Шойрер, Е.Э. Заика, К. Канд 15

Оперативно про головне..... 34

Здоров'я для двох: в Україні відсвяткували Всесвітній тиждень грудного вигодовування.....64-65

Урядовий вісник: про проблеми та шляхи їх вирішення 65

РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Лечение неалкогольной жировой болезни печени:
сквозь призму рекомендаций WGO, AASLD и EASL**
Т.Л. Можина 12-13

**Дієтичні рекомендації (восьме видання, 2015-2020 рр.;
Департамент охорони здоров'я та соціальних послуг США,
Департамент сільського господарства США) 16-18**

Краткий обзор положений руководства Американской академии дерматологии по лечению пациентов с вульгарным акне..... 19-20

СВІТОВИЙ КОНГРЕС

**ICAR 2016 – IV Международная конференция
по антимикробным исследованиям 66**
По итогам ICAR 2016, 29 июня – 1 июля, г. Торремолинос, Испания

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Факты и мифы о нимесулиде: доказательства и мнение экспертов
J. Woron, J. Wordliczek, J. Dobrogowski 3, 8

Актуальні питання медикаментозної алергії в практиці лікаря-дерматовенеролога

Т.В. Святенко 35

За матеріалами науково-практичної конференції «Новітні тенденції лікування та профілактики дерматовенерологічних проблем у рамках доказової медицини», 15 квітня, м. Львів

Прогнозування розвитку асимптомного стенозуючого атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на цукровий діабет 2 типу в практиці сімейного лікаря
Л.В. Хіміон, М.О. Рибицька, О.К. Бондар та ін. 38-39
 У статті представлені результати вітчизняного дослідження

Функціональні гастроінтестинальні розлади в дітей: що нового?
В.Г. Майданник52-55

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Современные возможности профилактики ИБС с помощью статинотерапии	
Е. А. Коваль	43

**Псевдоінфарктна графіка ЕКГ у хворої
зі спонтанним пневмотораксом
С.О. Гаврилук, О.Ю. Горопко, О.О. Чорнобривенко 44-45**

Остеоартроз: возможности биорегуляционного подхода при использовании препарата Цель Т..... 47

**Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха
в контроле над стенокардией 49**

НЕВРОЛОГІЯ

Неврологія • Дайджест 36

Эффективность препарата Актовегин в лечении постинсультных когнитивных нарушений

И. Скуг 37

По итогам спутеллитного симпозиума, г. Буковель

Мультимодальные подходы в неврологии
Л.А. Дзяк, Т.Н. Слободин, Т.Х. Михеялян40-41
 По итогам международной научно-практической конференции, г. Трускавец

Hімесил®

Нестероїдний протизапальний засіб¹

- 30 пакетиків, гранули для оральної суспензії¹**
- 100 мг німесулід у кожній пакуетці, по 100 мг два рази на добу²**
- курс лікування до 15 діб³**

- більш низький ризик гастроінтестинальних геморагічних ускладнень у порівнянні з багатьма іншими НПЗП.³**
- інгібуює колагеназу (до 91,9%)⁴**
- інгібуює IL-1β*, IL-6**, IL-8** та субстанцію "Р"^{**}**
- додаткове інгибування ФНО-α (до 70%)^{7*}**
(у високих концентраціях)

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

Фармакотерапевтична група: нестероїди протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17.

Склад: 1 одозовий пакетики по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування ревматичних захворювань. Німесулід слід застосовувати тільки у висхідному курсі препарату другої ланки. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі очиних усю оглядом для конкретного пацієнта. Німесулід слід застосовувати тільки у висхідному курсі препарату другої ланки.

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 одозовий пакетики) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Нимецилом – 15 днів.

Противопокази: Анемія, ескарофіроз, тромбоцитопенія, пачителогенез, гіперурікемія, підвищена чутливість, анафілаксія, гірларізмизм, загугута страви ішемічного, інші жалові споживання, запамороження, головний біль, сонливність, анкілопатія (синдром Рейте), печінковий вірус, черевного (запамороженню), шкварчав, гіпернатрієм, шкіряних, забияць дерматологічного типу, крапивниця, астма, бронхіазм, диарея, мурда, блювота, запор, метеоризм, гастрит, крокетон у рівнинну тракті, виразка та перфорация 12 пальця кишкової або дванадцятипалої кишки, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного колору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит метаболічний (фульмінантий) гепатит, ізольований кишківник у новонародженого, холестази, скарвова, нервові, підсилення чутливості, артеріальна кровова тисок, антикоагулянтний набір, набір ваги, кретика поліфрезис, синдром Стівенса-Джонсона, токсический відрамований нервосі, алергия, температура, затримка опорожнищення, наркові недостатності, легир, інтерстиціальний нефрит, набір, надудження, астения, гістенер, гипохлорид.

Побочні ефекти: показані, протишокази, побочні ефекти, а також докладну інформацію про способи та особливости застосування препарат можна знайти в інструкції для медичного застосування препарат Нимесил® від 16.04.2015 №2222.

Перед застосуванням та/чи призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Випробуйте Нимесил®: Лабораторією Менаріни С.А. Альфонсо XX, 587, 09018 Бадасанола, Іспанія. Фахівцю Фонду Фармасвітальдіті H.T.M.C.S.P.A. Від департаменту, 8/10 - 24041, Борнеале (BF), Франція.

¹ Інструкція для медичного застосування препарат «Нимесил» від 16.04.2015 №2222.

² Lippman JH, Bance L, Vidal X, Wendell A, Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

³ Castellanos J, Platt G, Brandes V, Dongo O, Pinedo-Garcia M, Giampetro M, Clugan E, Toulon F, Zaver I, Barbone F and Perez-Cutierrez S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Fuili Valencia (Spain). Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-79. doi: 10.1002/pds.2385. Ембе 2012 Dec 11.

⁴ Bianchini A, Franceschini N, Antonietti C, Ostero A, Meisels G, Parfittano G and Giulio A.C. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Act as Matrix Metalloproteinase Modulators? An In-Vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1996; 50: 1417-1420. [дантовітва веб.]

⁵ Kirtum T, Isobe M, Kondo G, Watanabe H, Osami M, Yu D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on collagen release from neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

⁶ Bianchi M, Biogioni M, Balzani P, Franchi S, Saccombe P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis. Discomfort with osteoarthritis. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Ембе 2007 Jun 22.

⁷ Benet A and Vilas C. Nimesulide: an NSAD that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp Opin. Pharmacother. 1 (29); 277-286, 2000.

* comparison "in vitro".

**За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресною:
Представництва «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбГ» в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березниківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89**

BERLIN-CHEMIE MENARINI

[illegible]

Ессенціалє® форте Н

є джерелом есенціальних фосфоліпідів
для відновлення клітин печінки*



по **2** капсули під час їди** **3** рази на добу **3** місяці¹



www.essentiale.ua

* Доведено в експериментальних дослідженнях.² ** Не розжовувати, запивати невеликою кількістю води. ¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Наказ МОЗ України № 684 від 02.08.13. Р.П. № UA/8682/01/01. ² Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdziak M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63: 643–659.

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

SAUA.PCH.15.11.0514

SANOFI 

Лечение неалкогольной жировой болезни печени: сквозь призму рекомендаций WGO, AASLD и EASL

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) вот уже несколько десятилетий находится в центре внимания врачей различных специальностей. Прежние представления о ней как о достаточно безобидной патологии, связанной с переизбытком и избыточной массой тела, существенно изменились. В настоящее время НАЖБП считается хроническим прогрессирующим заболеванием, способным трансформироваться из стеатоза печени в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, а также негативно влиять на состояние сердечно-сосудистой системы, почек и костной ткани.

Перейдя в ранг актуальной междисциплинарной проблемы, НАЖБП стала предметом тщательного изучения — за последние несколько лет было проведено множество экспериментальных и клинических исследований, опубликованы результаты систематических обзоров и метаанализов, раскрывших нюансы возникновения заболевания и эффективные способы его лечения. Итогом накопившихся данных доказательной медицины явилась публикация трех международных практических руководств: сначала эксперты Всемирной гастроэнтерологической организации (World Gastroenterology Organisation, WGO) представили медицинской общественности глобальные рекомендации по лечению НАЖБП и НАСГ (2012), затем — специалисты Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), а в 2016 г. свой взгляд на эту проблему обнародовала Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL). Рассмотрение основных положений перечисленных руководств четко отражает эволюцию понимания особенностей развития заболевания и его лечения.

Первоначальные представления: рекомендации WGO

В 2012 г. эксперты WGO признали НАЖБП «печеночным проявлением» метаболического синдрома (МС) — патологией, связанной с сахарным диабетом (СД) 2 типа, инсулинорезистентностью (ИР), центральным ожирением, гиперлипидемией, гипертриглицеридемией и гипертензией. С момента публикации рекомендаций WGO НАЖБП утратила статус «безобидной» патологии: представители этой авторитетной организации охарактеризовали НАСГ как «потенциально фатальное состояние, приводящее к циррозу, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме». Наиболее значимыми факторами риска НАЖБП были признаны ИР и МС, а прогрессирование заболевания связывали с ожирением, увеличением индекса массы тела (ИМТ) и объема талии.

На момент публикации глобального руководства эксперты WGO не смогли предложить каких-либо рекомендаций по эффективному фармакологическому лечению заболевания в связи с отсутствием достаточной доказательной базы: «Не существует стандартной терапии и нет клинических рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины». Золотым стандартом терапии НАЖБП/НАСГ признана модификация образа жизни.

Новые данные доказательной медицины: факторы риска

За последние несколько лет были опубликованы результаты многих систематических обзоров и метаанализов, подтвердивших первоначальные сведения и значительно расширивших представления о факторах, провоцирующих возникновение НАЖБП. Например, метаанализ 13 проспективных и 8 ретроспективных исследований (n=381 655) не только подтвердил известный факт о способности ожирения провоцировать появление НАЖБП (относительный риск (ОР) 3,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,48-5,03; p<0,001), но и доказал наличие выраженной взаимосвязи между значениями ИМТ и риском развития заболевания: оказывается, при каждом возрастании ИМТ на 1 единицу вероятность возникновения жирового гепатоза увеличивается на 1,20 (95% ДИ 1,14-1,26; p<0,001; Li L. et al., 2016).

По мнению М. Eliades и соавт. (2013), еще одним провоцирующим возникновение НАЖБП фактором является низкий уровень витамина D — ≤0,36 нг/мл (95% ДИ 0,32-0,40 нг/мл). Ученые подчеркивают, что у пациентов

с дефицитом этого жирорастворимого витамина вероятность развития НАЖБП в 1,26 раза выше (ОР 1,26; 95% ДИ 1,17-1,35), чем в общей популяции.

Чрезмерное употребление сладких газированных напитков (ОР 1,53; 95% ДИ 1,34-1,75) может пагубно сказаться на состоянии печени и вызвать ее жировое перерождение (Wijarnpreecha K. et al., 2015). Недостаток ночного сна также отрицательно влияет на состояние гепатоцитов: по данным К. Wijarnpreecha и соавт. (2016), вероятность развития жирового гепатоза значительно выше у недосыпающих пациентов, чем у любителей поспать подольше (ОР 1,19; 95% ДИ 1,04-1,36; данные 6 испытаний).

S. Gong и соавт. (2016) предлагают дополнить перечень факторов риска развития НАЖБП гиперурикемией. Статистический анализ результатов 13 когортных и срезовых исследований доказал, что вероятность возникновения НАЖБП у лиц с повышенным содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови значительно превосходит таковую у пациентов без гиперурикемии (ОР 1,79; 95% ДИ 1,55-2,07; p<0,001).

Высказываются мнения, что желчнокаменная болезнь может быть признана независимым предиктором жирового перерождения гепатоцитов. Такой точки зрения придерживаются авторы метаанализа 12 обсервационных исследований (Jaguvongvanich V. et al., 2016), установившие тесную взаимосвязь между наличием конкрементов в желчевыводящих путях и развитием НАЖБП (ОР 1,33; 95% ДИ 1,14-1,55).

Современные сведения: внепеченочные проявления НАЖБП

НАЖБП отрицательно влияет не только на структуру и функциональную активность гепатоцитов, но и на состояние других органов и систем. По мнению Y. Fan и соавт. (2016), НАЖБП является независимым фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. К такому выводу ученые пришли на основании результатов метаанализа 11 обсервационных исследований, дизайн которых предполагал выявление у больных НАЖБП эндотелиальной дисфункции. Сравнив значения такого показателя здоровья сосудов, как потокопосредованное расширение плечевой артерии, у больных НАЖБП и здоровых лиц, исследователи установили, что жировой гепатоз ассоциирован со значимым уменьшением этого показателя (взвешенная разность средних (ВРС) -4,82; 95% ДИ от -5,63 до -4,00). Следует отметить, что наиболее значимое снижение потокопосредованного расширения плечевой артерии имело место у больных НАСГ и у пациентов с ИМТ >30 кг/м².

Помимо ухудшения состояния плечевых артерий НАЖБП также провоцирует появление атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Эти неутешительные данные приводятся в работе J. Cai и соавт. (2015). Выполнив метаанализ 9 исследований, ученые обнаружили, что у пациентов с жировым гепатозом толщина комплекса интима-медиа сонных артерий на 0,16 мм больше, а вероятность появления атеросклеротических бляшек в этих гемодинамически значимых сосудах в 3,73 раза выше, чем у представителей контрольной группы.

В отличие от других исследователей, осуществлявших анализ связи между НАЖБП и ожирением, МС, кардиоваскулярной патологией, S.A. Madan и коллеги (2016) обратили внимание на такой показатель, как средний объем тромбоцитов (один из маркеров активации тромбоцитов, ассоциированный с развитием острого инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза). Проанализировав результаты 8 обсервационных исследований (n=1428), ученые установили, что у больных НАЖБП средний объем тромбоцитов значительно

увеличен ВРС 0,457; 95% ДИ 0,348-0,565; p<0,001) по сравнению с контролем.

НАЖБП может не только спровоцировать развитие сердечно-сосудистой патологии, но и приводить к появлению хронической болезни почек (ХБП). Авторы метаанализа 20 обсервационных исследований (n=29 282) выявили взаимосвязь между наличием НАЖБП и распространенностью (ОР 2,12; 95% ДИ 1,69-2,66), заболеваемостью (ОР 1,79; 95% ДИ 1,65-1,95) ХБП (Musso G. et al., 2014). Ученые отметили заслуживающий внимания факт: тяжелое и агрессивное течение НАЖБП ассоциировано с увеличением риска развития хронической патологии почек. Так, в когорте больных НАСГ распространенность (ОР 2,53; 95% ДИ 1,58-4,05) и заболеваемость (ОР 2,12; 95% ДИ 1,42-3,17) ХБП были выше, чем у пациентов с жировым гепатозом; наибольшие показатели распространенности (ОР 5,20; 95% ДИ 3,14-8,61) и заболеваемости (ОР 3,29; 95% ДИ 2,30-4,71) ХБП зафиксированы у больных с прогрессирующим фиброзом печени по сравнению с пациентами без такового.

Имеются данные о высоком риске развития у больных НАЖБП колоректального рака (Armstrong M. et al., 2014), СД 2 типа и МС (Ballestri S. et al., 2016), различных метаболических и эндокринных нарушений: дефицита витамина D, остеопороза, гипогонадизма, гипотиреоза (Hazlehurst J. et al., 2013).

Результаты последних метаанализов: эффективные виды терапии

В настоящее время представления о том, какую терапию НАЖБП следует считать эффективной, значительно изменились. С одной стороны, лидирующие позиции в лечении этой патологии по-прежнему занимает модификация образа жизни. Ведь, по данным L. Orgi и соавт. (2016), увеличение физической активности, даже независимо от соблюдения диетических рекомендаций, ассоциировано с уменьшением избыточного содержания внутрипеченочного жира (ВРС -0,69; 95% ДИ от -0,90 до -0,48), а также снижением уровня аланинаминотрансферазы — АЛТ (ВРС -3,30; 95% ДИ от -5,57 до -1,04) и аспартатаминотрансферазы — АСТ (ВРС -4,85 МЕ/л; 95% ДИ от -8,68 до -1,02).

Продолжают появляться доказательства эффективности введения кофе в рацион больных. Несмотря на то что многие считают употребление этого напитка вредной привычкой, относя кофе к сильным психостимуляторам, Н. Shen и соавт. (2016) рекомендуют больным НАЖБП не только не отказываться от этого напитка, а даже стать его активными приверженцами. Авторы систематического обзора и метаанализа 6 исследований (n=20 064) утверждают, что регулярное употребление кофе оказывает благотворное воздействие на больных НАЖБП, уменьшая выраженность фиброза печени ВРС -91,35; 95% ДИ от -139,42 до -43,27; данные 2 исследований). Подобные данные отмечены в метаанализе, выполненном под руководством S. Marventano (2016). Исследователи доказали, что у больных НАЖБП, употребляющих кофе в больших количествах, реже развивается МС (ОР 0,87; 95% ДИ 0,79-0,96; данные 7 испытаний).

С другой стороны, опубликованы данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность фармакотерапии, в частности применения витамина Е. Например, в метаанализе, выполненном Н. Ji и соавт. (2014), доказано, что назначение токоферола больным НАЖБП способствует снижению уровня АСТ (ВРС 12,19; 95% ДИ от -4,08 до 28,46) и АЛТ (ВРС 6,84; 95% ДИ от -3,18 до 16,86), а введение этого витамина в схему лечения пациентов с НАСГ ассоциировано с оптимизацией значений АЛТ (ВРС 4,54; 95% ДИ 1,62-7,46) и АСТ (ВРС 3,55; 95% ДИ 1,39-5,71). По данным К. Sato и соавт. (2015), назначение витамина Е положительно влияет на концентрацию печеночных ферментов, а также сопровождается уменьшением выраженности стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов, снижением активности воспалительного процесса по сравнению с контролем.

Рекомендации EASL

В 2016 г. EASL совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета (European Association for the Study

of Diabetes) и Европейской ассоциацией по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity) опубликовали практические рекомендации по лечению НАЖБП. В руководстве подчеркивается, что успешная терапия НАСГ позволит улучшить исходы заболевания, снизить уровень смертности, ассоциированный с НАСГ, уменьшить вероятность появления и прогрессирования фибротических изменений печени, развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Европейские эксперты придают большое значение модификации образа жизни, рекомендуя начинать лечение НАЖБП с изменения физической активности и рационализации диеты.

Рекомендации EASL «Лечение НАЖБП» (2016): диета и модификация образа жизни
1. Структурированные программы, направленные на изменение образа жизни и предусматривающие нормализацию рациона и введение привычной физической активности, показаны при НАЖБП (C2)
2. Пациентам без НАСГ/фиброза следует давать рекомендации по оптимизации рациона и изменению физической активности; им не следует принимать фармакологические препараты для улучшения состояния печени (B2)
3. Целью большинства мероприятий, направленных на модификацию образа жизни у больных НАЖБП с избыточной массой тела/ожирением, является снижение веса на 7-10%, что позволяет улучшить показатели активности печеночных ферментов и гистологическую картину печени (B1)
4. Аэробная физическая нагрузка и силовые упражнения эффективно уменьшают содержание липидов в печени. Выбор упражнений должен основываться на предпочтениях пациентов с учетом долгосрочной перспективы (B2)

Следующим шагом в лечении НАЖБП является применение фармакотерапии, при этом эксперты EASL рекомендуют назначать лекарственные препараты только больным НАСГ или при прогрессирующем течении заболевания.

Рекомендации EASL «Лечение НАЖБП» (2016): фармакотерапия
1. Фармакотерапия должна быть предусмотрена для больных НАСГ, особенно для пациентов с выраженным фиброзом (стадия F2 и выше). Пациенты с менее тяжелым течением заболевания, но с высоким риском прогрессирования НАЖБП (сопутствующий СД, МС, персистирующее повышение АЛТ, высокая активность воспалительно-некротического процесса) также могут быть кандидатами для фармакологической профилактики прогрессирования заболевания (B1)
2. Несмотря на то что более четкие рекомендации пока не могут быть сформулированы, пиоглитазон (большое количество данных, подтверждающих эффективность препарата при его использовании вне зарегистрированных показаний – лечения СД), или витамин Е (лучший профиль безопасности и переносимости при кратковременном применении) либо их комбинация могут быть использованы в терапии НАСГ (B2)
3. Оптимальная длительность терапии пока не установлена; у больных с исходно высокими значениями АЛТ лечение должно быть прекращено, если через 6 мес терапии не удалось достичь снижения уровня аминотрансфераз; для больных с исходно нормальными значениями АЛТ не сформулированы какие-либо рекомендации (C2)
4. Статины могут использоваться для уменьшения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и снижения кардиоваскулярного риска без каких-либо преимуществ или вредных последствий для состояния печени. ω_3 -Полиненасыщенные жирные кислоты уменьшают концентрацию липидов как в плазме, так и в печени, но в настоящее время нет данных, поддерживающих их применение с целью лечения НАСГ (B1)

Рекомендации AASLD и EASL: дополняя и поддерживая друг друга

Рассматривая рекомендации EASL сквозь призму положений ранее опубликованного руководства AASLD (2012), также посвященного лечению НАЖБП, нельзя не отметить сходство мнений европейских и американских экспертов. Например, эти авторитетные организации единодушно настаивают на необходимости модификации образа жизни, снижения массы тела и интенсификации физической активности. Однако если эксперты AASLD считают достаточным снижение веса на 3-5%, то специалисты EASL рекомендуют стремиться к более значимым результатам – уменьшению массы тела не менее чем на 7-10%. Указанные руководства предусматривают ограничение калорийности пищи и модифицированный подбор макроэлементов, при этом европейские эксперты не ограничивают употребление кофе, подчеркивая его протекторные свойства, но рекомендуют воздержаться от продуктов и напитков, содержащих фруктозу.

Эксперты EASL и AASLD единогласно не рекомендуют использовать метформин в лечении НАЖБП из-за недостатка сведений о его эффективности, однако предусматривают возможность применения пиоглитазона для лечения НАСГ; при этом американские специалисты настаивают на использовании указанного препарата только у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, а европейские ученые такого ограничения не придерживаются.

Представители AASLD заняли двойственную позицию по отношению к витамину Е. С одной стороны, они считают токоферол препаратом первой линии терапии гистологически верифицированного НАСГ при условии отсутствия сопутствующего СД; с другой – рекомендуют воздержаться от его применения у пациентов с СД, гистологически неverified НАЖБП, криптогенным циррозом, а также циррозом, развившимся в исходе НАСГ, до появления убедительных данных доказательной медицины, подтверждающих эффективность и безопасность токоферола. Представители EASL более либерально подошли к назначению витамина Е, считая возможным назначение токоферола в дозе 800 мг/сут всем больным НАСГ.

В руководствах AASLD и EASL недостаточно внимания уделяется целесообразности применения гепатопротекторов при НАЖБП. Американские специалисты категорически не рекомендуют использовать урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) для лечения НАЖБП/НАСГ. Эксперты EASL тоже не включают УДХК в перечень рекомендуемых препаратов, указывая, что назначение этого средства может способствовать улучшению биохимических показателей, но не повлияет на гистологическую картину печени.

Гепатопротекция при НАЖБП: зачем, когда и как?

Рекомендации EASL по лечению НАЖБП вызвали неоднозначную реакцию в медицинских кругах. Одни ученые с одобрением восприняли появление четких положений, лаконично описывающих действия врача, другие – категорически не согласны с некоторыми сформулированными положениями. Например, многие специалисты считают нелогичной рекомендацию европейских экспертов начинать фармакотерапию НАЖБП только на стадии развития НАСГ. Принимая во внимание прогрессирующее течение заболевания, можно ожидать, что жировой гепатоз у некоторых пациентов, не желающих или не способных в силу ряда причин изменить привычный уклад жизни, трансформируется в НАСГ, осложнится развитием МС, СД, кардиоваскулярной патологии или ХБП. Высказывается мнение, что в таких случаях применение препаратов, обладающих выраженными гепатопротекторными свойствами, будет обоснованным и целесообразным. Ярким приверженцем данного мнения является доктор А. Dajani. В недавно опубликованной обзорной статье этого ученого с интригующим названием «Лечение НАЖБП: где мы находимся?» (Dajani A. et al., 2016) рассматриваются нюансы фармакотерапии жирового гепатоза, а также уделяется большое внимание применению гепатопротекторов в лечении данного заболевания. Авторы утверждают, что среди множества средств, обладающих гепатопротекторными свойствами (N-ацетилцистеин, экстракт артишока, инулин, куркумин, УДХК, S-аденозилметионин, силимарин), следует отдавать предпочтение назначению эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). Свой выбор ученые обосновывают тем, что фосфатидилхолин (основной компонент ЭФЛ) является одним из важных нутриентов, способным защищать гепатоциты и встраиваться в клеточные мембраны. Фосфатидилхолин помогает гепатоцитам быстро восстановиться после агрессивного воздействия повреждающих факторов, активирует фосфолипидзависимые ферменты и улучшает метаболизм липидов, ускоряя синтез липопротеинов в печени. ЭФЛ активируют синтез рибонуклеиновой кислоты, способствуя тем самым нормализации белкового обмена, оказывают благотворное влияние на гликогенез и улучшают детоксикационную функцию печени. Исследователи утверждают, что комбинация всех этих эффектов позволяет ЭФЛ уменьшать степень жировой инфильтрации печени и эффективно защищать гепатоциты. В рассматриваемой обзорной статье А. Dajani пишет: «Гепатопротекция должна быть важной частью лечения больных НАЖБП, ее следует использовать как дополнение к модификации образа жизни и приему других препаратов. В схему лечения больных НАЖБП может быть включен такой гепатопротектор, как ЭФЛ. В настоящее время нет убедительных доказательств, поддерживающих применение других гепатопротекторов (УДХК,

S-аденозилметионина) для лечения НАЖБП, к тому же существующие практические руководства не предусматривают возможность их применения в качестве стандартной терапии данного заболевания».

Следует подчеркнуть, что мнение ученых базируется не только на литературных данных, но и имеет собственное клиническое обоснование. В 2015 г. исследовательская группа, возглавляемая А. Dajani, представила результаты открытого рандомизированного исследования, посвященного изучению эффективности ЭФЛ в лечении первичной и вторичной НАЖБП. В испытании приняли участие пациенты с первичной НАЖБП (n=113), а также больные, у которых явления жирового гепатоза развились на фоне сопутствующего СД 2 типа (n=107) или смешанной гиперлипидемии (n=104). Всем больным советовали соблюдать диетические рекомендации и увеличить физическую активность, а также назначали ЭФЛ в дозе 1800 мг/сут в течение 24 нед, после чего следовало продолжить прием этого гепатопротектора в поддерживающей дозировке (900 мг/сут) курсом 48 нед. Оказалось, что прием ЭФЛ способствовал уменьшению выраженности клинических симптомов заболевания и содействовал достоверному снижению средних значений АЛТ и АСТ на 50,8 и 46,1 МЕ/пациент соответственно (p<0,01). Терапия ЭФЛ благотворно сказалась на результатах ультразвукового исследования печени: у 4,6% больных НАЖБП нормализовалась ультразвуковая картина, у 24% пациентов было отмечено уменьшение выраженности жирового гепатоза со II до I степени тяжести. Эффективность проведенного лечения ЭФЛ была подтверждена и результатами эластографии: у 21,1% больных средние значения жесткости печени снизились на 3,1 кПа/пациент. Длительная 6-месячная поддерживающая терапия ЭФЛ способствовала уменьшению частоты рецидивов заболевания у 43,8-63,2% участников как с первичной, так и с вторичной НАЖБП. Основываясь на полученных результатах, А. Dajani и соавт. сделали следующий вывод: «ЭФЛ способствуют достоверному улучшению клинических, биохимических параметров у больных НАЖБП; их применение сопровождается умеренными положительными изменениями показателей ультрасонографии и эластографии печени».

В настоящее время всемирно признанным брендом, который содержит ЭФЛ и обладает масштабной доказательной базой, является оригинальный препарат, известный под торговым названием Эссенциале® форте Н (Санофи). Этот гепатопротектор обладает обширной доказательной базой: профиль эффективности и безопасности Эссенциале® форте Н оценивался в 248 клинических исследованиях, из них 193 работы выполнены с учетом субъективных критериев, клинических и биохимических данных, дизайн 44 испытаний предполагал проведение гистологического исследования, а в пяти дополнительно анализировались результаты электронной микроскопии (Чернявский В.В., 2013). Рассматривались эффективность и безопасность как низких, так и высоких доз ЭФЛ – суточная дозировка колебалась в пределах 525-6000 мг при пероральном приеме (в большинстве РКИ использовалась доза 1800-2700 мг/сут) и 250-3000 мг при парентеральном введении. По мнению К. Gundermann (2012), Эссенциале® форте Н обладает многочисленными «техническими» преимуществами, обусловленными высоким уровнем производства, строгим контролем качества продукции, фиксированным содержанием фосфатидилхолина и других фосфолипидов, отсутствием генетически модифицированных организмов и веществ, загрязняющих окружающую среду (тяжелых металлов, пестицидов).

В настоящее время НАЖБП признана предиктором развития сердечно-сосудистых событий, СД и ХБП, поэтому своевременное выявление факторов риска, проведение мероприятий по модификации образа жизни и назначение эффективной фармакотерапии позволяют замедлить возникновение печеночных и внепеченочных проявлений заболевания, уменьшить вероятность развития фиброза и цирроза печени. Гепатопротекция с использованием ЭФЛ является эффективной вспомогательной терапией жирового гепатоза; применение оригинального препарата, содержащего эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале® форте Н), обладающего доказанными противовоспалительными, гиполипидемическими и цитопротекторными свойствами, имеет приоритетное значение в дополнительной терапии НАЖБП.

Список литературы находится в редакции.



Клинические маски ГЭРБ: случай из практики

В типичных случаях диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) не вызывает сомнений у клинициста. Тем не менее, когда приходится сталкиваться с рефрактерной или рецидивирующей ГЭРБ, возникают значительные трудности как в поиске первопричины заболевания, так и в назначении адекватной терапии.



Разбору такого клинического случая был посвящен доклад кандидата медицинских наук **Владимира Владимировича Чернявского**, прозвучавший в рамках IV научной сессии ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (16-17 июня, г. Днепр).

— Современные эффективные алгоритмы лечения ГЭРБ в большинстве случаев позволяют контролировать симптомы заболевания. Однако существует и ряд проблем: рефрактерность к стандартной терапии, рецидивирование симптомов ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита, низкий комплаенс пациентов из-за необходимости длительного поддерживающего лечения и модификации образа жизни, полипрагмазия и несоблюдение протокола терапии со стороны врачей. Особую проблему составляет проведение адекватного мониторинга лечения с позиции канцеропревенции.

В качестве примера позволю привести случай из собственной практики, когда ведение пациента потребовало значительных усилий и отличающегося от привычных штампов подхода.

Мужчина 28 лет направлен на консультацию к гастроэнтерологу хирургом, к которому обратился по поводу рецидивирующего рефлюкс-эзофагита для решения вопроса о проведении лапароскопической фундопликации.

Предъявляет жалобы на чувство жжения за грудиной, которое носит практически постоянный характер, без четких провоцирующих факторов, отрыжку воздухом, запоры.

Анамнез заболевания: болеет около 6 мес. Обращался к гастроэнтерологу, в августе 2015 г. выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), при которой обнаружен рефлюкс-эзофагит (степень А). Это послужило основанием для назначения пантопразола 40 мг/сут в течение 28 дней, домперидона, антацидов в терапевтических дозах. Через 2 мес, в октябре 2015 г., была проведена повторная ЭГДС, результаты которой трактуются как норма. Однако через некоторое время симптомы рецидивировали, купировать их удалось только с помощью метоклопрамида, но вскоре от применения этого препарата пришлось отказаться из-за побочной реакции в виде тремора верхних конечностей. В декабре 2015 г. при повторной ЭГДС — рефлюкс-эзофагит (степень А). Назначен повторный 28-дневный курс пантопразола. При контрольной ЭГДС через 1 мес зафиксировано отсутствие положительной динамики.

Пациент соблюдает строгую диету, похудел на 15 кг. Три дня назад имел место эпизод диареи с повышением температуры тела до 37,1 °С. В соответствии с протоколом предоперационного обследования запланирована видеокколоноскопия.

Анамнез жизни: женат, есть ребенок, не работает («болеет»).

Объективно: без патологических изменений.

Эмоционально-психическое состояние пациента имеет ряд особенностей, в связи с которыми тот же хирург рекомендовал пациенту обратиться к психиатру. В момент беседы с врачом ярко выражены фрустрация, ангедония, тревога, инфантильность. По результатам тестирования с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии отмечаются выраженная тревога, субклиническая депрессия.

Итак, перед нами встал ряд вопросов. Если основным рабочим диагнозом считать ГЭРБ, то почему ингибиторы протонной помпы (ИПП) не облегчают симптомов? Даже после возникшего рецидива рефлюкс-эзофагита повторный курс лечения должен был привести к заживлению эрозий. Стоит ли считать такую ГЭРБ рефрактерной или необходимо рассматривать другой диагноз? Причиной неудачного лечения также могут быть невыполнение пациентом рекомендаций из-за

дороговизны лекарств, некачественный ИПП или некорректный диагноз (не ГЭРБ или не только ГЭРБ).

В большинстве случаев ошибочный диагноз ГЭРБ устанавливают у пациентов с функциональной изжогой и загрудинной болью, функциональной диспепсией, ахалазией, стриктурой пищевода, эозинофильным или медикаментозным эзофагитом, кандидозом пищевода.

Лечение. В данной клинической ситуации у пациента имеет место подтвержденный эндоскопически эзофагит, поэтому были обоснованно назначены ИПП курсом 8 нед. Нами был выбран препарат эзомепразола Эзомеалокс® в дозе 40 мг. Эзомепразол — первый ИПП, созданный как изомер (рис.). Он представляет собой левовращающий изомер омепразола, что обеспечивает улучшенный фармакокинетический профиль и высокую биодоступность лекарственного средства, быстрое наступление клинического эффекта и длительное действие. Кроме того, название препарата созвучно с антацидным средством (Маалокс®), которое больной принимал ранее. Маалокс® эффективно устранял симптомы изжоги у данного пациента, поэтому он охотно согласился принимать новый препарат. Эзомеалокс® — это именно тот ИПП, который по экономическим соображениям может позволить себе пациент и в котором уверен врач.

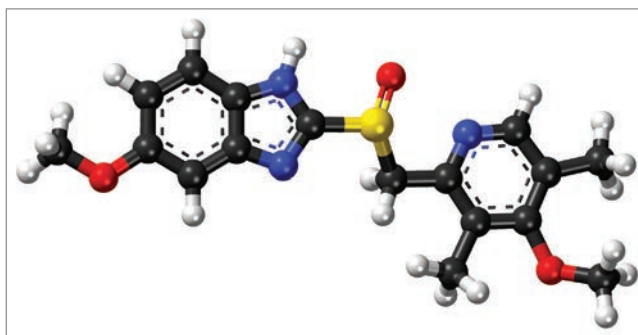


Рис. Химическая структура эзомепразола

Симптомы заболевания у пациента облегчаются приемом метоклопрамида, что свидетельствует о наличии моторных нарушений, обусловленных дофаминовым механизмом. Поскольку пациент отказался от предложенной консультации психиатра, с целью купирования психосоматического компонента был назначен Эглонил (сульпирид) в дозе 100 мг курсом 15 дней, затем — 50 мг в течение еще 15 дней. В популяционных исследованиях уже показано, что тревожность и депрессия увеличивают частоту и выраженность симптомов рефлюкса. Кроме того, пациенты, которые плохо отвечают на терапию ИПП, более подвержены стрессам.

Однократный эпизод диареи с повышением температуры тела был расценен как острый энтерит легкой степени, поэтому пациенту назначили пробиотик Энтерожермина по 2-3 капсулы в сутки. Наконец, учитывая выраженную потерю веса без т. н. малых признаков мальдигестии, было рекомендовано не придерживаться диеты. Контроль лечения осуществлялся в телефонном режиме.

Уже через 4 дня после начала терапии пациент отметил полный регресс симптомов и нормализацию сна.

После проведения видеокколоноскопии получено заключение: признаки терминального илеита. Болезнь Крона? Для подтверждения диагноза назначено дообследование, которое пациент не завершил, однако отклонений от нормы в общем анализе крови и количестве С-реактивного белка не было.

Эти данные поставили перед нами новые вопросы. Является ли рецидивирующий эзофагит проявлением болезни Крона?

Согласно действующим рекомендациям, отраженным в консенсусе European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), лечение болезни Крона илеоцекальной зоны с низкой активностью проводят будесонидом в дозе 9 мг/сут, антибактериальные препараты

не показаны. В некоторых случаях лица с умеренно выраженными симптомами могут вообще не получать терапии. Что касается ведения болезни Крона пищевода и гастродуоденальной зоны, у пациентов с поражением этой области наиболее успешно применение ИПП, при необходимости — в сочетании с системными кортикостероидами и тиопуринами или метотрексатом. При наличии симптомов непроходимости показаны дилатационные и хирургические методы.

В данном случае у больного симптомы поражения илеоцекальной зоны отсутствовали, отмечалась только картина рефлюкс-эзофагита; поэтому было принято решение отказаться от терапии будесонидом или другими кортикостероидами и продолжать лечение в прежнем объеме.

Психологические расстройства скорее всего являются следствием, а не причиной или характерной особенностью болезни Крона, и его влияние на течение данной патологии остается противоречивым. Связь между психологическими факторами и этиологией болезни Крона не доказана, остается неясным, влияет ли стресс на ее течение. Тем не менее большинство пациентов с данной патологией считают, что стресс оказывает влияние на течение их заболевания.

Динамика. Через 2 нед от начала лечения пациент отметил нормализацию консистенции, формы и частоты стула (до 1 р/сут; исчезли привычные запоры), удовлетворительное самочувствие, прибавку веса 6 кг.

Через 4 нед отменены ИПП. К этому моменту пациент себя чувствовал настолько хорошо, что внял совету доктора и устроился на работу. Однако появились жалобы на тревожность, которая сопровождается болью за грудиной, тахикардией, паникой. К лечению был добавлен небензодиазепиновый анксиолитик буспирон в стартовой дозе 5 мг 3 р/день с постепенным наращиванием дозы до 30 мг/сут.

Через 4 мес — жалоб нет, зафиксировано увеличение массы тела на 20 кг. Отменены все медикаменты. Рекомендован прием Эзомеалокса в режиме «по требованию».

В настоящее время отмечаются полный регресс симптомов, нормализация массы тела, полная социализация пациента.

Вместе с тем в текущей клинической ситуации остались нерешенные вопросы. Как вести пациента в дальнейшем с учетом возможного диагноза болезни Крона и какова этиология рефлюкс-эзофагита? Стоит ли связывать его с болезнью Крона? Чтобы ответить на них, на октябрь запланированы повторная видеокколоноскопия с медикаментозным сном, илеоскопией и биопсией, а также повторная ЭГДС с биопсией, дополнительное лабораторное обследование с определением иммунологических маркеров болезни Крона и продолжение наблюдения в динамике.

Таким образом, в типичных ситуациях верификация ГЭРБ не вызывает вопросов. Однако случаи рефрактерной, рецидивирующей или коморбидной ГЭРБ представляют значительную проблему для практического гастроэнтеролога. Назначение ИПП показано при ГЭРБ любой этиологии. Более чем в 85% случаев заболевания, рефрактерных к ИПП, имеет место не ГЭРБ или не только ГЭРБ.

У пациентов с выраженной изжогой благодаря быстрому кислотонейтрализующему эффекту Маалокс® может использоваться для купирования изжоги в период скрининговой фазы, а также в первые сутки приема ИПП.

Мощный кислотоснижающий эффект, а также доступная цена Эзомеалокса позволяют рекомендовать длительные курсы этого препарата для лечения ГЭРБ практически любой этиологии.

Стоит отметить, что гастроэнтерологу необходимы знания, умения и полномочия для назначения психотропных препаратов и элементов психотерапевтического воздействия. Сложных пациентов следует направлять к специалистам разного профиля.

Подготовила **Мария Маковецкая**



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

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, завідуючий кафедрою 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, завідуючий кафедрою 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, завідуючий кафедрою 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, завідуючий кафедрою нефрології і почечнозаместительної 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, завідуючий 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, завідуючий кафедрою педіатрії № 4 НМУ ім. А.А. Богомольця
- Б.Н. Маньковський**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідуючий кафедрою 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, завідуючий кафедрою пропедевтики внутрішніх захворювань Вінницького національного медичного університету ім. Н.И. Пирогова
- В.И. Паньків**, д.м.н., професор, завідуючий 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
- И.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академик НАМН, член-корреспондент НАН України, завідуючий 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 фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувача кафедрою 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 – **Иванченко Игорь Дмитриевич**
ИЗДАТЕЛЬ – ООО «МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

«Медична газета «Здоров’я України XXI сторіччя» ©®
Представлена в базі даних «Наука періодика України»
і індексується Google Scholar

- ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР
ДИРЕКТОР ПО РОЗВИТКУ
ГЛАВНИЙ РЕДАКТОР
ВИПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
МЕДИЦИНСКИЙ ДИРЕКТОР
МЕДИЦИНСКИЙ РЕДАКТОР
ЛИТЕРАТУРНЫЕ РЕДАКТОРЫ / КОРРЕКТОРЫ
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА ВЕРСТКИ И ДИЗАЙНА
ДИЗАЙНЕРЫ
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА МАРКЕТИНГА
ВЕДУЩИЕ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРЫ
МЕНЕДЖЕРЫ
АССИСТЕНТЫ ОТДЕЛА МАРКЕТИНГА
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА ПРОИЗВОДСТВА
ТЕХНИЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР
- Татьяна Черкасова**
Людмила Жданова
Эльвира Сабадаш
Лариса Стороженко
Алексей Терещенко
Ольга Радучич
Галина Теркун
Оксана Шедова
Лина Арсениук
Наталья Дехтярь
Олег Смага
Татьяна Зайчук
Ирина Лесько
Наталья Семенова
Инна Головоко
Юлия Башкирова
Зоя Маймескул
Мирослава Табачук
Анна Дребот
Леся Иванченко
Ивалин Крайчев
Сергей Бадеха

Свидетельство КВ №15650-4122П от 03.09.2009 г.
Индекс издания: 35272
Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес для писем:
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактные телефоны:
Редакция **521-86-86**
Отдел маркетинга **521-86-91**
Отдел подписки и распространения **521-86-98**

Газета отпечатана в ООО «Юнивест-Принт», г. Киев-54, ул. Дмитриевская, 44-б.

Подписана в печать 16.09.2016 г.
Заказ 16092016. Тираж **33 000** экз.

Тираж с 15.08.2014 г. и 8700 электронных адресов (дата госрегистрации с 02.01.2012 г.).

В гостях у «Фарма Старт»:
высокие технологии – импульс
к развитию



6 сентября производственные мощности фармацевтической компании «Фарма Старт», расположенные в г. Киеве, с ознакомительным визитом посетил Гийом Шойрер, Посол Швейцарии в Украине и Республике Молдова.

Особое внимание швейцарской делегации к украинскому производителю лекарств не случайно: в октябре 2015 г. компания «Фарма Старт» вошла в состав швейцарской фармацевтической группы Acino. Эта интеграция стала одной из наиболее значимых инвестиций в экономику Украины за последние 5 лет.

В рамках трехсторонней встречи с участием **Посла Швейцарии в Украине и Республике Молдова Гийома Шойрера, генерального директора «Фарма Старт» Евгения Эдуардовича Заики и исполнительного директора Acino Калле Канда** обсуждались последние достижения и перспективы развития предприятия «Фарма Старт» как составляющей Acino.



Acino и «Фарма Старт»: синергия для лучшего результата

Генеральный директор «Фарма Старт» Е.Э. Заика напомнил, что Acino была основана в 1836 г. вблизи Базеля (Швейцария) как Schweizerhall и известна под таким названием до ребрендинга в 2008 г. В настоящее время лекарственными средствами под брендом Acino Switzerland пользуются жители свыше 80 стран мира. Штаб-квартира Acino находится в Цюрихе (Швейцария), 4 площадки по производству лекарств расположены в городах Аэш и Лисберг (Швейцария), а также в Мисбах (Германия) и Киеве (Украина).

На данном этапе приоритетным для Acino является продвижение лекарственных препаратов в странах СНГ, Ближнего Востока, Африки и Латинской Америки, что и предопределило расположение 4 региональных офисов (Киев, Дубай, Панама, Москва). Ожидается, что офис в украинской столице станет трамплином для освоения новых рынков, в частности Беларуси, Казахстана, Узбекистана, Азербайджана и др.

Компания преимущественно выпускает сложные в производстве генерики. Драйвером роста признаны средства для купирования болевого синдрома и препараты, использующиеся в ревматологии; также в ТОП-3 вошли лекарственные средства для терапии инфекционной патологии (за исключением простуды) и гастроэнтерологических нарушений.

«Фарма Старт» занимает 8-ю позицию на украинском рынке среди отечественных производителей лекарственных средств. «В настоящее время наши препараты экспортируются в 6 стран СНГ. С октября 2015 г. продуктовый портфель компании расширился с 35 до 42 лекарственных средств, среди которых и препараты с технологией модифицированного высвобождения. С показателем увеличения уровня продаж 42% «Фарма Старт» стал лидером в ТОП-10 отечественных производителей по темпу прироста продаж в первом полугодии 2016 г. Реорганизованы структурные подразделения компании, открыто 5 новых офисов (во Львове, Харькове, Одессе, Днепре и Виннице), увеличился штат. В настоящее время команда «Фарма Старт» насчитывает около 600 сотрудников, — подчеркнул Е.Э. Заика. — В числе достижений — оперативное внедрение автоматизированной системы управления взаимоотношений с клиентами (CRM) и инструмента для планирования и контроля ресурсов компании (SAP), инвестиции в приобретение нового современного оборудования для лабораторий и производства».

Качество превыше всего!

Приоритетом для всех производственных площадок Acino является соответствие международным стандартам качества. Европейские заводы давно выдержали испытание строгими инспекциями авторитетных регуляторных органов Швейцарии, США (FDA) и Европы (EMA), в настоящее время осуществляется усовершенствование завода, расположенного в Киеве. В частности, запланированы увеличение масштабов производства, оптимизация организации технологического процесса и системы контроля качества.

Экскурсия по предприятию, состоявшаяся после официального пресс-брифинга, стала наиболее яркой, увлекательной и впечатляющей частью трехсторонней встречи. Сотрудники предприятия рассказали, из чего, как и в каких условиях «рождаются» лекарства; объяснили принципы работы высокотехнологичных установок (к слову, на «Фарма Старт» используется оборудование известных зарубежных брендов с безупречной репутацией); информировали о нюансах лабораторного контроля и швейцарских стандартах качества. Необходимо признать, что даже у искушенных гостей, не раз посещавших лучшие фармацевтические заводы на территории ЕС, не осталось сомнений в том, что производственные мощности «Фарма Старт» не уступают по уровню именитым зарубежным грандам.

Основные характеристики технологической платформы Acino в Киеве — завода «Фарма Старт»

- Современное предприятие, расположенное на бульваре Ивана Лепсе, 8.
- Сертифицирован в соответствии с требованиями Good Manufacturing Practice (GMP).
- Производственные мощности:
- 1 млрд таблеток в год;
- 250 млн капсул в год;
- 42 препарата (или 103 позиции, если учитывать все лекарственные формы).
- Работа осуществляется 5 дней в неделю в 3 смены.
- Общая площадь — около 2000 м² с возможностью увеличения за счет резервных помещений.

«Швейцарские компании сотрудничают с украинскими предприятиями во многих бизнес-сегментах, а их ноу-хау и инновации способствуют модернизации экономики. Традиционно ведущие позиции в рейтинге наиболее крупных налогоплательщиков в Украине занимают швейцарские компании. Я горжусь тем, что швейцарский инвестор Acino оценил перспективы для роста бизнеса в Украине. Об этом свидетельствует приобретение фармацевтической компании «Фарма Старт» и превращение ее в региональный офис Acino в странах СНГ», — прокомментировал Гийом Шойрер.

«Acino стремится расширить свое географическое присутствие посредством органического роста и приобретения новых компаний с высоким потенциалом и устойчивыми позициями на локальных рынках. В их числе и Украина, — резюмировал Калле Канд. — Мы чрезвычайно довольны инвестицией в компанию «Фарма Старт» и надеемся, что производимые ею лекарственные средства станут еще более доступны для украинцев и благодаря высокому качеству заслужат доверие зарубежных потребителей».

Подготовила **Ольга Радучич**

Дієтичні рекомендації (восьме видання, 2015-2020 рр.; Департамент охорони здоров'я та соціальних послуг США, Департамент сільського господарства США)

На сьогодні близько половини дорослого населення США (117 млн) страждає на одну чи більше хронічних хвороб, яким можна запобігти. Значна частина останніх пов'язана з нездоровим харчуванням та недостатньою фізичною активністю. Поширеність подібних патологічних станів продовжує зростати, що супроводжується не тільки збільшенням ризику для здоров'я, але й масштабними грошовими видатками. Зокрема, у 2008 р. витрати на медичні послуги, пов'язані з ожирінням, за оцінками експертів, становили близько 147 млрд доларів США.

Протягом минулого століття поширеність дефіцитів необхідних нутрієнтів значно зменшилася, також вдалося знизити кількість випадків інфекційної патології. Проте зріс рівень хронічних хвороб, більшість яких пов'язана з низькоякісним харчуванням та недостатньою фізичною активністю, у т. ч. серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема артеріальної гіпертензії, цукрового діабету (ЦД) 2 типу, ожиріння, деяких видів раку та порушень з боку кісткової системи. Нераціональному харчуванню та низькій фізичній активності властивий кумулятивний ефект, що спричинив суттєві проблеми зі здоров'ям населення США. За статистикою, більше 2/3 дорослих та майже 1/3 дітей цієї країни мають надлишкову масу тіла чи ожиріння. Такий високий рівень надмірної ваги та хронічних захворювань утримується протягом більш ніж двох декад та призвів до зростання ризику для здоров'я нації та значних фінансових витрат.

Люди споживають їжу та напої у поєднанні, яке називається моделлю харчування (МХ). МХ — це більше ніж сума її частин (окремих продуктів чи нутрієнтів), оскільки вона являє собою узагальнену сукупність усього, що люди зазвичай їдять та п'ють. Харчові компоненти впливають на здоров'я синергічно, і, як наслідок, МХ має більший вплив на загальний стан здоров'я, ніж окремі поживні речовини чи різновиди їжі. База наукової літератури з питання здорових моделей харчування (ЗМХ) та їхнього впливу на запобігання хворобам на сьогодні є надзвичайно потужною, тож дієтичні рекомендації — це важлива частина комплексного та багатогранного вирішення проблеми пропаганди здорового способу життя та зниження ризику хронічних захворювань. Існують численні докази, що ЗМХ пов'язані зі зниженням ризику ССЗ, ЦД 2 типу, певних різновидів раку (наприклад, колоректального раку та постменопаузального раку молочної залози), надлишкової маси тіла та ожиріння. З'являються також підтвердження зв'язку МХ з деякими нейрокогнітивними розладами. Потрібно відзначити, що ЗМХ можуть бути пристосовані до соціокультурних та індивідуальних особливостей кожної людини.

Подані в цьому огляді дієтичні рекомендації надають інформацію, необхідну для досягнення ЗМХ, ґрунтуючись на найбільш сучасній науковій доказовій базі щодо харчування та його впливу на здоров'я. Особливістю восьмого видання рекомендацій (2015-2020 рр.) є фокусування не на окремих нутрієнтах чи харчових продуктах, а на загальних ЗМХ, які здатні забезпечити тривале покращення здоров'я на індивідуальному та популяційному рівнях.

Дієтичні рекомендації 2015-2020 рр. містять такі ключові положення:

1. Дотримуйтеся ЗМХ протягом усього життя. Оберіть ЗМХ з відповідним рівнем калорій (Табл. 1), щоб досягти та утримувати здорову масу тіла, забезпечувати достатню кількість необхідних нутрієнтів та знизити ризик хронічних захворювань.
2. Зважайте на різноманітність та концентрацію поживних речовин у їжі. Щоб задовольнити потребу організму в усіх нутрієнтах у межах ліміту калорій (Табл. 2), обирайте їжу, багату на поживні речовини.

3. Обмежуйте кількість натрію, доданого цукру та насичених жирів. Значно скоротіть вживання їжі та напоїв, багатих на ці компоненти.

4. Перейдіть на більш здорову їжу та напої. У кожній групі харчових продуктів обирайте найкорисніші варіанти.

5. Дотримуйтеся ЗМХ за будь-яких обставин: вдома, у навчальних закладах, на роботі, у суспільстві.

Згідно з існуючою доказовою базою, характеристики ЗМХ включають підвищення споживання овочів та фруктів, цільних злаків, знежирених чи молокопродуктів з низьким вмістом жирів, морепродуктів, бобових та горіхів. Зменшення споживання м'яса та продукції м'ясопереробки, рафінованих злакових, підсолодженої їжі, зокрема напоїв, також відзначається як частина ЗМХ. Важливим для покращення здоров'я є вживання їжі з усіх груп та підгруп у межах належного рівня калорій.

Загалом ЗМХ включають:

- різноманітні овочі з усіх підгруп (темно-зелені, червоні та помаранчеві, бобові, крохмалісті тощо);
- фрукти (особливо цільні);
- зернові (принаймні половину яких мають становити цільнозернові продукти);
- молочні продукти з низьким вмістом жиру або знежирені (молоко, йогурт, сир, соєві напої);

- різноманітну білкову їжу (морепродукти, пісне м'ясо та м'ясо птиці, яйця, бобові, горіхи, зерно, соя);
 - олії.
- ЗМХ обмежують:
- насичені жири;
 - трансжири;
 - цукор;
 - натрій.

Щодо деяких компонентів харчування розроблено кількісні рекомендації. Наприклад, калорійність доданих до страв та напоїв цукру та інших підсолоджувачів має становити менше 10% загальної кількості калорій на день. Також менше 10% калорій має походити з насичених жирів. Що ж до натрію, то його споживання варто обмежити до 2,3 г на добу.

За умов вживання алкоголю його добова норма для жінок становить 1 стандартну дозу, для чоловіків — 2. При розрахунку добової кількості вжитих калорій потрібно враховувати вміст калорій в алкогольних напоях.

Крім узагальнених вказівок, дієтичні рекомендації 2015-2020 рр. розглядають окремі групи продуктів та компоненти страв: овочі, фрукти, білкову їжу, натрій, кофеїн тощо.

Овочі

Ключові нутрієнти: харчові волокна, калій, вітаміни А, С, К, Е, В6, тіамін, ніацин, фолати, мідь, магній, залізо, марганець, холін.

До цієї групи належать усі свіжі, заморожені, консервовані та сушені овочі, а також овочеві соки. ЗМХ повинні включати різноманітні овочі з усіх підгруп (темно-зелені, червоні та помаранчеві, бобові, крохмалісті).

Кожна підгрупа овочів містить різні комбінації поживних речовин, що робить важливим вживання овочів з усіх підгруп для забезпечення різноманітності. Наприклад, темно-зелені овочі містять найбільшу кількість вітаміну А, бобові — харчових волокон, а крохмалісті овочі — калію. Овочі потрібно споживати з обмеженим додаванням солі, олії чи густих жирних соусів.

Підвищення вмісту овочів у раціоні досягається шляхом збільшення їхньої частки в багатокомпонентних стравах замість менш корисних продуктів (рафінованих злакові, насичені

жири); вживання як гарнірів салатів чи овочевих страв та включення овочів до більшості страв та перекусів.

Фрукти

Ключові нутрієнти: харчові волокна, калій, вітамін С.

ЗМХ обов'язково повинні включати фрукти, особливо у вигляді цільних плодів (свіжих, консервованих, заморожених та сушених). До цієї групи належить також фруктовий сік, проте слід зважати на відсоток чистого фруктового соку в напої. Крім того, соки містять меншу кількість харчових волокон, а надмірне їх вживання асоціюється з отриманням надлишкової кількості калорій за рахунок доданих цукрів. Отже, мінімум половини рекомендованої кількості фруктів мають становити цільні плоди. З-поміж консервованих фруктів слід обирати продукти з найменшим вмістом цукру. Потрібно також контролювати вживання сушених фруктів, оскільки вони містять більше калорій порівняно зі свіжими.

Для збільшення вмісту фруктів у раціоні слід обирати цю харчову групу як перекуси, гарніри, салати та десерти (замість їжі, багаті на додані цукри: тортів, пирогів, печива, морозива, цукерок).

Зернові

Ключові нутрієнти: харчові волокна, залізо, цинк, марганець, фолати, магній, мідь, фосфор, селен, тіамін, ніацин, вітамін В6, рибофлавін, вітамін А.

Ця харчова група об'єднує зернові у вигляді окремих продуктів (рис, гречка, попкорн) та продуктів, які містять зернові як один з інгредієнтів (хліб, каші, крекери, паста). Зернові можуть бути цільними та рафінованими. Цільні зернові (коричневий рис, кіноа, овес) містять усе зерно разом з ендоспермом, оболонками та зародком. На відміну від цільних рафіновані зернові піддаються технологічній обробці, під час якої видаляються оболонки та зародок, що призводить до видалення харчових волокон, заліза та інших поживних речовин. Саме тому принаймні половину рекомендованої денної кількості мають становити цільні злаки. ЗМХ повинні обмежувати вживання рафінованих злакових і продуктів, що їх містять, особливо тих, що багаті на насичені жири, цукор та/або натрій, наприклад печиво, торти та деякі снеки.

Обираючи продукти з рафінованих зернових, потрібно надавати перевагу збагаченим злакам. Особи, які споживають винятково цільнозернові продукти, мають включати до раціону зернові, збагачені фолієвою кислотою (деякі сухі сніданки). Це особливо важливо для жінок, що планують вагітність, оскільки фолієва кислота знижує частоту формування дефектів нервової трубки плода. Хоча споживання зернових продуктів, багатих на цукор та насичені жири (печиво, торти, снеки),

Таблиця 1. Потреба в калоріях залежно від віку, статі та рівня фізичної активності

Вік, років	Чоловіки			Жінки		
	Сидячий спосіб життя	Помірно активний	Активний	Сидячий спосіб життя	Помірно активний	Активний
2	1000	1000	1000	1000	1000	1000
3	1000	1400	1400	1000	1200	1400
4	1200	1400	1600	1200	1400	1400
5	1200	1400	1600	1200	1400	1600
6	1400	1600	1800	1200	1400	1600
7	1400	1600	1800	1200	1600	1800
8	1400	1600	2000	1400	1600	1800
9	1600	1800	2000	1400	1600	1800
10	1600	1800	2200	1400	1800	2000
11	1800	2000	2200	1600	1800	2000
12	1800	2200	2400	1600	2000	2200
13	2000	2200	2600	1600	2000	2200
14	2000	2400	2800	1800	2000	2400
15	2200	2600	3000	1800	2000	2400
16-18	2400	2800	3200	1800	2000	2400
19-20	2600	2800	3000	2000	2200	2400
21-25	2400	2800	3000	2000	2200	2400
26-30	2400	2600	3000	1800	2000	2400
31-35	2400	2600	3000	1800	2000	2200
36-40	2400	2600	2800	1800	2000	2200
41-45	2200	2600	2800	1800	2000	2200
46-50	2200	2400	2800	1800	2000	2200
51-55	2200	2400	2800	1600	1800	2200
56-60	2200	2400	2600	1600	1800	2200
61-65	2000	2400	2600	1600	1800	2000
66-75	2000	2200	2600	1600	1800	2000
>76	2000	2200	2400	1600	1800	2000

варто обмежувати, вони можуть бути в раціоні за умови, що кількість калорій, отриманих із цукру та жирів, сумарно не перевищує 20%.

Для збільшення корисності страв замість білого хліба та макаронних виробів потрібно вживати хліб та пасту із цільного зерна, а білий рис замінити коричневим. Крім того, варто скоротити кількість борошняних десертів та солодких снєків.

Молочні продукти

Ключові нутрієнти: білок, кальцій, фосфор, калій, цинк, магній, селен, вітаміни А, D, рибофлавін, B12, холін.

ЗМХ включають молочні продукти зі зниженим умістом жирів (1%) та знежирені (молоко, йогурт, сир чи соєві напої, відомі як соєве молоко). Соєві напої, збагачені кальцієм, вітаміном А та D, розглядаються як частина цієї групи, оскільки за складом поживних речовин вони подібні до молока. Інші продукти рослинного походження (з мигдалю, рису, кокосу), що можуть продаватися під маркою «молоко», розглядаються як джерело кальцію, але не належать до групи молокопродуктів, позаяк загальний уміст поживних речовин у них не відповідає складу молока та соєвих напоїв.

Знежирені молочні продукти та продукти з низьким умістом жиру забезпечують ту ж кількість поживних речовин (калій, вітаміни А та D) на тлі меншої кількості жиру. Таким чином, варто збільшити пропорцію таких продуктів за рахунок твердого сиру та інших молокопродуктів з високим умістом жирів. Також рекомендовано вживання молока як напою та йогурту як перекусу або інгредієнта страв (наприклад, салатів).

Білкова їжа

Ключові нутрієнти: селен, фосфор, цинк, мідь, холін, вітаміни групи В (ніацин, вітамін B12 та B6, рибофлавін), вітаміни D та Е.

Ця група включає продукти тваринного і рослинного походження та складається з кількох підгруп: морепродукти, м'ясо, птиця, яйця, горіхи, соєві продукти. Як окрему підгрупу білкової їжі можна також розглядати овочі типу бобових.

М'ясо містить найбільшу кількість цинку, у той час як птиця — ніацину. Яйця є основним джерелом холіну, а горіхи та насіння — вітаміну Е. Соєві продукти постачають до організму мідь, марганець та залізо, як і бобові культури. Морепродукти забезпечують надходження вітамінів B12 та D, майже всі поліненасичені 3-жирні кислоти, ейкозопентаєнову (ЕПК) та докозагексаєнову (ДГК) кислоти. Вживання близько 230 г морепродуктів на тиждень асоціюється зі зниженням кількості смертей від кардіологічних причин в осіб із ССЗ та без них.

М'ясо, птиця та морепродукти постачають гемове залізо, що характеризується кращою біодоступністю порівняно з негемовим, яке міститься в рослинних продуктах. Гемове залізо особливо важливе для дітей, підлітків, вагітних та жінок, які планують вагітність.

При виборі білкової їжі потрібно надавати перевагу несоле-ним горіхам та насінню, а також пісному м'ясу та птиці. Варто збільшувати різноманітність білкової їжі шляхом вживання морепродуктів замість м'яса, птиці чи яєць двічі на тиждень, а також використання бобових або горіхів у багатокомпонентних стравах.

Олії

Ключові нутрієнти: есенціальні жирні кислоти та вітамін Е. Олії — це жири, що містять високу частку моно- і поліненасичених жирів, які є рідкими при кімнатній температурі. Хоча олії не вважаються окремою харчовою групою, вони можуть розглядатися як частина ЗМХ, оскільки є потужним джерелом есенціальних жирних кислот та вітаміну Е. Більшість олій виробляється з рослин (рапс, кукурудза, олива, арахіс, соєві боби, соняшник, сафлор). Олії також містяться в горіхах, насінні, морепродуктах, оливках та авокадо. Жири деяких тропічних рослин (кокосова, пальмова олія) не включені до цієї категорії, позаяк за складом значно відрізняються від інших олій. Рекомендована кількість олії для раціону в 2000 ккал — приблизно 5 чайних ложок на день.

Для забезпечення денної потреби організму в есенціальних жирних кислотах та вітаміні Е під час приготування страв потрібно надавати перевагу оліям перед твердими жирами (маслом, маргарином, салом, кокосовою олією), а також збільшувати вживання продуктів, що містять природні олії (морепродуктів та горіхів замість м'яса та птиці). Оскільки олії є концентрованим джерелом калорій, потрібно зважати на калорійний ліміт та уникати його перевищення.

Харчові жири

Харчові жири входять до складу як тваринної, так і рослинної їжі. Ці сполуки постачають калорії та допомагають усмоктуванню жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К. Деякі жири також є джерелами есенціальних жирних кислот — лінолевої та α-лінолевої. Усі харчові жири складаються з насичених, полі- та мононенасичених жирних кислот у різних пропорціях.

Найбільше поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) міститься в кукурудзяній олії, волоських та кедрових горіхах, кунжуті, насінні гарбуза та льону, у тваринних жирах їх кількість незначна. ω₃-ПНЖК містяться переважно в рибі (лосось, форель, оселедець, тунець, скумбрія), а також у насінні льону та волоських горіхах. ЕПК та ДГК є довголанцюговими ω₃-ПНЖК, що наявні в морепродуктах.

Продовження на стор. 18.

Таблица 2. Добові цілі за різними поживними речовинами залежно від віку та статі								
Нутрієнт	Вид цілі	Дитина, 1-3 роки	Дівчина, 4-8 років	Хлопець, 4-8 років	Дівчина, 9-13 років	Хлопець, 9-13 років	Дівчина, 14-18 років	Хлопець, 14-18 років
Макронутрієнти								
Білок, г	РДС	13	19	19	34	34	46	52
Білок, % ккал	ПД	5-20	10-30	10-30	10-30	10-30	10-30	10-30
Вуглеводи, г	РДС	130	130	130	130	130	130	130
Вуглеводи, % ккал	ПД	45-65	45-65	45-65	45-65	45-65	45-65	45-65
Харчові волокна, г/1000 ккал	АС – 14 г/1000 ккал	14	16,8	19,6	22,4	25,2	25,2	30,8
Доданий цукор, % ккал	РДР	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%
Жири, % ккал	ПД	30-40	25-35	25-35	25-35	25-35	25-35	25-35
Насичені жири, % ккал	РДР	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%
Лінолева кислота, г	ДС	7	10	10	10	12	11	16
Ліноленова кислота, г	ДС	0,7	0,9	0,9	1,0	1,1	1,1	1,6
Мінерали								
Кальцій, мг	РДС	700	1000	1000	1300	1300	1300	1300
Залізо, мг	РДС	7	10	10	8	8	15	11
Магній, мг	РДС	80	130	130	240	240	360	410
Фосфор, мг	РДС	460	500	500	1250	1250	1250	1250
Калій, мг	ДС	3000	3800	3800	4500	4500	4700	4700
Натрій, мг	ВДРС	1500	1900	1900	2200	2200	2300	2300
Цинк, мг	РДС	3	5	5	8	8	9	11
Мідь, мкг	РДС	340	440	440	700	700	890	890
Марганець, мг	ДС	1,2	1,5	1,5	1,6	1,9	1,6	2,2
Селен, мкг	РДС	20	30	30	40	40	55	55
Вітаміни								
Вітамін А, мг ретинолового еквіваленту	РДС	300	400	400	600	600	700	900
Вітамін Е, мг α-токоферолу	РДС	6	7	7	11	11	15	15
Вітамін D, МО	РДС	600	600	600	600	600	600	600
Вітамін С, мг	РДС	15	25	25	45	45	65	75
Тіамін, мг	РДС	0,5	0,6	0,6	0,9	0,9	1,0	1,2
Рибофлавін, мг	РДС	0,5	0,6	0,6	0,9	0,9	1,0	1,3
Ніацин, мг	РДС	6	8	8	12	12	14	16
Вітамін B ₆ , мг	РДС	0,5	0,6	0,6	1,0	1,0	1,2	1,3
Вітамін B ₁₂ , мкг	РДС	0,9	1,2	1,2	1,8	1,8	2,4	2,4
Холін, мг	ДС	200	250	250	375	375	400	550
Вітамін К, мкг	ДС	30	55	55	60	60	75	75
Фолієва кислота, мкг дієтичного еквіваленту фолієвої кислоти	РДС	150	200	200	300	300	400	400

Нутрієнт	Вид цілі	Жінка, 19-30 років	Чоловік, 19-30 років	Жінка, 31-50 років	Чоловік, 31-50 років	Жінка, 51 та більше років	Чоловік, 51 та більше років
Макронутрієнти							
Білок, г	РДС	46	56	46	56	46	56
Білок, % ккал	ПД	10-35	10-35	10-35	10-35	10-35	10-35
Вуглеводи, г	РДС	130	130	130	130	130	130
Вуглеводи, % ккал	ПД	45-65	45-65	45-65	45-65	45-65	45-65
Харчові волокна, г/1000 ккал	АС – 14 г/1000 ккал	28	33,6	25,2	30,8	22,4	28
Доданий цукор, % ккал	РДР	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%
Жири, % ккал	ПД	20-35	20-35	20-35	20-35	20-35	20-35
Насичені жири, % ккал	РДР	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%
Лінолева кислота, г	ДС	12	17	12	17	11	14
Ліноленова кислота, г	ДС	1,1	1,6	1,1	1,6	1,1	1,6
Мінерали							
Кальцій, мг	РДС	1000	1000	1000	1000	1200	1000
Залізо, мг	РДС	18	8	18	8	8	8
Магній, мг	РДС	310	400	320	420	320	420
Фосфор, мг	РДС	700	700	700	700	700	700
Калій, мг	ДС	4700	4700	4700	4700	4700	4700
Натрій, мг	ВДРС	2300	2300	2300	2300	2300	2300
Цинк, мг	РДС	8	11	8	11	8	11
Мідь, мкг	РДС	900	900	900	900	900	900
Марганець, мг	ДС	1,8	2,3	1,8	2,3	1,8	2,3
Селен, мкг	РДС	55	55	55	55	55	55
Вітаміни							
Вітамін А, мг ретинолового еквіваленту	РДС	700	900	700	900	700	900
Вітамін Е, мг α-токоферолу	РДС	15	15	15	15	15	15
Вітамін D, МО	РДС	600	600	600	600	600	600
Вітамін С, мг	РДС	75	90	75	90	75	90
Тіамін, мг	РДС	1,1	1,2	1,1	1,2	1,1	1,2
Рибофлавін, мг	РДС	1,1	1,3	1,1	1,3	1,1	1,3
Ніацин, мг	РДС	14	16	14	16	14	16
Вітамін B ₆ , мг	РДС	1,3	1,3	1,3	1,3	1,5	1,7
Вітамін B ₁₂ , мкг	РДС	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Холін, мг	ДС	425	550	425	550	425	550
Вітамін К, мкг	ДС	90	120	90	120	90	120
Фолієва кислота, мкг дієтичного еквіваленту фолієвої кислоти	РДС	400	400	400	400	400	400

Примітки:
РДС – рекомендоване добове споживання
ДС – достатнє споживання
ВДРС – верхній допустимий рівень споживання
ПД – прийнятний діапазон
РДР – рівень, рекомендований даними дієтичними рекомендаціями
РДС кальцію для чоловіків віком ≥71 рік – 1200 мг/д
РДС вітаміну D для чоловіків та жінок віком ≥71 рік – 800 МО/д

Дієтичні рекомендації (восьме видання, 2015-2020 рр.; Департамент охорони здоров'я та соціальних послуг США, Департамент сільського господарства США)

Продовження. Початок на стор. 16.

Мононенасичені жирні кислоти (МНЖК) в найбільшій кількості містяться в оливковій, арахісовій, рапсовій, сафлоровій та соняшникової оліях, а також в авокадо, арахісовій олії та більшості горіхів. МНЖК також є складовою більшості тваринних жирів.

Насичені жирні кислоти містяться в кокосовій та пальмовій оліях, вершковому маслі та жирах яловичини, менше їх в інших тваринних жирах (жири свинини та курятини) і горіхах.

Трансжири є ненасиченими жирами, що містяться в частково гідрогенованих рослинних оліях та у тваринних жирах (м'ясо жуйних тварин). Вони структурно відрізняються від ненасичених жирних кислот та мають інакший вплив на здоров'я.

Необхідно усвідомлювати різницю між термінами «насичені жири» та «тверді жири». Хоча поняття є спорідненими, це не синоніми. Термін «насичені жири» стосується конкретного нутрієнта — жирних кислот, у той час як визначення «тверді жири» описує фізичний стан жирів їжі. Деякі тверді жири, наприклад прошарок жиру в м'ясі, можуть бути видимі, а інші — ні, зокрема тверді жири в цільному молоці перебувають у рідкій фракції молока в гомогенізованому стані.

Маргарин та подібні спреди на основі рослинної сировини складаються з однієї чи більше олій та створені для заміни масла, багатого на насичені жири. Однак загальний уміст жиру та калорій у маргарині різняться залежно від жирів та олій, використаних для виробництва, тому пропорції насичених, ненасичених та трансжирів у ньому можуть бути різними. Слід зважати на маркування продуктів та обирати їжу без трансжирів та з найменшим умістом насичених жирів.

Далі детальніше розглянуто різні групи жирів: насичені, трансжири, харчовий холестерин.

Насичені жири

Основними джерелами насичених жирів є багатокомпонентні страви, що містять сир та/або м'ясо, у т. ч. бургери, сендвічі, піца, рисові страви, паста, а також страви з м'яса, птиці та морепродуктів. ЗМХ можуть включати невелику кількість насичених жирів, якщо калорії, отримані з них, не перевищують 10% на день. Цієї кількості достатньо, щоб задовільнити організм насиченими жирами для фізіологічних та структурних потреб. Таким чином, вимог до мінімальної кількості насичених жирів немає.

Доведено, що заміна насичених жирів ненасиченими, особливо ПНЖК, асоціюється зі зниженням рівня загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), зниженням ризику серцево-судинних подій та смертей, пов'язаних зі ССЗ. Існують також деякі докази корисності заміни насичених жирів мононенасиченими жирами рослинного походження (оливкова та горіхові олії), але доказова база цього є відносно невеликою. Заміна насичених жирів вуглеводами знижує рівні загального та холестерину ЛПНЩ, але супутньо збільшує концентрацію тригліцеридів та зменшує вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Заміна всіх насичених жирів вуглеводами не асоціюється зі зниженням ризику ССЗ. Отже, насичені жири треба замінити полі- та мононенасиченими, а при виборі готових продуктів обирати ті, що містять якнайменше подібних жирів.

Трансжири

Кількість трансжирів у раціоні має бути якомога меншою. Варто обмежити продукти, які містять тверді жири та синтетичні джерела трансжирів (наприклад, маргарин). Деякі дослідження довели, що існує асоціація збільшеного вживання трансжирів зі зростанням ризику ССЗ. Зокрема, цей ризик зумовлений збільшенням рівня холестерину ЛПНЩ під впливом трансжирів.

Трансжири в нормі містяться в деяких продуктах та утворюються в процесі гідрогенізації. Гідрогенізація застосовується виробниками їжі, щоб зробити продукти з ненасиченими жирними кислотами твердими за кімнатної температури та, відповідно, стійкішими до псування та прогрітості. Часткова гідрогенізація означає, що частина ненасичених жирних кислот продукту перетворюється на насичені, до того ж деякі ненасичені жирні кислоти переходять із цису в трансконфігурацію. Трансжирні кислоти, що утворилися таким чином, називаються штучними трансжирними кислотами; вони містяться в частково гідрогенізованих оліях, які застосовуються у виробництві маргарину, снєків, готових десертів, попкорну для мікрохвильової печі, заморожених піц, вершків для кави.

Природні трансжири виробляються жуйними тваринами та містяться в невеликій кількості в молочних продуктах та м'ясі. Вживання знежирених та низькожирових молочних продуктів і пісного м'яса здатне зменшити вживання природних трансжирів.

Харчовий холестерин

Вміст холестерину в стандартних ЗМХ зазвичай становить 100-300 мг незалежно від калорійності раціону. Холестерин міститься винятково у продуктах тваринного походження:

ячному жовтку, молокопродуктах, молюсках, м'ясі та птиці. Ячний жовток та деякі молюски містять значну кількість холестерину на тлі невеликої кількості насичених жирів.

Холестерин застосовується для фізіологічних та структурних потреб організму, але, оскільки його синтезується достатньо, потреби в отриманні холестерину з їжею немає. Попереднє видання рекомендацій (2010) включало положення щодо обмеження холестерину їжі до 300 мг/добу, але до поточних рекомендацій ця вказівка не включена. Однак така зміна не означає, що вказаний параметр не повинен враховуватися при формуванні ЗМХ: на сьогодні його рекомендовано вживати якомога менше. Загалом продукти, багаті на холестерин (жирне м'ясо, молочні продукти з високим відсотком жирності), містять також значну кількість насичених жирів, небажаних у здоровому раціоні.

Результати проспективних когортних та рандомізованих контрольованих досліджень показали, що МХ з низьким вмістом холестерину асоціюються зі зниженням ризику ССЗ. Існують докази середньої сили, що ці моделі пов'язані зі зниженням ризику ожиріння. Дозозалежний зв'язок між вмістом холестерину в їжі та його концентрацією в крові потребує подальших досліджень, оскільки на даний час адекватної доказової бази щодо кількісного обмеження харчового холестерину немає.

Додані цукри

Додані цукри включають сиропи та інші калорійні підсолоджувачі, які додають їжі та напоям калорій, не забезпечуючи необхідними поживними речовинами. Вживання доданих цукрів ускладнює задоволення потреби в поживних речовинах у межах ліміту калорій. Приклади доданих цукрів: коричневий цукор, кукурудзяний підсолоджувач, кукурудзяний сироп, декстроза, фруктоза, глюкоза, мед, інвертований цукор, лактоза, солодовий сироп, мальтоза, меляса, сахароза, трегалоза.

Цукор покращує смакові якості їжі, подовжує її зберігання, а також покращує текстуру, консистенцію, колір тощо. Тим не менше більшість видів їжі, багаті на доданий цукор, містять незначну кількість (або не містять взагалі) харчових волокон, таким чином призводячи до надлишкового вживання калорій без користі для раціону. Споживання таких продуктів та страв має бути обмеженим. Невелику кількість доданих цукрів (10% денного обсягу калорій) можна використовувати для покращення смакових якостей деяких різновидів їжі, багаті на поживні речовини (кислі фрукти та овочі: журавлина, ревіль).

Слід відзначити, що заміна цукру високоінтенсивними підсолоджувачами забезпечує зниження вживання калорій, але ефективність цього методу в довготривалих стратегіях контролю над вагою не підтверджена. Високоінтенсивні підсолоджувачі, схвалені Американським агентством з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (FDA), включають сахарин, аспартам, ацесульфам калію та сукралозу.

Стратегії зі зменшення доданих цукрів у раціоні — це вибір невідсолоджених напоїв; заміна їх водою, молоком чи 100-процентним фруктовим соком; обмеження борошняних та молочних десертів, а також солодких снєків; надання переваги фруктовим консервам та йогуртам з низьким умістом цукру.

Натрій

ЗМХ включають обмеження вживання натрію до 2,3 г на день для дорослих та дітей віком від 14 років. Ця рекомендація ґрунтується на лінійному дозозалежному зв'язку між збільшенням вживання натрію та зростанням артеріального тиску (АТ). Натрій є нутрієнтом, потрібним у відносно невеликих кількостях (за умови відсутності значного потовиділення). Зазвичай натрій вживається у вигляді кухонної солі.

В осіб з прегіпертензією та гіпертензією подальше зменшення вживання натрію до 1,5 г на день може сприяти зниженню АТ. Оскільки між АТ та вживанням натрію існує лінійний дозозалежний зв'язок, будь-яке зниження натрію заохочується, навіть за відсутності досягнення цільових рівнів.

Потрібно зважати на рівень натрію, зазначений на упаковках продуктів, та обирати продукти з низьким умістом натрію чи безсолі. Слід надавати перевагу свіжим, замороженим (без соусу чи засмачок) або консервованим без солі овочам, свіжій птиці, морепродуктам, свинині та пісному м'ясу перед продуктами м'ясопереробки. Варто обмежити соуси та розчинні продукти (лапша, готова паста), а також використовувати замість солі трави і приправи.

Дієтичні підходи, необхідні для запобігання прогресуванню гіпертензії (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH)

Модель харчування DASH є прикладом ЗМХ. Оригінальне дослідження DASH довело, що ця модель харчування знижує АТ та концентрацію холестерину ЛПНЩ, що сприяє зменшенню кардіоваскулярного ризику порівняно з типовими американськими моделями харчування. Дослідження DASH-Sodium підтвердило сприятливий вплив МХ DASH на АТ та рівень холестерину ЛПНЩ, а також продемонструвало зниження АТ при обмеженні вживання натрію. Дослідження OmniHeart довело, що заміна деякої кількості вуглеводів у дієті DASH на таку ж кількість білків чи ненасичених жирів знижувала АТ та холестерин ЛПНЩ більше, ніж класична схема. DASH-дієта

багата на овочі, фрукти, молокопродукти з низьким умістом жиру, цільні злаки, птицю, рибу, бобові, горіхи та містить мало солодощів, підсолоджених напоїв та червоного м'яса. Ця ЗМХ включає незначну кількість натрію та насичених жирів, натомість містить багато калію, кальцію, магнію, харчових волокон та білків.

Кофеїн

Кофеїн не є поживною речовиною, це харчовий компонент, що виконує функцію стимулятора. Природний кофеїн міститься у продуктах рослинного походження (боби какао та кави, чайне листя, горіхи кола). Також його додають до їжі та енергетичних напоїв. Кофеїновмісні напої значно різняться за вмістом даної речовини: заварна кава — 12 мг/30 мл, розчинна кава — 8 мг/30 мл, еспreso — 64 мг/30 мл, заварений чорний чай — 6 мг/30 мл, заварений зелений чай — 2-5 мг/30 мл, кофеїновмісні газовані напої — 1-4 мг/30 мл, енергетичні напої — 3-35 мг/30 мл.

Помірне вживання кави (до 400 мг кофеїну на день) може бути частиною ЗМХ, оскільки така кількість не асоціюється зі зростанням ризику основних хронічних захворювань чи передчасної смерті. Проте особам, які не вживають кофеїновмісну каву чи інші кофеїновмісні напої, не слід включати їх до своїх МХ.

Напої

Напої задовольняють потреби організму в рідині та частково — у поживних речовинах та калоріях. Вони забезпечують майже 20% від загальної кількості калорій. У межах вказаної групи найпотужнішим джерелом калорій є підсолоджені напої (близько 35% калорій, що походять з напоїв). Іншими значними джерелами енергії серед напоїв є молоко та молокозмісні напої, алкогільні напої, фруктові та овочеві соки, кава та чай.

Основними напоями в ЗМХ повинні бути безкалорійні (вода) або корисні (знежирене молоко, 100-процентний сік). При оцінці кількості вжитих калорій слід враховувати додані до кави (чаю) цукор чи вершки.

Важливість калорійного балансу в межах ЗМХ

Керування споживанням калорій є основою досягнення та підтримки калорійного балансу — рівноваги між енергією, отриманою з їжею, та енергією, витраченою на метаболічні процеси та фізичну активність. Найкращим способом визначити, чи містить ваша МХ достатню кількість калорій, є моніторинг маси тіла.

Загальна кількість калорій у їжі залежить від вмісту макронутрієнтів. Вуглеводи та білки містять 4 ккал на 1 г, жири — 9 ккал/г, алкоголь (у перерахунку на спирт) — 7 ккал/г. Загальна добова кількість калорій, потрібна людині, залежить від багатьох факторів, включаючи вік, стать, зріст, вагу та рівень фізичної активності. Крім того, потреба знизити, набрати чи підтримувати вагу також впливає на те, яку кількість калорій необхідно вживати.

Дітям та підліткам слід підтримувати нормальний зріст та розвиток без стимулювання надмірного набору ваги. За умов надлишкової маси тіла чи ожиріння цій віковій групі потрібно утримувати чи знижувати вагу під час лінійного росту, намагаючись нормалізувати індекс маси тіла.

У дорослих для втрати ваги в межах 0,45-0,68 кг на тиждень денне надходження калорій має бути зменшене на 500-750 ккал. Таким чином, МХ, що передбачають калорійність на рівні 1200-1500 ккал/добу, здатні допомогти втратити вагу більшості жінок, а 1500-1800 ккал/добу — більшості чоловіків.

Фактори, що впливають на вибір МХ

На вживання їжі та напоїв, а також моделі фізичної активності впливає значна кількість факторів, у т. ч. робота багатьох організацій та установ (уряду, освітніх закладів, закладів охорони здоров'я, продуктових магазинів, сільськогосподарського сектору, засобів масової інформації тощо). Усі ці організації відіграють важливу роль у здоровому харчуванні людей, впливаючи на ступінь доступності здорової їжі, а також моделюючи соціальні норми та цінності, зокрема популяризуючи здоровий спосіб життя.

Існують також індивідуальні фактори, що впливають на вибір МХ, у тому числі вік, стать, соціоекономічний статус, раса, національність, наявність обмежених можливостей, фізичне здоров'я, рівень ознайомленості зі ЗМХ, особисті уподобання. Освітня робота щодо покращення індивідуального вибору їжі та фізичної активності може проводитися профільними спеціалістами та мультидисциплінарними командами. Слід адаптовувати обрану для пацієнта ЗМХ до загального стану здоров'я, культурних та етнічних особливостей, особистих уподобань, а також бюджету на їжу та доступності різних типів продуктів. Індивідуально пристосовані МХ гарантують кращі мотивацію та комплайнс, сприяють більш вираженим змінам у дієті та забезпечують позитивний вплив на стан здоров'я.

U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. December 2015.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук



Краткий обзор положений руководства Американской академии дерматологии по лечению пациентов с вульгарным акне

В этом году в журнале Американской академии дерматологии (ААД) было опубликовано руководство по ведению пациентов с вульгарным акне (ВА). Этот новый международный документ основан на систематическом анализе данных доказательной медицины и предназначен для обеспечения оптимальной тактики ведения пациентов с различными стадиями угревой болезни. Варианты терапии разработаны в зависимости от степени тяжести ВА с учетом эффективности ранее проведенного лечения.

Дефиниция

ВА представляет собой хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся появлением открытых или закрытых комедонов (с черной или белой верхушкой соответственно) и воспалительным поражением кожных покровов (папулы, пустулы и узлы). Эксперты ААД подчеркивают, что акне — это многофакторное заболевание, при котором поражаются сально-волосяные фолликулы кожи. Патогенез ВА окончательно не изучен, в настоящее время основными патогенетическими факторами развития заболевания считаются фолликулярный гиперкератоз, микробная колонизация *Propionibacterium acnes*, гиперпродукция секрета сальных желез, которые провоцируют запуск каскада воспалительных реакций, затрагивающих звенья как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Алгоритм лечения ВА у подростков и пациентов молодого возраста представлен на рисунке.

Оценочные шкалы и классификация

Эксперты ААД поддерживают применение оценочных шкал в клинической практике, так как «их использование позволит разработать более специфическую классификацию заболевания, подобрать эффективную терапию, а также контролировать состояние пациента во время лечения». Несмотря на то что разработано множество оценочных шкал, учитывающих тип и тяжесть заболевания, количество акнеформных элементов, их анатомическое расположение и протяженность поражения, интенсивность рубцевания, качество жизни пациентов и другие психосоциальные факторы, в настоящее время не существует универсальной оценочной системы.

Рекомендации ААД
Клиницистам может быть удобно пользоваться согласованными оценочными/классификационными шкалами (учитывающими количество и тип поражения кожи, тяжесть заболевания, локализацию, интенсивность рубцевания) для облегчения подбора терапии и оценки эффективности лечения. В настоящее время не существует универсальной оценочной шкалы/классификационной системы, которая могла бы быть рекомендована для использования в клинической практике.

Значительный прогресс в области цифровых технологий, фотоаппаратуры, теледерматологии, вероятно, позволит разработать такую оценочную шкалу в ближайшее время.

Топическая терапия

В руководстве ААД подчеркивается, что для топического лечения ВА используются рецептурные и безрецептурные препараты, а выбор необходимого лекарственного

средства должен проводиться с учетом возраста пациента, локализации элементов сыпи, протяженности и тяжести поражения, предпочтений пациентов. Топические средства могут назначаться в виде монотерапии, а также в комбинации с другими местными или пероральными препаратами как при инициальной терапии, так и при поддерживающем лечении.

Рекомендации ААД
Топические ретиноиды играют важную роль в инициальном и поддерживающем лечении акне, они рекомендуются в виде монотерапии при первичном комедональном акне, в комбинации с топическим или пероральным антибиотиком назначаются пациентам со смешанными или первично воспалительными акнеформными элементами. БП (а также его комбинация с эритромицином/克林дамицином) является эффективным средством для лечения акне; он рекомендуется в качестве монотерапии при легком течении ВА, а в комбинации с топическим ретиноидом или системным антибиотиком используется при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. БП эффективно предупреждает появление антибиотикорезистентных штаммов; он рекомендуется пациентам, получающим топическую или системную антибактериальную терапию. Топические антибактериальные препараты (эритромицин/克林дамицин) эффективно нивелируют проявления акне, но их применение в виде монотерапии не рекомендуется в связи с высоким риском развития антибиотикорезистентности. Допускается одновременное применение нескольких топических средств, воздействующих на различные аспекты патогенеза акне. Комбинированная терапия может назначаться большинству пациентов с ВА. Топический адапален, третиноин и БП могут использоваться для безопасного лечения акне у детей предподросткового возраста. Азелаиновая кислота является эффективным средством вспомогательной терапии акне, она рекомендуется для лечения поствоспалительной диспигментации. Топический дапсон (5% гель) рекомендуется для лечения воспалительных акнеформных элементов, особенно у взрослых женщин. Данные доказательной медицины, подтверждающие целесообразность применения препаратов серы, никотинамида, резорцина, сульфацидамида, алюминия хлорида, цинка в лечении акне, немногочисленны.

В клинической практике для местного лечения акне преимущественно используются БП, салициловая кислота, антибиотики и ретиноиды с/без БП, ретиноид с антибиотиком, азелаиновая кислота, сульфоны.

В руководстве подчеркивается: «Ретиноиды являются «сердцем» топической терапии акне, так как они обладают комедонолитическими и противовоспалительными свойствами, способствуют разрешению предшествующих микрокомедональных повреждений». Эти средства увеличивают эффективность местного лечения и позволяют

поддерживать чистоту кожных покровов даже после отмены терапии. Ретиноиды идеально подходят для терапии комедонального акне, а в сочетании с другими препаратами могут применяться для лечения всех форм патологии.

БП — это антибактериальный препарат, действующий на *P. acnes* и обладающий мягкими комедонолитическими свойствами. БП выпускается в различных формах (лосьон, пенка, крем, гель), которые после применения необходимо смыть или оставить на поврежденной поверхности кожи. Препараты БП на водной основе с низкой концентрацией действующего вещества (2,5-5%), в том числе смывающиеся формы, хорошо переносятся пациентами с чувствительной кожей. Результаты терапии следует оценивать не ранее чем через 5 дней.

В руководстве подчеркивается, что *топические антибактериальные средства* лучше назначать в комбинации с БП (как смывающимися, так и несмывающимися формами), поскольку данный шаг позволяет увеличить эффективность лечения и снизить вероятность появления штаммов бактерий, резистентных к антибиотикам. Монотерапия топическими антибактериальными препаратами не рекомендуется. Среди множества антибактериальных средств эксперты ААД отдают предпочтение клиндамицину (1% раствор, гель) и подчеркивают, что местное применение 2% эритромицина (крем, гель, лосьон, компресс) менее эффективно по сравнению с указанным линкозамидом из-за появления штаммов *P. acnes*, устойчивых к макролиду.

Описывая нюансы клинического применения *топических ретиноидов*, представители ААД уделили пристальное внимание третиноину (0,025-0,1% крем, гель или гель с микросферами), адапалену (0,1%, 0,3% крем или 0,1% лосьон), тазаротену (0,05%, 0,1% крем, гель или пена). В настоящее время широко используются следующие комбинированные препараты: 0,1% адапален и 2,5% БП (разрешен для пациентов > 9 лет), 1,2% клиндамицина фосфат и 0,025% третиноин (разрешен для пациентов >12 лет). При применении ретиноидов часто возникают побочные эффекты со стороны кожных покровов (сухость, шелушение, эритема, раздражение), выраженность которых может быть уменьшена посредством сокращения частоты аппликаций. Применение топических ретиноидов ассоциировано с риском фотосенсибилизации; одновременное ежедневное использование солнцезащитного крема может снизить вероятность появления солнечных ожогов.

Азелаиновая кислота (20%) может использоваться в лечении ВА, она обладает комедонолитическим, антибактериальным и противовоспалительным действием. Этот препарат назначается пациентам с чувствительной кожей или IV типом кожи по Фитцпатрику из-за способности азелаиновой кислоты осветлять участки депигментации.

Сульфоновые препараты (5% гель дапсона) применяются при ВА 2 раза в сутки. При наличии комедонов может быть показана сочетанная терапия дапсоном и ретиноидами. При одновременном использовании с БП дапсон может окисляться и вызывать оранжево-коричневое окрашивание кожных покровов, которое достаточно легко смывается.

Салициловая кислота (0,5 и 2% формы выпуска) является комедональным препаратом, эффективность которого эксперты ААД оценивают как ограниченную. Представители этой авторитетной организации сомневаются в целесообразности применения *препаратов серы, резорцина*, считая, что они не обладают достаточной доказательной базой.

Системные антибиотики

Системные антибиотики используются в лечении акне на протяжении многих лет. Они назначаются при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и могут применяться в комбинации с топическими ретиноидами и БП. По мнению экспертов ААД, *тетрациклин, доксициклин, миноциклин, триметоприм/сульфаметоксазол, триметоприм, эритромицин, азитромицин, амоксициллин и цефалексин* являются наиболее эффективными антибиотиками для лечения ВА.

Эксперты считают *тетрациклины* препаратами первой линии в терапии акне, за исключением случаев наличия противопоказаний к их назначению (беременность, возраст <8 лет, аллергия). *Макролиды* являются альтернативным классом препаратов, назначаемых при наличии противопоказаний к традиционным антибиотикам.

Течение	Легкое	Среднетяжелое	Тяжелое
Лечение	БП или топический ретиноид или топическая комбинированная терапия** БП + антибиотик или ретиноид + БП или ретиноид + БП + антибиотик	Топическая комбинированная терапия** БП + антибиотик или ретиноид + БП или ретиноид + БП + антибиотик или пероральный антибиотик + топический ретиноид + БП или пероральный антибиотик + топический ретиноид + БП + топический антибиотик	Пероральный антибиотик + топическая комбинированная терапия** БП + антибиотик или ретиноид + БП или ретиноид + БП + антибиотик или пероральный изотретиноин
Альтернативная терапия	Добавить БП или топический ретиноид (если еще не назначен) или рассмотреть возможность назначения альтернативного ретиноида или топического дапсона	Рассмотреть возможность назначения альтернативной комбинированной терапии или поменять пероральный антибиотик или добавить комбинированный пероральный контрацептив или спиронолактон (женщинам) или пероральный изотретиноин	Рассмотреть возможность замены перорального антибиотика или добавить комбинированный пероральный контрацептив или пероральный спиронолактон (женщинам) или пероральный изотретиноин

Примечание: БП – бензоилпероксид; **препарат может быть назначен в виде фиксированной комбинации и в качестве монотерапии.

Рис. Алгоритм лечения ВА у подростков и пациентов молодого возраста

Продолжение на стр. 20.

Краткий обзор положений руководства Американской академии дерматологии по лечению пациентов с вульгарным акне

Продолжение. Начало на стр. 19.

Рекомендации ААД

Системные антибиотики используются при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, а также при воспалительных формах акне, резистентных к топическому лечению. Доксициклин и миноциклин более эффективны, чем тетрациклин, но результативность доксициклина не превосходит таковую миноциклина. Несмотря на то что пероральные формы эритромицина и азитромицина могут использоваться в лечении акне, их применение ограничено у пациентов, которым противопоказаны тетрациклины (беременные женщины, дети <8 лет). Следует минимизировать прием эритромицина, т. к. его назначение ассоциировано с увеличением риска развития бактериальной резистентности. Применение других системных антибиотиков (не тетрациклинов и макролидов) не рекомендуется, т. к. их эффективность в лечении акне не доказана. Следует ограничить назначение триметоприма/сульфаметоксазола и триметоприма пациентам, не переносящим тетрациклиновые антибиотики или не ответившим на ранее проводимую терапию. Длительность лечения системными антибиотиками должна быть минимальной. С целью снижения риска развития антибиотикорезистентности повторный курс приема этих препаратов следует назначать не ранее чем через 3-4 мес. Монотерапия системными антибиотиками не рекомендуется. Топические препараты (ретиноиды или БП) следует назначать одновременно с приемом системных антибиотиков, а также после завершения системной антибактериальной терапии в качестве поддерживающего лечения.

При проведении системной антибиотикотерапии следует учитывать вероятность возникновения нежелательных явлений, несмотря на то что тяжелые побочные эффекты при лечении этого заболевания наблюдаются редко. Вагинальный кандидоз и лекарственная токсикодермия могут развиваться при приеме любого антибиотика; фотосенсибилизация чаще возникает при применении препаратов из группы тетрациклинов (это побочное действие в большей мере свойственно доксициклину, чем миноциклину). Доксициклин провоцирует появление нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, миноциклин — шума в ушах, головокружения, накопление пигмента в кожных покровах, зубах. Прием триметоприма/сульфаметоксазола может сопровождаться возникновением гастроинтестинальных расстройств, фотосенсибилизации, лекарственного дерматита, нарушением гематопоза (нейтропении, агранулоцитоза, апластической анемии, тромбоцитопении). Несмотря на то что эти побочные реакции регистрируются достаточно редко, при длительной терапии указанными препаратами необходимо контролировать показатели клинического анализа крови.

Макролиды могут ассоциироваться с гастроинтестинальными расстройствами, причем эритромицин чаще провоцирует появление диареи, тошноты, абдоминального дискомфорта, чем азитромицин. Пенициллины, цефалоспорины способны вызывать реакции гиперчувствительности (от лекарственного дерматита до анафилаксии) и гастроинтестинальные нарушения (тошноту, диарею, абдоминальное вздутие и дискомфорт).

Рекомендации ААД

Эстрогенсодержащие КПК эффективно нивелируют проявления акне и рекомендуются для лечения воспалительной формы заболевания у женщин. Спиронолактон используется для лечения акне у некоторых пациенток. Пероральные кортикостероиды могут временно улучшить состояние пациентов с тяжело протекающей воспалительной формой акне уже в начале стандартного лечения. Пациентам с диагностированной гиперандрогенией для лечения акне рекомендуются низкие дозы пероральных кортикостероидов.

Гормональные препараты

Эксперты ААД подчеркивают, что среди множества комбинированных пероральных контрацептивов (КПК) только четыре препарата одобрены FDA для лечения акне:

- этинилэстрадиол/норгестимат;
- этинилэстрадиол / норэтистерон ацетат / фумарат железа;
- этинилэстрадиол/дроспиренон;
- этинилэстрадиол/дроспиренон/левомефолат.

Данные многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) подтверждают эффективность КПК в лечении как воспалительной, так и комедональной формы акне. В метаанализе, опубликованном экспертами Кокрановского сообщества в 2012 г., рассматривались результаты 31 РКИ, в которых сравнивалась результативность различных КПК в лечении акне у женщин (n=12579). В 9 РКИ сопоставлялась эффективность левоноргестрела, норэтистерона ацетата, норгестимата, дроспиренона, дионегеста, хлормадинона ацетата с плацебо; оказалось, что все КПК, применявшиеся в этих испытаниях, эффективно нивелировали

проявления акне. В 17 РКИ анализировалась результативность нескольких КПК, но выявленные различия в лечении акне зависели от использованной формы выпуска и дозы препарата, а не от действующего вещества. В 1 РКИ эффективность КПК сравнивалась с таковой перорального антибиотика, но достоверные межгрупповые различия не зафиксированы.

Эксперты ААД рекомендуют сопоставлять риск терапии КПК с вероятностью того события, для профилактики которого они применяются: если КПК используются для контрацепции, то риск их применения сопоставляется с риском нежелательной беременности; если же КПК предназначены для лечения акне, то риск, связанный с приемом этих препаратов, должен сопоставляться с вероятностью прогрессирования ВА.

Прием КПК ассоциирован с высоким кардиоваскулярным риском, наиболее часто терапия этими препаратами сопровождается венозными тромбозомболическими осложнениями (ВТО). В руководстве приводятся результаты метаанализа, подготовленного экспертами Кокрановского сотрудничества, доказывающие, что применение любого КПК ассоциировано с риском развития ВТО по сравнению с отсутствием приема этих препаратов. При терапии КПК возрастает вероятность возникновения инфаркта миокарда; этот риск увеличивается у курящих женщин, страдающих сахарным диабетом (СД) и гипертензией. Эксперты ВОЗ утверждают, что у здоровых, нормотензивных, некурящих и не страдающих СД женщин любого возраста, принимающих КПК, риск развития инфаркта миокарда не превышает популяционный. Терапия КПК ассоциирована с повышением вероятности возникновения ишемического и геморрагического инсультов; курение сигарет и гипертензия усугубляют ситуацию.

В руководстве подчеркивается, что терапия КПК может провоцировать возникновение рака грудных желез: относительный риск развития неоплазии указанной локализации при приеме КПК составляет 1,08 (95% доверительный интервал 1,00-1,17). Подобная взаимосвязь зафиксирована между применением КПК и возникновением рака шейки матки.

Мазок по Папаниколау и бимануальное гинекологическое обследование больше не являются обязательными исследованиями, которые необходимо проводить перед началом терапии КПК. Представители ААД считают, что указанные скрининговые методики предоставляют ценные сведения о состоянии здоровья женщины, но не позволяют выявить пациенток, которым не следует принимать КПК; поэтому перед назначением КПК можно не требовать проведения этих исследований. Обязательными являются тщательный сбор анамнеза и измерение артериального давления. Эксперты ААД подчеркивают, что анализ показаний и противопоказаний к назначению КПК позволит минимизировать риски, ассоциированные с приемом этих препаратов.

Спиронолактон — это антагонист альдостерона, проявляющий выраженную антиандрогенную активность

Рекомендации ВОЗ по применению КПК

Не рекомендуются	С осторожностью или при тщательном наблюдении
Беременность Наличие рака грудных желез Грудное вскармливание на протяжении первых 6 нед после родов Возраст ≥35 лет и курение большого количества сигарет (≥15 сигарет/сут) Гипертензия: систолическое артериальное давление ≥160 мм рт. ст., диастолическое — ≥100 мм рт. ст. СД с поражением органов-мишеней Длительность СД >20 лет Перенесенный тромбоз глубоких вен или тромбоз легочной артерии Хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией Ишемическая болезнь сердца, порок сердца с осложнениями Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе Головная боль (мигрень с локальными неврологическими проявлениями в любом возрасте; у лиц старше 35 лет — с аурой или без таковой) Активный вирусный гепатит Тяжелый декомпенсированный цирроз Опухоль печени (доброкачественная или злокачественная)	Грудное вскармливание (6 нед — 9 мес после родов) Послеродовой период (<21 дня) Возраст ≥35 лет и умеренное курение (<15 сигарет/сут) Гипертензия в анамнезе (в том числе во время беременности), невозможность проведения мониторинга Гипертензия: систолическое артериальное давление — 140-159 мм рт. ст., диастолическое — 90-99 мм рт. ст. или контролируемая гипертензия Головная боль: мигрень без неврологических проявлений у лиц <35 лет Гиперлипидемия (определить тип и тяжесть) Рак грудных желез в анамнезе (>5 лет без прогрессирования) Патология билиарного тракта Легкий компенсированный цирроз Перенесенный холестаз, индуцированный приемом КПК Сопутствующий прием препаратов, способных вызвать токсическое поражение печени

за счет уменьшения продукции тестостерона и конкурентного ингибирования связывания тестостерона и дигидротестостерона с андрогенными рецепторами, расположенными в коже. Терапия спиронолактоном, как правило, хорошо переносится, вероятность появления нежелательных эффектов зависит от использованной дозы препарата. Наиболее распространенными побочными действиями спиронолактона являются усиление диуреза (29%), нарушение менструального цикла (22%), болезненность (17%) и гипертрофия грудных желез, усталость, головная боль и головокружение. Гиперкалиемия — это серьезный побочный эффект, который достаточно редко развивается у молодых здоровых женщин с нормальной функцией печени, надпочечников и почек. Клинически незначительное повышение уровня калия наблюдается у 13,7% пациенток.

Монотерапия низкими дозами преднизолона (5-15 мг/сут) или его комбинация с КПК, содержащими высокие дозы эстрогена, эффективно нивелирует проявления акне и себореи. Применение преднизолона в качестве препарата первой линии терапии ограничено наличием значительных побочных эффектов. Преднизолон в дозе 0,5-1 мг/кг/сут используется для лечения системных и кожных проявлений молниеносного акне, а также для терапии и профилактики фульминантноподобного акне, индуцированного изотретиноином.

Рекомендации ААД

Пероральный изотретиноин рекомендуется для лечения тяжелого нодулярного акне. Пероральный изотретиноин может использоваться для лечения резистентного акне средней степени тяжести, а также для терапии ВА, протекающего с образованием рубцов или психосоциальными расстройствами. Низкие дозы изотретиноина могут использоваться для лечения акне и увеличения безопасности терапии (снижения вероятности появления побочных эффектов). Прерывистая терапия изотретиноином не рекомендуется. Рутинный скрининг состоит в оценке функциональных проб печени, определении сывороточной концентрации холестерина, триглицеридов; его проведение рекомендуется перед началом лечения и после достижения ответа на назначенную терапию. Рутинное выполнение клинического анализа крови не рекомендуется. Все пациенты, получающие изотретиноин, должны придерживаться положений программы iPLEDGE, предназначенной для снижения тератогенного риска. Женщинам детородного возраста, принимающим изотретиноин, следует предоставить информацию о существующих различных эффективных методиках контрацепции. Врачам, назначающим изотретиноин, следует наблюдать за состоянием пациентов в отношении появления симптомов воспалительных заболеваний кишечника и депрессии, предоставлять информацию больным о потенциальных рисках, связанных с приемом изотретиноина.

Изотретиноин

Пероральный изотретиноин, изомер ретиноевой кислоты, разрешен в США для лечения тяжелого резистентного акне у лиц старше 30 лет.

Эксперты ААД акцентировали внимание на нюансах клинического применения изотретиноина. В руководстве подчеркивается, что при тяжелом течении заболевания стартовая доза препарата составляет 0,5 мг/кг/сут; после завершения месячного курса лечения и при условии хорошей переносимости изотретиноина доза препарата может быть увеличена до 1,0 мг/кг/сут.

Терапия изотретиноином может сопровождаться появлением побочных действий со стороны кожи и слизистых оболочек, опорно-двигательного аппарата, органа зрения. При использовании стандартных доз нежелательные явления кратковременны и разрешаются самостоятельно после отмены препарата. В редких случаях изотретиноин провоцирует развитие воспалительных заболеваний кишечника, депрессии/тревожности/изменение настроения, кардиоваскулярной патологии, нарушает минерализацию костной ткани, способствует колонизации *S. aureus*. Ранее отмечались спорадические случаи изменения настроения, включая депрессию, суицидальную направленность мышления и попытки суицида у пациентов, получающих изотретиноин. В настоящее время нет данных доказательной медицины, подтверждающих наличие достоверной взаимосвязи между приемом изотретиноина и развитием депрессии, тревожности, изменением настроения или появлением суицидальных мыслей.

Доказаны тератогенные свойства изотретиноина: прием этого препарата во время беременности приводит к появлению врожденных аномалий у плода. Поэтому в США разработана и внедрена программа iPLEDGE, направленная на снижение вероятности тератогенного воздействия изотретиноина на плод. Эксперты FDA настаивают, чтобы все пациенты, принимающие этот изомер ретиноевой кислоты (как мужчины, так и женщины), были включены в программу iPLEDGE и выполняли ее положения.

Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016; 74: 945-73.

Подготовила Лада Матвеева





Дерива водний гель (Deriva aqueous gel)

Склад: діюча речовина: adapalene; 1 г містить **адапалену** 1 мг; допоміжні речовини: динарію едетат, карбомер 940, пропіленгліколь, метилпарагідроксibenзоат (Е 218), полоксамер 407, феноксіетанол, натрію гідроксид, вода очищена. **Лікарська форма.** Гель. Білого кольору однорідний непрозорий гель. **Фармакотерапевтична група.** Препарати для лікування акне. Ретиноїди для місцевого лікування акне. **Код АТС** D10A D03. **Показання.** Місцеве лікування звичайних вугрів (acne vulgaris). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до адапалену або до інших компонентів препарату. **Особливі застереження.** Невідомо, чи секретується адапален у грудне молоко, тому застосування препарату у період годування груддю не рекомендується. Оскільки всмоктування засобу через шкіру майже не відбувається, вплив діючої речовини на швидкість реакцій малоімовірна. Безпека та ефективність застосування препарату у дітей віком до 12 років не досліджувались, тому його не слід використовувати дітям віком до 12 років. **Спосіб застосування та дози.** **Дерива водний гель застосовувати для місцевого лікування вугрів у дорослих і дітей віком від 12 років.** Гель слід наносити тонким шаром на чисту, суху шкіру у місцях висипів 1 раз на добу на ніч. Протягом перших тижнів лікування можливе загострення вугрового процесу внаслідок впливу діючої речовини на осередки ураження, невидимі раніше. У такому разі не слід припиняти лікування, терапевтичний ефект спостерігається через 8-12 тижнів від початку лікування. Також можливе відчуття свербіжу і печіння шкіри одразу після нанесення гелю, яке з часом минає. **Побічні ефекти.** Алергічні реакції, реакції фоточутливості, відчуття поколювання, почервоніння, лущення, сухість, свербіж і печіння шкіри у місці застосування, часто спостерігається свербіж і печіння шкіри одразу після нанесення гелю, а також загострення вугрового процесу, подразнення шкіри у перші тижні лікування. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Назва і місцезнаходження виробника.** Гленмарк Фармасьютикалз Лтд./ Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Plot No. E-37/39, M.I.D.C., Industrial Estate, Satpur, Nasik-422 007, Maharashtra, India/ Дільниця № E-37/39, Ем.Ай.Ді.Сі., Сатпур, Насік-422 007, Махараштра, Індія. Р.П. №UA/9164/01/01 від 21.10.2013 до 21.10.2018.

Дерива С гель (Deriva C gel)

Склад: діючі речовини: **адапален**, кліндаміцин; 1 г гелю містить адапалену 1 мг, кліндаміцину (у вигляді кліндаміцину фосфату) 10 мг; допоміжні речовини: динатрію едетат, карбомер 940, пропіленгліколь, метилпарагідроксibenзоат (Е 218), полоксамер 407, феноксіетанол, натрію гідроксид, вода очищена. **Лікарська форма.** Гель. Фармакотерапевтична група. Препарати для лікування акне для місцевого застосування. **Код АТС** D10A D53. **Клінічні характеристики.** Показання. Місцеве лікування звичайних вугрів (acne vulgaris). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до адапалену, кліндаміцину або до інших компонентів препарату, а також лінкоміцину, Ентерит, виразковий коліт, коліт, асоційований з антибіотиками (в анамнезі), хвороба Крона. **Спосіб застосування та дози.** **Застосовувати дорослим і дітям віком від 12 років.** Гель наносити тонким шаром на чисту суху шкіру у місцях висипів 1 раз на добу, на ніч. Протягом перших тижнів лікування можливе загострення вугрового процесу внаслідок впливу діючої речовини на осередки ураження, невидимі раніше. У такому разі не слід припиняти лікування, терапевтичний ефект спостерігається через 8-12 тижнів від початку лікування. **Побічні реакції.** Почервоніння, лущення, сухість, свербіж і печіння шкіри у місці нанесення гелю одразу після його нанесення, яке минає у подальшому. Алергічні реакції, реакції фоточутливості, акне, відчуття поколювання, грамнегативний фолікуліт, шлунково-кишкові розлади, біль в животі, кропив'янка, підвищена жирність шкіри, контактний дерматит, печіння очей, зрідка спостерігаються побічні реакції у вигляді діареї, діареї з домішками крові та коліту (включаючи псевдомембранозний коліт). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Оскільки адекватних клінічних випробувань щодо безпеки застосування препарату у вагітних жінок не проводилось, не слід застосовувати гель у цей період. Застосування препарату у період годування груддю протипоказане. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату дітям віком до 12 років не встановлені, тому не слід застосовувати препарат дітям віком до 12 років. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати! Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гленмарк Фармасьютикалз Лтд./Glenmark Pharmaceuticals Ltd. **Місцезнаходження.** Plot No. E-37/39, M.I.D.C., Industrial Estate, Satpur, Nasik-422 007, Maharashtra, India/Дільниця № E-37/39, Ем.Ай.Ді.Сі., Сатпур, Насік-422 007, Махараштра, Індія. Р.П. №UA/9245/01/01 від 21.10.2013 до 21.10.2018.

Примітка. Повна інформація про лікарський засіб викладена в інструкції для медичного застосування препарату. Перед застосуванням лікарського засобу обов'язково слід проконсультуватися з лікарем, ознайомитися з інструкцією для медичного застосування препарату та повним переліком протипоказань і можливих побічних ефектів. Інформація актуальна станом на вересень 2016 р. і призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.



Цвєтущій вид

glenmark

Новый меморандум ETFAD/EADV по диагностике и лечению атопического дерматита у детей и взрослых

Эксперты Европейской специальной рабочей группы по атопическому дерматиту (ETFAД) и Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV) опубликовали меморандум по диагностике и лечению атопического дерматита (АД) у взрослых и детей. Это уже третье издание документа, в нем представлена обновленная информация, касающаяся данного заболевания.

В публикации приводится краткий обзор основных положений меморандума, относящихся к общим рекомендациям и местному лечению. Также в основном тексте документа содержатся разделы, посвященные фототерапии, аллергенспецифической иммунной терапии, антибактериальному, противовирусному и противогрибковому лечению, системной противовоспалительной терапии (включая прием иммуносупрессантов и биопрепаратов), витаминам и пробиотикам, образовательным программам для пациентов и их родителей.

Введение и дефиниция

АД (атопическая экзема, экзема) представляет собой неконтагиозное воспалительное хронически рецидивирующее заболевание кожных покровов, сопровождающееся интенсивным зудом и развивающееся преимущественно в семьях, члены которых страдают какой-либо атопической патологией (АД, бронхиальной астмой и/или аллергическим риноконъюнктивитом).

В основе АД лежит эозинофильное воспаление кожи с типичными возрастными особенностями локализации и морфологии поражений. АД является одним из наиболее частых заболеваний кожных покровов: его распространенность колеблется от 2-5% у лиц молодого возраста до 20% у детей.

Появление желтоватых чешуек на коже головы в первые месяцы жизни ребенка, известное как себорейный дерматит новорожденных, может быть первым клиническим проявлением АД, которое хорошо поддается монотерапии эмолендами. У детей до 3-летнего возраста патологические высыпания локализируются

Таблица 1. Дефиниция описательных терминов, используемых при лечении АД	
Обострение	Острое, клинически значимое ухудшение симптомов АД, требующее терапевтического вмешательства
Непереносимость топической терапии	Мнение пациента, сформулированное по прошествии как минимум 2 нед терапии новым топическим препаратом и заключающееся в том, что проводимое лечение приводит к ухудшению и увеличению выраженности высыпаний либо имеются какие-либо сложности с аппликацией препарата (отказ от применения мази, боль, жжение, другое неприятное ощущение)
Параметры	Измеряемые проявления заболевания, к которым могут относиться любые признаки и/или симптомы
Проактивная терапия	Длительная прерывистая аппликация противовоспалительных средств на ранее пораженные участки кожи одновременно с продолжающимся лечением неповрежденных кожных покровов эмолендами
Ремиссия/контроль	Период без обострений, длящийся не менее 8 нед, без применения противовоспалительных средств (устранение контакта с ирритантами/аллергенами и использование эмолендов не учитывается). Полная ремиссия: на фоне только базисной терапии (элиминационные мероприятия, эмоленды). Неполная ремиссия: на фоне умеренного лечения, применения ТКС или ТИК в дозах <30 г/мес у детей и 60 г/мес у лиц старше 15 лет. Контроль: на фоне мощной терапии, включая фототерапию и/или использование иммуносупрессантов
Тяжесть заболевания	Общая выраженность признаков и симптомов АД, требующая оценки при помощи комбинированного индекса. Легкое течение: значения SCORAD <25 баллов Среднетяжелое течение: значения SCORAD ≥25 и <50 баллов Тяжелое течение: значения SCORAD ≥50 баллов
Резистентность к топической терапии	Мнение врача о ситуации, при которой тяжесть клинических проявлений не уменьшается или усиливается после 2 нед лечения с применением правильно подобранной терапии и использованием адекватных дозировок препаратов
Примечания: ТКС – топические кортикостероиды; ТИК – топические ингибиторы кальциневрина.	

на лице (как правило, средняя часть лица свободна от сыпи), разгибательных поверхностях рук и ног, иногда сопровождаются мокнутием и образованием корочек. В старшем возрасте экзематозные поражения появляются на сгибательных поверхностях суставов (преимущественно поражаются шея и руки) и характеризуются выраженной сухостью кожи. Нарушение барьерной функции кожи проявляется увеличением трансдермальных потерь воды. Следствием расчесывания элементов сыпи, особенно в ночное время, является лихенификация. У взрослых больных встречается пруригоподобная форма АД, для которой типичны узловые поражения кожи с эксфолиацией и лихенификацией. Обострения заболевания часто начинаются с появления зуда без видимых поражений кожных покровов, впоследствии присоединяются эритема, папулы, инфильтрация.

В отсутствие специфических диагностических лабораторных маркеров диагноз АД устанавливается на основании клинических проявлений. Диагностические критерии Hanifin и Rajka включают зуд, типичную

морфологию и локализацию, хроническое или рецидивирующее течение, отягощенный в отношении атопии индивидуальный либо семейный анамнез (для диагностики АД необходимо 3 из 4 больших критериев или 3 из 21 малого).

Лечение обострения АД представляет собой терапевтическую задачу, подразумевающую достижение быстрого и эффективного контроля над острыми симптомами заболевания без нарушения общего плана лечения, направленного на длительную стабилизацию, профилактику обострений и предупреждение побочных реакций. Обострение иногда может помочь выявить факторы, провоцирующие развитие заболевания (аллергию, инфекцию), поэтому в ходе первоначального обследования необходимо провести детальный расспрос об обстоятельствах появления сыпи и тщательное дерматологическое обследование, включая пальпацию лимфатических узлов и осмотр естественных отверстий, кожных складок. Профессиональный подход к оценке обострения создает предпосылки для формирования хорошей приверженности к лечению в дальнейшем. Пациент часто имеет собственное мнение о причине, вызвавшей обострение заболевания, поэтому пренебрежительные замечания врача могут вызвать у него или его родителей неудовлетворенность качеством медицинской помощи. Опасения больных по поводу появления побочных действий должны быть обязательно учтены.

Дефиниции лечебных стратегий

Длительная ремиссия без поражения кожных покровов и необходимости проведения медикаментозного лечения обычно считается синонимом излечения, при этом временные рамки промежутка, при котором терапевтическое вмешательство не требуется, все еще окончательно не определены. Ремиссия, достигнутая посредством устранения контакта с ирритантами/аллергенами и монотерапии эмолендами, не сопоставима с таковой, достигнутой при помощи приема иммуносупрессивных или биологических препаратов (табл. 1).

Базисная терапия и уход за кожей

АД – это хроническое заболевание, поэтому лечение данной патологии должно планироваться с долгосрочной перспективой и при условии тщательного анализа безопасности длительной терапии.

Очищение

Очищать кожные покровы следует тщательно, но в то же время бережно и осторожно, чтобы удалить корочки и механически устранить бактериальное загрязнение в случае бактериальной суперинфекции. Для этой цели могут использоваться гипоаллергенные очищающие средства с антисептиком или без такового, не раздражающие кожные покровы; они выпускаются в различных галеновых формах (синтетические моющие средства, водные растворы).

Лечение АД: взрослые

- В каждой фазе лечения предусмотрены дополнительные терапевтические возможности
- Добавить антисептики/антибиотики в случае суперинфекции
- При неэффективности терапии подтвердить правильность клинического диагноза и оценить приверженность к лечению

Тяжелое течение: SCORAD >50 или персистирующая экзема
Госпитализация, системная иммуносупрессия: короткий курс пероральных кортикостероидов, циклоспорина А, метотрексата, азатиоприна, мофетила микофенолата, ПУВА, алитретиноина

Среднетяжелое течение: SCORAD 25-50 или рецидивирующая экзема
Проактивная терапия с топическим такролимусом или кортикостероидами II-III класса, влажные обертывания, фототерапия (ультрафиолет спектра В 311 нм, спектра А в средних дозах), психосоматическое консультирование, бальнеотерапия

Легкое течение: SCORAD <25 или транзиторная экзема
Реактивная терапия с ТКС или, в зависимости от локальных кофакторов, ТИК, антисептиками, включая серебро, нижнее белье из специальной ткани AEGIS

При любом течении: базисная терапия
Очищение, эмоленды, масла для принятия ванн, элиминация клинически значимых аллергенов (чехлы – при положительных кожных тестах)

Лечение АД: дети

- В каждой фазе лечения предусмотрены дополнительные терапевтические возможности
- Добавить антисептики/антибиотики в случае суперинфекции
- При неэффективности терапии подтвердить правильность клинического диагноза и оценить приверженность к лечению

Тяжелое течение: SCORAD >50 или персистирующая экзема
Госпитализация, системная иммуносупрессия: циклоспорин А, метотрексат, азатиоприн, мофетила микофенолат

Среднетяжелое течение: SCORAD 25-50 или рецидивирующая экзема
Проактивная терапия с топическим такролимусом или кортикостероидами II-III класса, влажные обертывания, фототерапия (ультрафиолет спектра В 311 нм), психосоматическое консультирование, бальнеотерапия

Легкое течение: SCORAD <25 или транзиторная экзема
Реактивная терапия с ТКС или, в зависимости от локальных кофакторов, ТИК, антисептиками, включая серебро, нижнее белье из специальной ткани AEGIS

При любом течении: базисная терапия
Очищающие программы, эмоленды, масла для принятия ванн, элиминация клинически значимых аллергенов (чехлы – при положительных кожных тестах)

Рис. Терапия АД

Примечания: ПУВА – псорален и ультрафиолет спектра А; AEGIS – антимикробная технология обработки ткани.

Новый меморандум ETFAD/EADV по диагностике и лечению атопического дерматита у детей и взрослых

Продолжение. Начало на стр. 24.

на одном и том же участке, то сначала следует провести аппликацию крема, а затем (через 15 мин) нанести мазь. Даже без применения влажного обертывания топическая терапия занимает много времени: пациентам следует планировать длительность одного сеанса в пределах 30 мин. Обычно в течение суток достаточно проведения одной хорошо организованной процедуры; при наличии мокнутий может потребоваться более интенсивное лечение на протяжении нескольких дней.

Влажные обертывания

Дети и взрослые с острой фазой заболевания, мокнутием и эрозивными повреждениями кожи иногда плохо переносят стандартную топическую терапию; в таких случаях могут использоваться влажные обертывания вплоть до прекращения мокнутия. Влажные повязки с растворами ТКС применяются на протяжении более 14 дней (обычно более 3 дней), это безопасный вариант экстренного вмешательства, которое временно увеличивает системную биоактивность кортикостероидов. Необходимо наблюдение специализированной медицинской сестры для мониторинга течения заболевания и обучения пациентов и их родителей.

Кортикостероиды

ТКС — широко применяющиеся противовоспалительные препараты, которые наносятся на кожные покровы при наличии показаний (зуд, бессонница, рецидив высыпаний). В соответствии с классификацией Niedner ТКС ранжируются по силе действия: от слабых (класс I) до очень сильных (класс IV). Сильные и очень сильные ТКС (соответственно класс III и IV) чаще угнетают функцию надпочечников по сравнению с представителями I (слабые) и II (умеренно сильные) классов; но их системное действие может стремительно уменьшаться, что обусловлено быстрым восстановлением барьерной функции кожи. Врачам следует знать не только эту классификацию, но и американскую, которая предусматривает распределение ТКС на семь групп: от VII (самые слабые) до I (самые сильные). Не рекомендуется использовать очень сильные ТКС для лечения АД, особенно у детей. Риск развития побочных эффектов ниже при использовании

относительно новых ТКС с коротким периодом полувыведения, таких как предникарбат, флутиказон и мометазон. Хорошо спланированное системное лечение АД может быть более безопасным и целесообразным, чем длительное применение очень сильных ТКС. Для рутинной терапии обострения заболевания, как правило, достаточно однократной аппликации сильного ТКС в течение 3–6 дней. При легком течении заболевания небольшое количество ТКС, наносимое 2–3 р/нед (месячное количество для новорожденных — 15 г, для детей школьного возраста — 30 г, для подростков и взрослых — 60–90 г), ассоциированное с применением эмолентов по собственному усмотрению, позволяет поддерживать значения индекса SCORAD в пределах 15–20. Использование подобных количеств даже сильных ТКС обычно не приводит к развитию системных и локальных побочных эффектов. Самый эффективный путь снижения суммарной дозы ТКС и профилактики возникновения стероидассоциированных побочных действий заключается не в уменьшении их дозировки во время обострения заболевания, а в постоянном применении эмолентов в комбинации с ранним назначением противовоспалительных средств для стабилизации течения заболевания и профилактики развития обострения, требующего интенсивного лечения.

Зуд является ключевым симптомом, используемым для оценки ответа на проводимую терапию; не следует начинать уменьшать дозу ТКС до полного исчезновения зуда. Алгоритм перехода от ежедневного применения препаратов к поддерживающей фазе лечения не стандартизирован. Некоторые эксперты предпочитают постепенно уменьшать дозу ТКС во избежание появления синдрома отмены. Эта стратегия предполагает переход на более слабый ТКС или продолжение применения более сильного ТКС с уменьшением частоты нанесения.

Топические ингибиторы кальциневрина

ТИК характеризуются высокой противовоспалительной и противозудной активностью и небольшим спектром побочных действий, свойственных ТКС (атрофия кожи). Выбор класса ТИК следует проводить индивидуально, учитывая чувствительность пораженной кожи, вероятность развития побочных эффектов, а также экономические аспекты терапии. Для местной терапии АД разрешены два ТИК, не содержащие

кортикостероидов: мазь такролимуса и крем пимекролимуса. Противовоспалительное действие этих препаратов обусловлено ингибированием продукции провоспалительных цитокинов Т-клетками, а противозудное действие опосредовано ингибированием дегрануляции тучных клеток. Противовоспалительное действие 0,1% мази такролимуса сопоставимо с таковым ТКС средней степени активности, тогда как у 1,0% крема пимекролимуса оно намного ниже. Безопасность такролимуса и пимекролимуса доказана в ходе различных клинических исследований, подтвердивших отсутствие негативных проявлений при применении этих препаратов в рутинной клинической практике. Наиболее частым побочным эффектом при нанесении ТИК является транзиторное чувство жара и жжения в месте аппликации на протяжении первых нескольких дней лечения. Оно появляется через 5 мин после аппликации ТИК и может сохраняться более часа, но интенсивность и длительность неприятных ощущений обычно уже через неделю уменьшаются (при условии 2-кратной аппликации в течение суток). Несколько дней инициальной терапии ТКС перед началом лечения ТИК могут уменьшить неприятное чувство жжения, поэтому следует рекомендовать перекрестное использование препаратов в течение 1-й недели. У пациентов, принимающих ТИК, может возникать транзиторное чувство жжения после употребления алкоголя, но это неприятное ощущение можно нивелировать посредством приема перед этим 500 мг ацетилсалициловой кислоты. Ни один из ТИК не вызывает атрофии кожных покровов, поэтому на деликатных участках (периорбитальная, периоральная и подмышечные области, гениталии, паховые складки) применение ТИК более целесообразно, чем использование ТКС. Также эти препараты показаны для проведения длительной топической терапии.

Данные доклинических и клинических исследований не подтверждают увеличения риска развития лимфомы, других видов неоплазий или фотомутагенности, но длительный пероральный прием такого ингибитора кальциневрина, как циклоспорин, ассоциирован с возрастанием риска фотомутагенности у пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов. Поэтому больным, получающим ТИК, следует рекомендовать пользоваться солнцезащитными средствами.

Эффективность длительной монотерапии такролимусом подтверждена у детей и взрослых; данные доказательной медицины, освещающие безопасность его применения у детей младше 2 лет, немногочисленны. Безопасность крема пимекролимуса изучалась у новорожденных и детей раннего возраста в комбинации с ТКС, причем последний назначался только при обострении заболевания. Оба ТИК разрешены к применению в ЕС уже более 2 лет.

Проактивная терапия

Традиционно топическая противовоспалительная терапия назначается только при наличии высыпаний; лечение этими препаратами прекращается при исчезновении видимых кожных повреждений. Этот традиционный реактивный подход в последнее десятилетие был дополнен концепцией проактивной терапии, которая определяется как комбинация предопределенного длительного низкодозового противовоспалительного лечения, наносимого на ранее поврежденные участки кожи, в сочетании с аппликацией эмолентов на всю поверхность тела и регулярными контрольными клиническими осмотрами. При проактивной терапии топический препарат наносится обычно 2 р/нед на ранее пораженные участки кожи, лечение начинается только после полного исчезновения всех видимых высыпаний. При этом эмоленты продолжают ежедневно наноситься как на ранее поврежденные участки кожных покровов, так и на интактную кожу. Имеющиеся клинические данные свидетельствуют, что стероиды, такие как метилпреднизолон ацепонат и флутиказон пропионат, могут применяться на протяжении 3 мес, а мазь такролимуса — в течение года.

Статья печатается в сокращении.

Wollenberg A. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. JEADV 2016; 30: 729-747.

Перевела с англ. Лада Матвеева



Таблица 2. Перечень факторов, усугубляющих течение АД, и советы пациентам с АД

Одежда: избегать контакта кожи с раздражающими веществами (шерсть, ткани из грубых волокон), не носить облегающую и теплую одежду с целью исключения чрезмерного потоотделения. В настоящее время исследуются новые, не раздражающие кожу типы тканей, предназначенные для детей, больных АД
Табак: избегать употребления
Поддерживать прохладную температуру в спальне, не пользоваться слишком теплыми одеялами
В холодную погоду чаще использовать эмоленты
Избегать контакта с лицами с герпетическими высыпаниями. Срочно обратиться к врачу, если высыпания приобретают необычный характер
Вакцинация: обычный график, включая пациентов с аллергией на куриные яйца, инъекции проводятся в неповрежденные участки кожи
Солнечное облучение: нет специфических ограничений при осторожном пребывании на солнце. Обычно улучшает течение заболевания, так как оказывает противовоспалительное действие и укрепляет эпидермальный барьер. Приветствуется летний отдых в горах или на море
Физические упражнения, спорт: без ограничений. Если потоотделение вызывает обострение АД, следует использовать постепенную адаптацию к физической нагрузке. После плавания в бассейне принять душ и нанести эмоленты
Пищевая аллергия: - по возможности поддерживать грудное вскармливание до достижения ребенком возраста 4 мес; постепенно вводить пищевые продукты в соответствии со стандартными рекомендациями; соблюдать обычную диету, за исключением случаев с доказанной необходимостью отказа от специфической пищи
Аэроаллергены в домашней обстановке (клещи домашней пыли): адекватная вентиляция жилища, хорошо проветривать комнаты даже зимой; избегать сплошных ковровых покрытий; вытирать пыль с помощью влажной губки; еженедельная уборка, включающая очищение пола и обивки мягкой мебели при помощи пылесоса с адекватным фильтром; стирать постельное белье при температуре >55 °C каждые 10 дней; использовать наматрасники и подушки из Goretex или сходного с ним материала
Пушные животные: избегать контакта с кошками, но не собаками. Если аллергия к домашним животным подтверждается, принять меры по исключению контакта
Пыльца: сенсibilизированным лицам закрывать окна во время сезона пыления, в теплую сухую погоду по возможности ограничивать пребывание на открытом воздухе. Проветривать помещение ночью, утром, а также в дождливую погоду. Избегать воздействия провоцирующих факторов (стрижка газонов); в машине пользоваться воздушными фильтрами. Аэроаллергены, в том числе пыльца, могут переноситься на одежде и шерсти домашних животных

Витамин D в физиологии и патологии кожи

Витамин D играет важную плейотропную роль в системном гомеостазе организма. Многообразные функции холекальциферола выходят далеко за рамки регулирования кальциево-фосфорного обмена: витамин D и его естественные метаболиты играют важную роль в функционировании основных органов человека, включая кожу. В данной статье рассмотрены значение витамина D в физиологии кожи, а также его роль в патофизиологии основных дерматологических заболеваний.

Кожа и ее производные являются платформой барьерной функции организма, особая роль в этом принадлежит эпидермису и кератиноцитам. Нарушение содержания и метаболизма витамина D может быть основой ряда серьезных заболеваний кожи, включая псориаз, витилиго, атопический дерматит и рак. Перечисленные патологии затрагивают не только физическое, но и психическое состояние пациентов, а также их социальное положение. Кроме того, многочисленные системные заболевания (аутоиммунные, гематологические и др.) вызывают патологические изменения в коже; а значит, дерматологический статус зачастую отражает состояние ряда внутренних органов и систем организма. У здорового человека кожа является естественным продуцентом витамина D, который синтезируется в ходе фотореакции под действием ультрафиолетового излучения (UVB) из 7-дегидрохолестерола. Общеизвестно также, что процесс пролиферации и дифференцировки кератиноцитов строго регулируется кальцием и активной формой витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Таким образом, нормальные физиологические процессы кожи неразрывно связаны с производством витамина D и его метаболизмом. К сожалению, UVB, необходимый для синтеза витамина D, также является основной причиной опухолевой трансформации кожи, включая меланому. Именно поэтому в данном обзоре рассмотрена не только роль витамина D и его аналогов в поддержании эпидермального барьера, но и возможности его применения в лечении распространенных заболеваний кожи.

Витамин D считается одним из старейших гормонов на земле: несомненно, эта древняя молекула неразрывно связана практически с любой формой жизни — от фитопланктона до человека (Holick et al., 2007). Несмотря на то что витамин D чаще всего упоминают в связи с функционированием опорно-двигательного аппарата, биологические свойства этого относительно простого соединения выходят далеко за рамки регулирования фосфорно-кальциевого гомеостаза (Wacker, Holick, 2013). Основным источником витамина D является эпидермис, подвергшийся солнечному облучению. В ходе фотохимической реакции в кератиноцитах базального слоя эпидермиса под действием UVB-волн (280–320 нм) 7-дегидрохолестерол (7-DHC) преобразуется в витамин D_3 (Bikle, 2012). После выхода в межклеточное пространство витамин D_3 захватывается в капиллярном слое при участии витамин D-связывающего белка (D-binding protein — DBP) (Holick et al., 2007). Витамин D, полученный с пищей, биологически неактивен и требует двух последующих реакций гидроксилирования для получения полной гормональной активности (Holick et al., 2007; Holick, 2011). В первой из них, в гепатоцитах, с помощью 25-гидроксилазы витамина D CYP2R1 витамин D_3 преобразуется в 25-гидроксивитамин D_3 ($25(\text{OH})\text{D}_3$) (Cheng et al., 2004; Strushkevich et al., 2008). $25(\text{OH})\text{D}_3$ является основным

метаболитом витамина D, поэтому его содержание в сыворотке крови широко используется в клинике для оценки статуса обмена витамина D (Holick, 2011). Второе необходимое гидроксилирование происходит в почках под действием гидроксилазы, в результате чего образуется $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — кальцитриол (Takeyama et al., 1997). Содержание витамина D строго регулируется 24-гидроксилазой CYP24A1. Его действие приводит к инактивации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ или $25(\text{OH})\text{D}_3$ с последующим их выведением с мочой (Bikle, 2011). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, являясь гормонально активной формой витамина D_3 , может вызывать быструю ответную реакцию, основанную на взаимодействии ядерных рецепторов VDR с их корцепторами RXR. В результате взаимодействия образуется мощный фактор транскрипции, который регулирует экспрессию более 3 тыс. генов-мишеней в геноме человека (Haussler et al., 2011). Кроме того, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ может связываться посредством ER-рецепторов с мембрансвязывающим белком PDIA₃. Таким образом, существуют несколько путей передачи сигналов и активации, приводящих в конечном итоге к изменениям внутриклеточной концентрации кальция (Haussler et al., 2011; Nemere et al., 2012). Учитывая значительную роль витамина D_3 в регуляции кальциевого гомеостаза, важно отметить, что функциональный потенциал активированного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ значительно более разнообразен. VDR присутствует не только на мембранах энтероцитов и остеобластов, но и на поверхностях некоторых иммунных клеток, клетках парашитовидной железы, яичников, кератиноцитах (De Luca, 2004). Следует также упомянуть, что витамин D_3 способствует улучшению работы мышц, снижает риск падений у пожилых людей с дефицитом витамина D (Garcia et al., 2011). Heat и Elovic отмечают, что почти у 90% пациентов с жалобами на скелетно-мышечные боли имеет место дефицит витамина D_3 (Heath, Elovic, 2006). На сегодня известно, что витамин D_3 обладает анаболическим действием на скелетные мышцы (Okuno et al., 2012). Кроме того, все больше данных свидетельствуют также о нейропротекторной роли витамина D_3 . Относительно недавно появились сведения о том, что рецепторы витамина D и $25(\text{OH})\text{D}_3$ -1 α -гидроксилаза (CYP27B1) присутствуют в головном мозге, в основном в гипоталамусе и дофаминергических нейронах черной субстанции (Eyles et al., 2005). По результатам психоневрологических тестов у недементных пациентов с болезнью Паркинсона показано, что более высокая концентрация витамина D_3 в крови связана с более высокой производительностью, особенно в отношении беглости речи и вербальной памяти (Peterson et al., 2013). Недавнее исследование тоже демонстрирует эффективность использования высоких доз витамина D в профилактике и лечении преэклампсии беременных, что расширяет спектр его применения в медицинских целях (Zabul et al., 2015).

Несмотря на доказанное благотворное влияние витамина D на здоровье человека, недостатки данной терапии стали глобальной проблемой (Holick, 2006; Hosseinnazhad, Holick, 2013). Исследования, недавно проведенные в Польше, также затрагивают этот вопрос (Kmieć et al., 2014; Pludowski et al., 2014; Kmieć et al., 2015). Кроме того, сезонные колебания уровней витамина D указывают на необходимость дополнительного применения его в зимний сезон (Pludowski et al., 2013; Kmieć et al., 2015).

Активная форма витамина D_3 — кальцитриол — играет важную роль в профилактике рака. Противоопухолевое действие кальцитриола реализуется в торможении роста, задержке дифференцировки и стимуляции апоптоза раковых клеток (Ylikomi et al., 2002; Deeb et al., 2007; Szyszka et al., 2012). Торможение опухолевого роста под воздействием витамина D или его аналогов отмечается для различных раковых клеточных линий (Yuan et al., 2012; Chiang et al., 2013; Guo et al., 2013; Lundqvist et al., 2014; Thill et al., 2015). Существует обратная связь между концентрацией $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови и общей заболеваемостью и смертностью от рака (Yin et al., 2013), что свидетельствует о важной профилактической роли витамина D в онкогенезе.

Инсоляция кожи является эффективным естественным способом компенсации дефицита витамина D в организме (Holick, 2007). Однако, принимая во внимание опасность повышенного солнечного облучения, ассоциирующегося с риском развития меланомы, обычно рассматриваются альтернативные источники витамина D. Последний может быть дополнительно введен в рацион, однако в этом отношении могут быть полезны лишь небольшое количество продуктов — жирная рыба, рыбий жир и некоторые грибы (Holick, 2011). Ввиду плейотропности полезных эффектов в некоторых странах, например в Великобритании и Соединенных Штатах, для повышения употребления населением витамина D разработаны и внедряются специальные стратегии (Wacker, Holick, 2013). К сожалению, такая тенденция пока не характерна для Польши и многих других стран, где насыщенность пищевых продуктов витамином D относительно низка (Wierzbicka et al., 2014). Тем не менее в настоящее время в Польше действуют национальные законодательные акты, касающиеся проблемы общественного здравоохранения и указывающие на необходимость насыщения витамином D маргаринов, сливочного и растительных масел. Многие производители также практикуют обогащение молока и молочных продуктов. Таким образом, человеческая кожа напрямую связана с витамином D, являясь его источником и мишенью одновременно. Ниже представлен полный обзор актуальных знаний в отношении влияния витамина D и его аналогов на физиологические и патологические процессы в коже.

Витамин D и физиология кожи Дифференцировка кератиноцитов

Кератиноциты, образующие эпидермальный слой кожи, — узкоспециализированные клетки, которые защищают организм от неблагоприятных факторов окружающей среды, продуцируя кератиновые филаменты и секретируя ороговевающие элементы (Eckert, Rorke, 1989). Эпидермис состоит из 4 слоев кератиноцитов, которые представляют собой единую группу клеток, находящихся на различных этапах дифференцировки. Нижний слой, лежащий непосредственно на базальной мембране, образуют интенсивно пролиферирующие клетки. Они соединены между собой посредством обширной внутриклеточной сети кератиновых волокон, состоящих в основном из кератинов K5 и K14 (Eichner et al., 1986). Клетки сосочкового слоя, который расположен над базальным, инициируют выработку кератинов K1 и K10 (Moll et al., 1982). Кроме того, здесь также начинается синтез инволюкрина (Warhol et al., 1985) и трансглутаминазы (Thacher, Rice, 1985; Eckert et al., 2014). Процесс дифференцировки кератиноцитов в последующем переходит в зернистый слой. Структурные изменения клеток на данном этапе связаны с накоплением в цитоплазме специфических кератогиалиновых гранул, содержащих лорикрин, инволюкрин и профилаггрин. Последний является предшественником филаггрина, который, как считается, участвует в процессе агрегации кератиновых нитей (Dale et al., 1985). Кроме того, цитоплазма зернистых клеток богата пластинчатыми телами и гликолипидными структурами, способствующими формированию водонепроницаемого барьера (Elias et al., 1988). Постепенно ядра клеток подвергаются атрофии, и в конечном итоге поверхностный роговой слой состоит из плотно прилегающих друг к другу безъядерных клеток, которые образуют надежный неразрывный барьер, препятствующий потере воды и вторжению патогенных микроорганизмов (Hennings, Holbrook, 1983).

Кожа как мишень витамина D

Как уже отмечалось, витамин D вырабатывается эндогенно в коже. Кератиноциты в большом количестве продуцируют $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ из 25-OH-D_3 при регуляции экзогенным $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Важно отметить, что содержание биологически активных производных витамина D_3 варьирует в зависимости от степени дифференцировки кератиноцитов (Pillai et al., 1988). Более того, благодаря наличию VDR кератиноциты способны автономно реагировать на воздействие активной формы витамина D_3 — $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, который наравне с кальцием является одним из наиболее мощных регуляторов эпидермальной дифференцировки (Bikle, 2004). In vivo содержание кальция в эпидермисе градиентное: от низкой концентрации в базальном слое до высокой — в зернистом (Menon et al., 1985). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ повышает экспрессию инволюкрина, трансглутаминазы, лорикрина и филаггрина, потенцируя кальций стимулировать дифференцировку кератиноцитов как на уровне экспрессии генов, так и путем воздействия на стабильность мРНК (Su et al., 1994). Все это стимулирует

Продолжение на стр. 28.

Витамин D в физиологии и патологии кожи

Продолжение. Начало на стр. 27.

процесс ороговения (Bikle, Pillai, 1993). Это явление частично обусловлено собственной гормональной активностью витамина D₃, дающей возможность напрямую повышать внутриклеточную концентрацию кальция посредством индукции кальциевого рецептора и фосфолипазы C (Pillai et al., 1995; Ratnam et al., 1999). С другой стороны, 1α,25(OH)₂D₃ подавляет пролиферацию кератиноцитов (Bikle, 2011). В процессе дифференцировки эпидермальных клеток специфические гены последовательно включаются и выключаются в связи с разнонаправленными эффектами 1α,25(OH)₂D₃ и кальция, осуществляющими регуляцию дифференцировки кератиноцитов (Bikle, 2004). Так, кератиноциты базального слоя экспрессируют цитокератины 5 и 14, которые заменяются цитокератинами 1, 10 и инволюкрином в сосочковом слое (Bikle, 2004). Два различных коактиватора участвуют в VDR-трансактикации дифференцируемых кератиноцитов: активирующий белок (interacting proteins – DRIP/mediator) и стероидный рецептор-коактиватор (steroid receptor coactivator family – SRC/p160) (Bikle et al., 2003; Bikle et al., 2004). Интересно, что VDR пролиферирующих кератиноцитов селективно связывается с белком DRIP/mediator. Во время дифференцировки кератиноцитов экспрессия DRIP/mediator снижается, а VDR переключается на взаимодействие с SRC/p160. Оба указанных коактиватора эффективно потенцируют витамин D-индуцированную транскрипцию в пролиферирующих клетках (Oda et al., 2004). Снижение содержания DRIP205 в эпителии вызывает повышенную пролиферацию кератиноцитов (Oda et al., 2007), а также нарушает экспрессию кератинов 1, 10 и инволюкрина (Hawker et al., 2007). Напротив, сокращение SRC вызывает снижение продукции глюкозилцерамида и тормозит образование пластинчатых тел (Oda et al., 2009). Следовательно, оба коактиватора участвуют в витамин D-индуцированной дифференцировке эпидермальных кератиноцитов: SRC – преимущественно в регуляции терминальной дифференцировки, тогда как DRIP – в пролиферации и дифференцировке кератиноцитов на ранних этапах. При этом лиганды VDR взаимодействуют не только с коактиваторами, но и с β-катенином, усиливающим пролиферацию, но не дифференцировку. Указанное взаимодействие приводит к повышенной экспрессии VDR-стимулированных генов, участвующих в процессе дифференцировки, в то время как гены, задействованные в пролиферации и стимулируемые исключительно β-катенином, подавляются (Hu et al., 2014).

Другим важным аспектом роста и дифференцировки кератиноцитов является межклеточное взаимодействие, имеющее ключевое значение для регуляции эпителиального морфогенеза, роста и дифференцировки (Klmtkowsky, Ragg, 1995). Общеизвестно, что любое нарушение межклеточных коммуникаций тесно связано с канцерогенезом, опухолевой прогрессией и метастазированием (Frixen et al., 1991; Mbalaviele et al., 1996). Было показано, что повышение содержания Е-кадгерина и β-катенина (белков, участвующих в образовании межклеточных перемычек) напрямую снижает

риск возникновения злокачественных новообразований кожи, в том числе базальноклеточного и плоскоклеточного рака, меланомы (Fuller et al., 1996; Seline et al., 1996; Takayama et al., 1996). В одном из исследований установлено, что 4-дневная инкубация человеческих кератиноцитов с 1α,25(OH)₂D₃ вызывает ускорение сборки соединений межклеточных перемычек; в этом же исследовании отмечено, что 1α,25(OH)₂D₃ может индуцировать формирование межклеточных контактов посредством протеинкиназы C (Gniadecki et al., 1997). Таким образом, высказывается предположение о том, что индуцированное 1α,25(OH)₂D₃ формирование межклеточных контактов может быть новым перспективным путем противоопухолевой и антипролиферативной терапии рака кожи.

Ультрафиолет — друг или враг?

Итак, солнечный свет (в основном UVB) необходим для эффективного синтеза витамина D. Как ни парадоксально, это же солнечное излучение считается одним из самых мощных негативных факторов поражения кожи. UVB (280-320 нм) вызывает мутации ДНК и повреждение клеток, внося тем самым свой вклад в развитие неоплазии кожных покровов. С другой стороны, UVA (320-400 нм) в основном отвечает за фотостарение кожи. Таким образом, принятие солнечных ванн является потенциально опасным для здоровья человека (O’Leary et al., 2014). Это утверждение стало причиной развития глобального дефицита витамина D (Ben-Shoshan, 2012) и роста заболеваемости рахитом (Misra et al., 2008). Парадоксально, но число случаев выявленной меланомы и рака кожи в последние годы продолжает расти. Безусловно, частично последний факт можно объяснить совершенствованием методов ранней диагностики и улучшением показателя выявляемости; вместе с тем все более очевидным становится тот факт, что избегание воздействия солнечных лучей не является решением проблемы. Кроме того, хорошо известно, что меланома может развиваться и в областях, не подвергающихся загару, например на подошвах и ладонях, что особенно часто наблюдается у лиц с темным цветом кожи (Bataille, 2013). Недавние исследования также показали, что профессиональное воздействие солнечного излучения работает как защитный фактор (Field et al., 2013), но при этом важно помнить, что злоупотребление заггаром может резко увеличить вероятность развития меланомы (Cust et al., 2011). Важно отметить, что достаточная продукция витамина D не требует продолжительных солнечных ванн. Приблизительно 15 мин воздействия на конечности в солнечный день (0,25-0,50 минимальной эритемной дозы – МЭД) достаточно, чтобы произвести эквивалент 2000-4000 МЕ витамина D (Pludowski et al., 2013). Кроме того, было подсчитано, что воздействие 1 МЭД приводит к синтезу примерно 20000 единиц витамина D (Holick, 2004). При этом рекомендуется подвергать кожу солнечному воздействию не более 1 МЭД за раз, а недостаток витамина D компенсировать с помощью введения в рацион соответствующих пищевых продуктов и добавок. В современной медицинской литературе, например Pludowski и соавт. (2013) можно достаточно часто встретить подробные рекомендации для различных групп населения в отношении насыщения

рациона витамином D. Интересно отметить, что передозировка последнего вследствие инсоляции невозможна, так как чрезмерная экспозиция ультрафиолета приводит к структурным перестройкам витамина с его последующей фотодеградацией (Webb et al., 1989). До сих пор спорным остается вопрос участия витамина D в анти- или проокислительных процессах, в современной литературе встречаются диаметрально противоположные точки зрения. Так, недавние исследования продемонстрировали протекторный эффект 1α,25(OH)₂D₃ и его аналогов против UVB-индуцированного повреждения ДНК (Gordon-Thomson et al., 2012; Slominski et al., 2015), в то время как другие источники утверждают, что некоторые производные витамина D могут быть ответственны за активацию окислительных процессов клетки (Chignell et al., 2006; Zmijewski et al., 2009). Важно отметить необходимость дифференцировать воздействие 1α,25(OH)₂D₃ на клеточный гомеостаз и процессы синтеза витамина D. Наиболее изученным является механизм воздействия 1α,25(OH)₂D₃ на VDR, активация которых приводит к изменению экспрессии некоторых генов, участвующих в реакциях инактивации химически активного кислорода и репарации ДНК (Moukayed, Grant, 2013). Витамин D также выступает в качестве стимулятора меланогенеза, тем самым способствуя защите кожи от UV-облучения (Szyska et al., 2012.). И наконец, влияние витамина D зависит от типа клеток, на которые он воздействует, эффект также модулируется различными внутренними и внешними факторами, наличием патологических состояний и генетическим фоном. Таким образом, функции витамина D в коже человека многообразны, а для понимания физиологии его метаболизма в коже недостаточно изучения вопросов взаимодействия с UV-излучением (Slominski et al., 2013; Slominski et al., 2014).

UV-излучение является не только основным фактором канцерогенеза кожных покровов, но и в значительной мере способствует фотостарению кожи, которое может быть определено как медленный процесс уплощения эпидермиса и дермы, приводящий к ухудшению эластичности кожи и снижению ее барьерной функции. Это обусловлено уменьшением числа и увеличением гетерогенности кератино- и меланоцитов, а также снижением митотической активности, миграции и замедлением дифференцировки кератиноцитов. Старение кожи связано со снижением способности к репарации ДНК, митохондриальной дисфункцией, дестабилизацией межклеточного матрикса, включающей потерю кожного коллагена и эластичных волокон, а также с нарушением общей регуляции клеточного метаболизма. Фотостарение также достаточно часто связывают с гормональной дисфункцией (Zouboulis, Makrantonaki, 2011). Следует подчеркнуть, что с возрастом возможности продукции витамина D в коже снижаются, именно поэтому пожилым людям настоятельно рекомендуется включать в рацион пищевые добавки и продукты, содержащие этот витамин (Zouboulis, Makrantonaki, 2011). Помимо ограниченного воздействия солнца и недостаточного поступления витамина с пищей, снижение выработки витамина D может объясняться еще рядом факторов. Например, у лиц пожилого возраста наблюдается снижение уровней предшественника витамина D (7-DHC),

совпадающее с более низким уровнем провитамина D в коже. Таким образом, люди старших возрастных групп более предрасположены к дефициту витамина D (Zouboulis, Makrantonaki, 2011). Подводя итог, хочется отметить, что благотворное воздействие солнца в виде производства эпидермального витамина D сопровождается риском развития меланомы, особенно у людей с очень светлой кожей, веснушками и рыжеволосых. Поэтому представителям перечисленных групп воздействие прямых солнечных лучей может быть противопоказано.

Витамин D и болезни кожи Рак кожи

Следует подчеркнуть, что распространенность различных видов рака кожи неуклонно растет. По данным Всемирной организации здравоохранения, в каждом 3-м случае онкопатологии имеет место рак кожи (Ferlay et al., 2015). В европеоидной популяции меланомные и немеланомные виды рака кожи в настоящее время являются наиболее распространенными (Leiter et al., 2014). В зависимости от происхождения клеток рак кожи можно разделить на две группы: меланомный и немеланомный. Злокачественная кожная меланома (cutaneous malignant melanoma – СММ) диагностируется менее чем в 5% случаев рака кожи, однако она характеризуется самой высокой смертностью (по данным Американского общества рака). Немеланомная группа включает в себя плоскоклеточный рак (squamous cell carcinoma – SCC) и базальноклеточную карциному (basal cell carcinoma – BCC), которые являются наиболее распространенными видами рака кожи. Классификация злокачественных опухолей кожи, как уже отмечалось, основана на происхождении клеток: BCC и SCC развиваются из эпидермиса (базальный и плоскоклеточный слои соответственно), в то время как меланома – из эпидермальных меланоцитов (Egan, 2009). В последние годы распространенность меланомы и смертность вследствие этой болезни резко возросли, особенно в развитых странах (Bataille, de Vries, 2008). Риск развития рака кожи напрямую зависит от уровня UV-излучения и цвета кожи (Nagaalan et al., 2010). Так, у представителей европеоидной расы приблизительно 35-45% выявленных новообразований являются раком кожи, в то время как в других этнических группах его доля значительно ниже: у латиноамериканцев – 4-5%, в монголоидной популяции – 2-4%, негроидной – 1-2% (Bradford, 2009). Заболеваемость меланомой также связана с широтой проживания: чем ближе к экватору, тем выше риск (Berwick et al., 2005). Существуют многочисленные эпидемиологические исследования, которые описывают влияние UV-излучения на рак кожи (Linos et al., 2009). Кроме того, было подсчитано, что UV-излучение является причиной около 65% случаев меланомы и 90% всех случаев немеланомного рака кожи (Armstrong, Kricke, 1993). При этом в развитии меланомы фактор UV является не столь однозначным, как в возникновении немеланомного рака. BCC и SCC возникают исключительно на участках кожи, подвергаемых инсоляции, в то время как меланома может развиваться на областях тела (ладони, подмышки, подошвы), очень ограниченно контактирующих с UV-излучением (Egan, 2009), а также во внутренних органах, таких как пищевод, трахея, бронхиальное дерево, шейка матки, ЦНС и др. (Cummins et al., 2006; Brozyna et al., 2007).

Меланома

До настоящего времени наиболее эффективным средством лечения меланомы является хирургическое удаление пораженных участков (Garbe et al., 2010). Таким образом, раннее выявление меланомы у пациента повышает шансы на успешное выздоровление. Значительная смертность обусловлена неэффективностью стандартных методов лечения на стадии метастазирования (Dummer et al., 2008). Заметным шагом вперед в лечении этого вида рака стало внедрение новых методов терапии, в частности использования ингибиторов рецептора тирозиназы KIT (Carvajal et al., 2011), BRAF-ингибиторов, а также блокаторов патогенетического MAPK-пути (Aris, Barrio, 2015). Тем не менее поиск новых методов лечения не прекращается. Исследования, проведенные в 1970-х гг., показали, что витамин D может стимулировать активность тирозиназы — основного фермента, участвующего в синтезе меланина в культивированных клетках меланомы (Oikawa, Nakayasu, 1974). Результаты данного исследования были подтверждены обнаружением VDR в первичной ткани меланомы (Colston et al., 1981). Обладая антипролиферативными свойствами витамин D и его аналоги являются потенциальными препаратами для лечения меланомы. Было показано, что метаболиты витамина D тормозят пролиферацию и дифференцировку клеток меланомы, экспрессирующих VDR (Szyzka et al., 2012; Slominski et al., 2014; Burns et al., 2015). Доказано, что нетрансформированные меланоциты и кератиноциты защищены 1,25(OH)₂D₃ и его аналогами (Slominski et al., 2012). Существуют также данные в пользу того, что 1α,25(OH)₂D₃ способствует выживанию клеток, ингибирует инвазию опухоли и ангиогенез (Osborne, Hutchinson, 2002). В эксперименте в кератиноцитах после обработки 1,25(OH)₂D₃ и воздействия UV-излучения отмечали увеличение выживаемости и снижение количества повреждений ДНК (Gupta et al., 2007). Подобный защитный эффект наблюдался и в клетках меланомы. Кроме того, было показано, что VDR принимает участие в активации механизма репарации ДНК. Таким образом, витамин D является физиологически важным фактором предотвращения UV-индуцированного канцерогенеза (Reichrath, Rass, 2014). Неудивительно, что результаты ряда недавних исследований указывают на то, что развитие меланомы может быть связано с дефицитом витамина D или дефектами сигнального пути активации витамина, преимущественно за счет снижения количества чувствительных рецепторов (Reichrath, Nurnberg, 2009; Pinczewski, Slominski, 2010; Newton-Bishop et al., 2011). Было показано, что экспрессия VDR и полиморфизм могут служить важными прогностическими маркерами в лечении меланомы витамином D и его аналогами (Szyzka et al., 2012). При этом сниженный уровень или отсутствие VDR могут быть связаны с прогрессированием меланомы (и наоборот, меланогенез может подавлять экспрессию рецептора), что приводит к ухудшению выживаемости пациентов с меланомой (Brozyna et al., 2011). Одновременно с этим было показано, что снижение уровня фермента, участвующего в синтезе активной формы витамина D (CYP27B1), коррелирует с фенотипом меланомы, но не оказывает влияния на выживаемость пациентов (Brozyna et al., 2013). Недавние исследования убедительно показали, что витамин D и его аналоги могут быть эффективны в лечении меланомы (Wasiewicz et al., 2015), особенно

хорошие результаты получены при использовании кальциемических аналогов витамина, таких как 20-OH D₃ (Slominski et al., 2012) или его производных с прегненолонподобными боковыми цепями (21-hydroxypregnacalciferol) (Zmijewski et al., 2009; Zmijewski et al., 2011; Slominski et al., 2012; Tang et al., 2013; Slominski et al., 2015).

Немеланомный рак кожи

В ряде исследований изучалась роль витамина D в развитии BCC и SCC. Как и кератиноциты, BCC-клетки экспрессируют VDR (Kamradt et al., 2003; Mitschele et al., 2004). Было показано, что витамин D подавляет ключевой путь развития BCC — сигнальный (Bijlsma et al., 2006; Tang et al., 2007). Установлено, что VDR мышей со сниженной экспрессией после воздействия канцерогенов были более склонны к развитию BCC, чем животных с нормальной экспрессией (Zinser et al., 2005). Другие исследования на мышах показали, что местное применение витамина D₃ снижает пролиферацию клеток BCC и ингибирует сигнальный путь (Tang et al., 2007); 1α,25(OH)₂D₃ также угнетает рост SCC (Hershberger et al., 1999). Аналогичные исследования на животных показали, что мыши, лишенные VDR и подвергающиеся продолжительному воздействию высоких доз UVB, предрасположены к образованию SCC (Ellison et al., 2008). Как и в случае с BCC, местное использование 1,25(OH)₂D₃ ингибирует образование химически индуцированной SCC (Hershberger et al., 1999). Более того, новые аналоги витамина D₃ (20(OH)D₃; 20,22(OH)D₃ и 20,23(OH)D₃) демонстрируют антипролиферативные и противоопухолевые свойства (Zbytek et al., 2008; Janjetovic et al., 2009; Janjetovic et al., 2010; Slominski, Zmijewski et al., 2014). Хотя исследования на животных и показали, что витамин D может предотвратить развитие BCC и SCC, необходимы дополнительные исследования с участием людей для оценки эффективности местного или системного использования витамина D₃ в химиопрофилактике и терапии немеланомного рака кожи.

Псориаз

Псориаз — хроническое воспалительное заболевание кожи, которому подвержены приблизительно 2% населения (Burfield, Burden, 2013). Заболевание характеризуется наличием четко очерченных красных бляшек, покрытых чешуйками, симметрично расположенных преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей с переходом на кожу головы (Slominski, Zbytek et al., 2013; Nedoszytko et al., 2014; Stawczyk-Macieja et al., 2015). Следует подчеркнуть, однако, что псориаз поражает не только кожу, но и другие органы (псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, депрессия, метаболический синдром; Burfield, Burden, 2013). Терапией первой линии при псориазе является местное лечение кортикостероидами и аналогами витамина D (Hsu et al., 2012; Slominski, Kim et al., 2013). Эффективность терапии основана на том, что кератиноциты и лимфоциты в очаге инфильтрации экспрессируют на своей поверхности рецептор витамина D (Provvedini et al., 1983; Burfield, Burden, 2013). Примечательно, что впервые эффективность терапии псориаза витамином D была обнаружена случайно, когда во время курсового лечения остеополюза 1α-гидроксивитамин D₃ у пациента с псориазом имело место явное улучшение состояния кожи (Morimoto, Kumahara, 1985). В течение последующих

лет пероральное или местное применение 1,25(OH)₂D₃, а также местное лечение 1,24(OH)₂D₃ продемонстрировало значительное улучшение состояния кожи у 70-80% больных псориазом. Более того, полное исчезновение признаков заболевания отмечалось у 20-25% пациентов (Nagpal et al., 2001). В настоящее время при псориазе широко практикуется применение современного аналога витамина D — кальцитриола (Karthaus et al., 2014). При этом следует подчеркнуть, что успех терапии зависит от степени тяжести заболевания. В тяжелых случаях широко применяется светолечение. Наиболее изученным на сегодня является метод сочетания псоралена с UVA (ПУВА-терапия). Несмотря на значительные успехи ПУВА-терапии, было доказано, что этот метод повышает риск развития рака кожи. Поэтому в последние годы в фототерапии все чаще используется узкополосное UVB-излучение, являющееся не только безопасным, но и эффективным методом (Burfield, Burden, 2013). Важно отметить, что основой успешной фототерапии псориаза является все тот же витамин D, выработка которого стимулируется под воздействием UV-излучения. Хотя патогенез псориаза до конца не изучен, развитие псориатических бляшек опосредовано хелперными Т-лимфоцитами (Th1) и гиперпролиферирующими кератиноцитами. Таким образом, обладая иммуносупрессивным и антипролиферативным эффектами, витамин D-подобные соединения, такие как кальцитриол, вполне ожидаемо демонстрируют хороший результат терапии. Среди прочего применение 1,25(OH)₂D₃ индуцирует синтез инволюкрина и трансглутаминазы и, следовательно, стимулирует процессы ороговения (Pillai, Bikle, 1991). Кроме того, лиганды VDR ингибируют экспрессию провоспалительных цитокинов, продуцируемых Т-лимфоцитами, таких как интерлейкин (ИЛ) 2, интерферон γ, ИЛ-6 и ИЛ-8 (Manolagas, 1985). Также доказано, что 1α,25(OH)₂D₃ усиливает экспрессию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (Kang, 1998) и соответствующего рецептора на кератиноцитах (Michel, 1997). По-видимому, антигенпрезентирующие и дендритные клетки кожи также частично или полностью находятся под модулирующим действием 1,25(OH)₂D₃ и его аналогов. Следовательно, биологическая активность аналогов витамина D₃ приводит к подавлению Т-клеточного иммунного ответа (Penna, Adorini, 2000).

Атопический дерматит

Данное заболевание принято связывать с аллергической патологией. С 1960 г. заболеваемость атопическим дерматитом (АД) увеличилась в 3 раза, что делает его важнейшей проблемой современности (Mesquita K. de et al., 2013). В США АД регистрируется у 20% детей и у 3% взрослых (Amestegani et al., 2012). Хотя этиопатогенез АД не до конца изучен, заболевание связывают с генетической предрасположенностью, вызывающей структурные аномалии в эпидермисе, а также дефекты иммунной системы, проявляющейся при взаимодействии с неблагоприятными факторами окружающей среды (Nedoszytko et al., 2014). Важным моментом в патогенезе АД является колонизация пораженных участков кожи различными микроорганизмами, среди которых особое значение имеет золотистый стафилококк. Было показано, что дефицит витамина D является мощным фактором риска развития устойчивых

к метициллину стафилококковых инфекций (Matheson et al., 2010). Витамин D также участвует в регуляции кожного производства антимикробных пептидов (AMP) в кератиноцитах (Searing, Leung, 2010), которые представляют собой важнейший компонент врожденного иммунитета (Gschwandtner et al., 2014). В исследованиях была обнаружена обратная зависимость между тяжестью течения АД и уровнем витамина D (Peroni et al., 2011). VDR считается мощным регулятором провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 или ФНО, он также способен ингибировать дендритные клетки. Именно поэтому полиморфизм гена VDR может приводить не только к пониженной реактивности к витамину D, но и к развитию воспалительных процессов (Heine et al., 2013). Как было указано ранее, витамин D способен улучшать эпидермальный барьер путем модуляции синтеза филаггрина и инволюкрина. Таким образом, использование витамина D у больных АД оправдано не только противовоспалительными эффектами, но и антимикробным влиянием (Mutgi, Koo, 2013).

Витилиго

Витилиго — аутоиммунное расстройство со сложным патогенезом. Витилиго ассоциируется с системными аутоиммунными состояниями, такими как гипотиреоз (Niepomnyszcz, Amad, 2001), сахарный диабет 1 типа, злокачественная анемия, ревматоидный артрит и системная красная волчанка (Sehgal et al., 1976; Montes et al., 2003; Adorini, Penna, 2008). Связь между дефицитом витамина D и аутоиммунными заболеваниями отмечена многими исследователями (Saleh et al., 2013). Недавно было также показано, что концентрация 25-OH D₃ в сыворотке у пациентов с витилиго значительно ниже, чем у здоровых лиц. Более того, у 70,5% пациентов с витилиго регистрируется дефицит витамина D (Aksu Cerman et al., 2014). Таким образом, помимо общепринятого местного лечения кортикостероидами, в большинстве случаев АД эффективными оказываются ПУВА-терапия и лечение кальцитриолом (Ameen et al., 2001). Кроме того, мониторинг уровней сывороточного 25-OH D₃ у пациентов с витилиго можно рассматривать как инструмент скрининга на аутоиммунность. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования эффективности витамина D в лечении витилиго.

Выводы

Таким образом, кожа человека является природным источником витамина D, за счет которого осуществляется сложное регулирование физиологических процессов в организме. Снижение содержания витамина D и его аналогов в организме является маркером множества кожных и системных заболеваний. Именно поэтому в настоящее время указанные вещества используются или тестируются в качестве полифункциональных дерматологических препаратов. Кроме того, новые аналоги витамина D также способны влиять на уровень кальция, что делает их перспективными кандидатами не только для местного лечения, но и для системного применения в профилактике и лечении патологии кожи и системных заболеваний человека.

Piotrowska A., Wierzbicka J., Zmijewski M.A. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochim Pol.* 2016; 63 (1): 1104.

Перевела с англ. **Александра Меркулова**

Фузідерм

крем/мазь/гель



Видаляючи зайве

СЛІДКО
ЕРИТРА
УГРЕВ
ПІОДЕРМ
БОЛЕЗНЬ



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Фузідерм®.

Склад: 1 г гелю містить 20 мг фузидієвої кислоти, 1 г крему містить 20 мг фузидієвої кислоти, 1 г мазі містить 20 мг натрію фузидату. Фармакотерапевтична група. Антибіотики та хіміотерапевтичні препарати для застосування в дерматології. Код АТС D06A X01. Показання. Фузідерм призначають в якості монотерапії або в комбінації з системною терапією, для лікування первинних або вторинних інфекцій шкіри та м'яких тканин, що викликані чутливими штамми мікроорганізмів, в тому числі: вугрові висипання, сикоз шкіри бороди, еритразма, інфіковані рани та опіки, імпетиго, фолікуліт, пароніхії, інфікований контактний дерматит, інфікований екземоподібний дерматит та інші. Протипоказання. Гіперчутливість до фузидієвої кислоти та інших компонентів препарату, інфекції шкіри та м'яких тканин у дітей до 1 місяця. Спосіб застосування та дози. Препарат необхідно наносити дорослим та дітям старше 1 місяця тонким шаром на уражені ділянки шкіри 2 – 3 рази на добу протягом 7 діб. Лікування вугрів необхідно проводити протягом 14 днів. Можна застосовувати Фузідерм® під пов'язку – у даному випадку Фузідерм® можна застосовувати рідше (1 – 2 рази на добу). Побічні реакції. Фузідерм® дуже добре переноситься хворими. Зрідка можуть спостерігатися реакції підвищеної чутливості у вигляді почервоніння та свербіжу шкіри.

Р.п.: №UA/3093/01/01, UA/3093/02/01, UA/3093/03/01.



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.

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

Современные возможности терапии бактериальных инфекций кожи

Кожа – самый большой специализированный орган (площадь кожных покровов у взрослого человека составляет 1,6 м²), а также первый и основной физиологический барьер, обеспечивающий защиту организма от повреждающих факторов внешней среды, в первую очередь от чужеродных антигенов, различных микроорганизмов, вирусов, ксенобиотиков. Помимо этого, кожа обладает регуляторными свойствами, направленными на поддержание гомеостаза организма в целом.

Защитные и регуляторные функции кожных покровов обеспечиваются анатомическими особенностями строения эпидермиса (ригидность рогового слоя), кислым уровнем pH (5,0-5,5), наличием специфических и неспецифических факторов иммунологической защиты. Важнейшим из этих факторов является постоянство микробиоценоза кожи, который представляет собой уникальную открытую экосистему со сложной регуляцией, устойчивую к внешним воздействиям. В условиях кислой среды резидентная микрофлора кожных покровов состоит преимущественно из *Staphylococcus epidermidis*, микрококков, аэробных и анаэробных дифтероидов, пропионобактерий; в норме на 1 см² кожи определяется 10³-10⁴ микроорганизма. Гемолитические и негемолитические стрептококки, *Staphylococcus aureus* играют роль транзитной микрофлоры, которая активизируется при угнетении резидентных микроорганизмов и является одним из этиологических факторов инфекционных заболеваний кожи.

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ), инфекционные дерматозы продолжают занимать лидирующие места среди патологий в ежедневной клинической практике не только дерматологов, но и врачей других специальностей, являясь междисциплинарной проблемой. В структуре инфекционных заболеваний данная патология занимает до 30%, а в детской дерматологической практике составляет около 50% всех обращений.

Основным источником инфекции могут быть как сапрофиты микробиоценоза кожи (эпидермальные стафилококки, дифтероиды, микрококки, пропионобактерии), так и транзитные патогенные микроорганизмы (золотистые стафилококки, гемолитические и негемолитические стрептококки). При этом чаще всего возбудителем является *Staphylococcus aureus*, несколько реже – *Streptococcus pyogenes*. Кроме того, установлено, что в развитии инфекционных поражений кожи могут принимать участие *Corynebacteria* spp., *Streptococcus* spp., *Clostridia* spp., *Enterobacteriaceae*. Однако в подавляющем большинстве случаев причиной гнойно-воспалительных заболеваний кожи служит смешанная микрофлора. Так, основными возбудителями микробной экземы (в структуре дерматологической заболеваемости ее доля может достигать 27%) являются *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, различные серовары гемолитического стрептококка группы В.

Среди факторов патогенеза, способствующих развитию инфекционных дерматозов, выделяют местные и системные. К местным относят нарушения целостности кожных покровов, истончение рогового слоя эпидермиса, изменение значений pH; к системным – снижение общей резистентности организма вследствие различных заболеваний, возрастных особенностей, генетической предрасположенности. Помимо этого большое значение в патогенезе заболевания имеют вирулентность микроорганизмов и степень бактериальной обсемененности кожных покровов.

Клинические формы инфекционных дерматозов отличаются многообразием. Их проявление и течение зависят от вида этиологического фактора, анатомической локализации, вовлечения придатков кожи, глубины и площади поражения, длительности инфекционного процесса. Дебют заболевания, как правило, острый, но при определенных условиях может перейти в хроническую или рецидивирующую стадию. Общим характерным признаком является наличие локального гнойного воспаления кожи (пиодермии), при тяжелом течении оно может сопровождаться развитием системной реакции организма. В клинической практике принята классификация, в основе которой лежат этиология возбудителя и глубина поражения кожи. Выделяют стафило- и стрептодермии, а также смешанные формы (стрептостафилодермии); по глубине поражения кожи и мягких тканей – поверхностные и глубокие. Кроме того, по механизму возникновения различают первичные и вторичные пиодермии. Первичные возникают на неповрежденных кожных покровах, возбудителями инфекционного процесса, как правило, являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*. В этой группе инфекционных дерматозов наиболее часто встречаются такие клинические формы, как импетиго, фолликулит, целлюлит и фурункулез.

Импетиго – высококонтагиозное заболевание, характеризующееся наличием пузырей, наполненных экссудатом, при разрыве которых образуются глубокие эрозии.

По данным литературы, первичным возбудителем импетиго в экономически благополучных странах чаще всего является *Staphylococcus aureus*, а в странах с низким уровнем жизни – *Streptococcus pyogenes*.

Фолликулит проявляется гнойным воспалением верхних отделов волосяного фолликула с формированием пустулы. При поверхностном фолликулите после вскрытия пустулы образуются эрозия и корка, которые не оставляют рубцов; глубокий фолликулит может привести к развитию фурункулеза или абсцедироваться, вследствие чего остаются рубцы.

Целлюлит – глубокое воспаление кожи и подкожной клетчатки, его характерными признаками являются эритема и отек тканей. Основным возбудителем – *Streptococcus pyogenes*, который часто определяется в ассоциации с золотистым стафилококком. В большинстве случаев целлюлит возникает на нижних конечностях, хотя встречается и другая локализация патологического процесса.

Появлению целлюлита могут предшествовать травмы, изъязвления кожи, микоз стоп или дерматит, а также отек любой этиологии. В сосудистой хирургии венэктомии по поводу варикозной болезни часто осложняются наличием целлюлита. Заболевание начинается остро, с появления эритемы разных размеров, сопровождающейся плотным отеком без четких границ; при этом пораженная поверхность напоминает апельсиновую корку. Далее на коже появляются округлые бляшки с развитием пузырей или фликтен. На непораженной коже острое проявление целлюлита называют рожистым воспалением. При этом в патологический процесс вовлекается лимфатическая система, а воспалительный очаг имеет более четкие границы и меньшую глубину поражения.

Для вторичных инфекций кожи т. н. входными воротами служат ожоги, хирургические раны, микротравмы от расчесов при зудящих дерматозах и другие нарушения целостности кожных покровов. Кроме того, вторичные инфекционные дерматозы развиваются на фоне уже существующих заболеваний и угнетения иммунологической резистентности организма. Так, установлено, что у больных атопическим дерматитом, осложненным пиодермией, преобладание *Staphylococcus aureus* на пораженных участках кожи определяется в 90% случаев. При экземе как полиэтиологическом заболевании на пораженных участках кожи развивается суперинфекция, основной возбудитель которой – золотистый стафилококк. При этом *Staphylococcus aureus* не только является этиологическим фактором микробной экземы, но и ухудшает течение уже существующего патологического процесса, способствуя возникновению рецидивов заболевания.

Диагностика пиодермий в большинстве случаев не вызывает затруднений, так как воспалительные изменения кожи легко визуализируются. Более сложной задачей может стать определение глубины поражения мягких тканей при распространении инфекционного процесса на подкожную жировую клетчатку, фасции и мышцы. Диагноз пиодермии устанавливается на основании клинических данных и лабораторного обследования.

Выбор метода лечения бактериальных инфекций кожи (БИК) определяется локализацией и распространенностью патологического процесса. Этиотропная терапия состоит в назначении антибактериальных препаратов для системного и местного применения. На сегодняшний день изменение иммунологической реактивности организма и повышение вирулентности давно известных возбудителей пиодермий ведут к росту числа больных хроническими инфекционными дерматозами с патоморфозом клинической симптоматики; значительный удельный вес стали занимать вторичные ИКМТ, устойчивые к проводимой антибактериальной терапии. Помимо этого у конкретного пациента применение системных антибактериальных препаратов часто ограничено вследствие особенностей течения основной патологии, наличия противопоказаний и возможности развития побочных действий. Так, при аллергических заболеваниях, осложненных вторичными пиодермиями (инфицированный АД, микробная экзема), системная антибиотикотерапия часто вызывает стойкие нарушения микробиоценоза пищеварительного тракта и дополнительную аллергизацию, которые ухудшают течение основного заболевания.

В связи с этим особое внимание в решении проблемы направлено на возможности местного применения антибактериальных средств. К препаратам для местной терапии БИК предъявляется ряд требований: хорошая переносимость

наряду с клинической эффективностью; удобство применения при первичных и вторичных пиодермиях; отсутствие системного действия и перекрестной резистентности с другими антибактериальными средствами. Другими факторами, влияющими на выбор местной терапии, становятся возможность непосредственного максимального воздействия на пораженные участки кожи, минимизация побочных эффектов, динамичность лечения, потенциально высокий комплаенс. В настоящее время доказано, что антибактериальные средства для местного применения в некоторых случаях эффективнее пероральных антибиотиков; более высокая концентрация действующего вещества непосредственно в очаге инфекции способствует интенсивной эрадикации патогенных микроорганизмов.

Одним из современных средств для местной терапии БИК является фузидиевая кислота – продукт роста грибов *Fusidium coccineum*. Фузидиевая кислота относится к группе фузидинов – антимикробных соединений, механизм действия которых связан с нарушением синтеза белка в бактериальных клетках на уровне рибосом. Фузидиевая кислота проявляет бактериостатическое действие, а в высоких дозах обладает бактерицидным эффектом, превышая МПК в 8-32 раза. Резистентность микроорганизмов к фузидиевой кислоте развивается достаточно редко, медленно и не имеет клинического значения даже при длительном применении. Так, у золотистого стафилококка, устойчивого к другим антибактериальным средствам, она составляет от 0,8 до 3,1%. Фузидиевая кислота обладает широким спектром антимикробного действия; препарат активен в отношении *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *Str. pyogenes*, *Propionibacterium acnes*, *Cornebacterium* spp., *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Nocardia asteroides*, *Streptomyces somaliensis*, *Bordetella pertussis*, *Bacteroides* spp. и др.

Фузидиевая кислота обладает уникальными фармакокинетическими свойствами; степень пенетрации через интактную кожу достаточно высока и составляет 0,54% от нанесенного количества препарата, при этом значительно возрастает при нанесении на поврежденную кожу, достигая глубоких слоев дермы уже через 30 мин после аппликации. Причем концентрация для *S. aureus* превышает МПК в 18 раз. Данное свойство препарата является несомненным преимуществом при выборе метода терапии вторичных инфекционных дерматозов.

Для лечения первичных и вторичных БИК в дерматологической практике широко применяется препарат Фузидерм («Мегаком»), который в качестве основного действующего вещества содержит фузидиевую кислоту. Фузидерм выпускается в 3 лекарственных формах: в виде крема, геля, мази.

Как известно, грамотный выбор лекарственной формы для наружного применения определяет эффективность терапии. Мазь Фузидерм содержит минеральное масло и вазелин, задерживающих испарение влаги с поверхности кожи, что позволяет достигать более глубокого проникновения и длительного антибактериального действия фузидиевой кислоты. Применение мази Фузидерм показано при БИК на фоне хронического воспаления кожи с инфильтрацией, застойной гиперемией, лихенификацией, шелушениями. Глубокая пенетрация фузидиевой кислоты через интактную кожу с успехом используется в терапии угревой болезни; при данной патологии воспалительный процесс развивается в салльных железах и захватывает окружающие слои дермы. При этом у пациентов уже на 5-6-й день терапии Фузидермом (мазь, крем) отмечается позитивная динамика в виде уплощения папул, разрешения части пустул, уменьшения гиперемии.

Повышенная резорбтивная функция кожи, рыхлость рогового слоя и большое количество сосудов дермы в состоянии физиологической дилатации у детей раннего возраста требуют особенно тщательного выбора средства для местной терапии БИК. Вспомогательные фармацевтические компоненты крема и геля Фузидерм позволяют наносить препарат в фазе острого воспаления на умеренно мокнущую кожу и открытые участки тела. Данные лекарственные формы имеют меньшую (по сравнению с мазью) глубину проникновения, быстро и хорошо впитываются, не оставляют следов на коже и одежде. Такие свойства крема и геля Фузидерм дополнительно обеспечивают высокий комплаенс и удобство применения в детской дерматологической практике.

Фузидерм можно использовать как для монотерапии, так и в комбинации с системными антибактериальными средствами. Фузидерм (мазь, крем, гель) не оказывает сенсибилизирующего и местнораздражающего воздействия, имеет хорошую переносимость, высокую антимикробную активность, поэтому рекомендован как препарат выбора для современной эффективной наружной терапии первичных и вторичных БИК в терапевтической и педиатрической практике.

Подготовила **Наталья Позднякова**



Обзор эффективности поддерживающей антипсориазической терапии

Псориаз как хроническое заболевание часто требует длительного и упорного лечения. Дискуссионным является вопрос выбора лечебной тактики в период обострения, терапия же пациентов в стадии ремиссии представляется еще более сложной задачей без однозначного решения. При этом поддерживающая терапия имеет колоссальное значение в приостановлении прогрессирования заболевания. Данный обзор посвящен эффективности подобной тактики у пациентов, достигших значительного улучшения состояния после проведения индукционной терапии в периоде обострения. Обзор сделан на основе изучения проспективных исследований, в ходе которых оценивалась эффективность системной терапии псориаза, осуществляемой в соответствии с современными рекомендательными европейскими директивами (European psoriasis guidelines, 2009), у пациентов, достигших определенного критерия ответной реакции на лечение после индукционной терапии в течение ≥ 6 месяцев.

Лечение псориаза зачастую отличается низкой предсказуемостью результатов. Многие исследователи отмечают необходимость проведения не только периодической курсовой терапии, но и поддерживающего лечения после достижения ремиссии. Такой подход позволяет приостановить прогрессирование болезни, а также удлинить сроки между курсами индукционной терапии. Важно отметить, что у некоторых пациентов на фоне лечения достаточно сложно добиться ремиссии, другие, наоборот, стремительно реагируют на индукционное лечение, однако период ослабления симптомов у них короткий и нестабильный.

Сегодня большинство опубликованных рекомендаций и обзоров либо сосредоточены на эффективности и безопасности индукционной терапии псориаза, либо рассматривают долгосрочные данные независимо от ответа на такое лечение (Nast A. et al., 2011; Pathirana D. et al., 2009; Schmitt J. et al., 2014; Lucka T.C. et al., 2012). В данном обзоре в фокусе внимания оказалась эффективность поддерживающего лечения после достижения пациентами ремиссии, критериями оценки которой стал традиционный суммарный индекс площади псориазического поражения и степени тяжести PASI (Psoriasis Area and Severity Index) (Mrowietz U. et al., 2011).

Методы исследования. Обзор проведен в полном соответствии с европейскими рекомендациями PRISMA, определяющими на сегодняшний день алгоритм проведения метаанализов и систематических обзоров (Moher D. et al., 2009). В исследование были включены данные взрослых пациентов с умеренной и тяжелой формой псориаза, достигших показателей ремиссии заболевания за 6 мес индукционной терапии. Оценивалась эффективность системной терапии в поддерживающем периоде с применением препаратов, включенных в рекомендации European psoriasis guidelines (2009): ацитретин, циклоспорин, фумараты, метотрексат, адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, устекинумаб (последний не упоминается в указанных рекомендациях). Все включенные в обзор исследования были плацебо-контролируемыми либо медикамент-исключающими. Главным критерием оценки состояния пациентов стал индекс PASI после индукционного лечения, во вторую очередь оценивались данные о качестве жизни, динамика индекса PASI и частота рецидивирования заболевания. Участниками исследования оказались пациенты с минимальным уровнем PASI 75 или минимальной оценкой «почти чисто» по шкале PGA (Physician's Global Assessment) после

6-месячного курса индукционной терапии.

Поиск литературы осуществлялся в системах MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library и Medline. Выбор исследований, извлечение и оценка данных из них были выполнены независимо друг от друга двумя рецензентами, разногласия решались путем обсуждения. В процессе анализа использовался Кокрановский инструмент смещения результатов с целью систематизации данных и исключения неточностей, возникающих при оценке результатов нерандомизированных исследований. Также были рассчитаны коэффициенты риска (RRS) для дихотомических данных и средние различия для непрерывных данных с доверительным интервалом 95%. Учитывалась степень влияния отдельных исследований, объединенных в метаанализ с использованием модели случайных эффектов. Расхождения между ними были определены количественно с использованием статистики I^2 . В случае существенной неоднородности включенных в обзор исследований результаты не объединяли, а представляли в индивидуальном порядке. В дополнение к оценке риска смещения в индивидуальных исследованиях общее качество достоверности результатов оценивали с использованием шкалы GRADE (Atkins D. et al., 2004), которая принимает во внимание риск смещения, несоответствие, косвенность, неточность и вероятность систематической ошибки. Неконтролируемые данные поданы исключительно в виде описательного текста.

Результаты. В общей сложности оценены 1462 публикации, проверены на предмет включения — 145 полных текстов исследований. И наконец — в данный обзор были включены 19 исследований, посвященных эффективности циклоспорина, адалимумаба, этанерцепта или инфликсимаба. Исследования, удовлетворяющие критериям включения и анализирующие эффективность поддержания ремиссии при использовании ацитретина, метотрексата и устекинумаба, обнаружены не были.

Циклоспорин

Циклоспорин vs плацебо. Три крупных исследования предоставили информацию об эффективности приема циклоспорина во время ремиссии по сравнению с плацебо после успешного индукционного лечения циклоспорином. Colombo et al. (2010) сообщили о более высоком PASI в ответ на терапию циклоспорином в дозе 5 мг/кг 2 р/нед по сравнению с плацебо после 24 нед поддерживающей терапии (67 vs 53%).

Тем не менее эти результаты не являются статистически значимыми. Ellis и соавт. (1995) оценивали вероятность рецидива, определяемого как снижение показателя PGA на 2 пункта и более, у пациентов, получавших поддерживающую терапию циклоспорином в дозах 1,5 и 3 мг/кг/сут по сравнению с плацебо в течение ≤ 4 мес после успешной индукционной терапии циклоспорином в дозе 3-7,5 мг/кг/сут. Частота рецидивов во время лечения циклоспорином в дозе 3 мг/кг составила 40% и была ниже, чем в группе плацебо (95%; $p < 0,05$). При этом достоверных отличий между приемом циклоспорина в дозе 1,5 мг/кг и плацебо обнаружено не было, что указывает на отсутствие доказательств эффективности поддерживающего лечения низкими дозами циклоспорина. В исследовании Thaci и соавт. (2002) оценивалась динамика индекса PASI в течение 12 нед после достижения ремиссии у пациентов, принимавших в индукционном периоде циклоспорин в наименьшей эффективной дозе, по сравнению с плацебо. Снижение индекса PASI 50 на фоне приема этих препаратов составило 41 и 57%, соответственно, что говорит лишь о небольшом и статистически незначимом эффекте терапии циклоспорином.

Циклоспорин при различных дозовых режимах. Достоверно было показано, что риск рецидива в 2 раза выше среди пациентов, получавших препарат в дозе 1,5 мг/кг/сут (78%), чем в группе больных, получавших 3 мг/кг/сут (40%) (Ellis C.N. et al., 1995). 3 крупных исследования предоставили сравнительный анализ эффективности непрерывного (ежедневного) и прерывистого (2-5 дней в нед) поддерживающего лечения циклоспорином в течение 12 нед (дозировка во время индукции: 4-5 мг/кг/сут). Никаких достоверных различий относительно успешного поддержания ремиссии при использовании непрерывной и прерывистой схем обнаружено не было (Fernandes I.C. et al., 2013; Hashimoto R. et al., 1998; Miyasaka K., Itoh M., 2000). Dubertret et al. (1989) сравнивали эффективность двух схем лечения: 1) старт с низких доз (2,5 мг/кг/сут) с последующей титрацией и повышением суточной дозировки препарата и 2) старт с высоких доз (5 мг/кг/сут) с постепенным снижением. Были получены несколько более оптимистичные результаты во 2-й группе, однако динамика снижения индекса PASI была далека от желаемой (17 vs 40% соответственно), при этом достоверных межгрупповых различий в эффективности использованных схем зафиксировано не было. Laburte et al. (1994) также применяли подобную схему лечения. 1-я группа пациентов, позитивно отреагировавшая

на 3-месячный курс индукционной терапии низкой дозой циклоспорина (2,5 мг/кг), продолжила лечение препаратом в той же дозе на протяжении 9 мес; 2-я группа больных, получавшая в период курсового лечения циклоспорин в дозе 5 мг/кг, была переведена на поддерживающую терапию с постепенным снижением дозы до 2,5 мг/кг в течение 3 мес с последующим приемом 2,5 мг/кг еще на протяжении 6 мес. Результаты лечения пациентов 2-й группы оказались достоверно лучше по сравнению с аналогичными показателями в 1-й группе (значения модифицированной шкалы PASI: 6,3 vs 5,9 балла соответственно; $p > 0,05$). Mrowietz и соавт. (1995) применяли методику поддерживающей терапии псориаза циклоспорином в минимально эффективной дозе, установленной для каждого пациента индивидуально в ходе индукционного периода лечения, на протяжении 12 мес после достижения ремиссии. В итоге достоверные отличия между результатами, оцененными по шкале PASI, в группах пациентов, получавших 1,25; 2,5 или 5 мг/кг/сут, не были обнаружены. Nakayama и соавт. (1996) исследовали эффективность низких доз циклоспорина (постепенное снижение от 3-5 мг/кг/сут в конце индукционного лечения до достижения 0,5-1 мг/кг/сут в конце поддерживающего периода) в сравнении с применением топической терапии кортикостероидами (умеренными и сильными). У всех пациентов в результате индукционной терапии был достигнут уровень индекса PASI 80. В ходе поддерживающего периода лечения снижение индекса до уровня PASI 50 наблюдалось у 13% пациентов 1-й группы и у 47% — 2-й. Следовательно, терапия низкими дозами циклоспорина значительно эффективнее топической терапии кортикостероидами в поддерживающем периоде лечения псориаза.

Адалимумаб

Удалось обнаружить данные лишь одного небольшого нерандомизированного исследования, посвященного изучению эффективности адалимумаба в поддерживающей терапии псориаза (Taniguchi T. et al., 2013). После успешного (индекс PASI 75) индукционной терапии адалимумабом в дозе 80 мг/нед пациентов разделили на 2 группы для последующего однократного приема 40 мг адалимумаба каждые 2 нед или каждый месяц. Впоследствии оказалось, что эффективность лечения в 1-й и 2-й группах не отличалась ни на 12-й, ни на 24-й, ни на 36-й нед исследования. В конце поддерживающей фазы все пациенты сохранили уровень индекса PASI 75, достигнутые в ходе индукционной терапии. Однако стоит отметить, что ограниченность данного исследования не позволяет говорить о высоком уровне доказательности.

Этанерцепт

Уровни индекса PASI 75 среди пациентов, достигших ремиссии за 12 нед терапии этанерцептом в дозе 50 мг 2 р/нед, сохранялись в 77% случаев после 12 нед поддерживающей терапии препаратом в дозе 25 мг 2 р/нед (Papp K.A. et al., 2005) и в 73% случаев после 38 нед лечения в дозе 50 мг/нед (Langley R.G. et al., 2014). Lee et al. (2010) в индукционном

періоді застосовували етанерцепт в дозі 50 мг/нед в поєднанні з прийомом циклоспорину по 200 мг/сут. Після досягнення PASI 75 всі пацієнти, отримувачі в підтримуючому періоді етанерцепт в дозі 25 мг кожні 2 нед і циклоспорин в дозі 100 мг/сут, зберігали вихідний рівень індексу ефективності на всьому протязі терапії. Однак із-за невеликої кількості учасників і відсутності контрольних груп ці дані пов'язані з етанерцептом з дуже високою долею неопределенності.

Інфліксимаб

Ефективність підтримуючої терапії інфліксимабом була досліджена в 2 великих дослідженнях RESTORE (Reich K. et al., 2011, 2013). Після успішного індукційного лікування інфліксимабом в дозі 5 мг/кг пацієнтів рандомізували для неперервного (інфліксимаб 5 мг/кг кожні 8 нед; n=222) і преривистого лікування (n=219). В останньому випадку терапію інфліксимабом припиняли при досягненні PASI 50, після чого відновлювали знову – при збільшенні значень цього індексу до PASI 75. Підтримуюча терапія сприяла зниженню індексу PASI в обох групах, але через 20 нед підтримуючого лікування ймовірність збереження рівня PASI 75 була вищою при використанні неперервної схеми, ніж при застосуванні преривистого курсу лікування (72 vs 40% відповідно). Аналогічних результатів вдалося досягти і через 52 нед підтримуючої терапії.

Подібні результати були отримані в дослідженні EXPRESS2 (Menter A. et al., 2007). Пацієнтів, досягших рівня PASI 75 впродовж 10 нед індукційної терапії, розподілили

на 2 групи для наступного прийому 5 мг/кг інфліксимаба кожні 8 нед або застосування препарату по мірі «необхідності» (ін'єкційного введення при щомісячному контрольному візиті в разі зниження індексу нижче рівня PASI 75). Погіршення показателя PASI порівняно з вихідними значеннями в 1-й групі пацієнтів не спостерігалося в 89,6% випадків, в 2-й групі – в 76,4%.

Субаналіз дослідження EXPRESS (Reich K. et al., 2005) показав, що підтримання індексу PASI 75 досягається в середньому у 68% хворих після успішної первинної індукційної терапії інфліксимабом і наступного підтримуючого лікування цим препаратом в дозі 5 мг/кг кожні 8 нед на протязі 50 нед. Подібні результати (стабільне утримання PASI 75 у 65% хворих) були отримані в неконтрольованому дослідженні Shear N.H. et al. (2014), в якому частота таких пацієнтів становила 73%.

Обговорення

В даному огляді автори намагалися оцінити ефективність методів, направлених на підвищення тривалості ремісії псоріазу після успішного її досягнення. Незважаючи на те, що протирецидивне лікування псоріазу, як і будь-якого іншого хронічного захворювання, має надзвичайно важливе значення, в даний час існує достатньо обмежене число досліджень і наукових публікацій, присвячених цьому питанню.

Підведення итогов огляду вимагає особливої обережності, так як статистична достовірність багатьох досліджень по цій темі залишає бажати кращого. При використанні різних системних препаратів на протязі всього

підтримуючого періоду інфліксимаб в дозі 5 мг/кг кожні 8 нед продемонстрував стабільність рівня PASI 75 у 65-80% пацієнтів, що порівнянимо з отчетними рівнями PASI при терапії етанерцептом в дозі 50 мг/нед (73-77%). Адалимумаб забезпечив стабільність PASI 75 у 6 з 6 пацієнтів. При терапії циклоспорином в дозі 5 мг/кг 2 р/нед ефект від проводимого лікування зберігався в середньому у 67% учасників. При цьому складним залишається питання ранжирования результатів пацієнтів, отримувачів різних препаратів. Результати порівняння є косвенними, вони пов'язані з високою долею неопределенності, оскільки деякі з них отримані в неконтрольованих дослідженнях, масштаб яких часто дуже невеликий, а статистична достовірність нижче оптимальної. На сьогоднішній день, безсумнівно, потрібні більш надійні дані про ефективність підтримуючої терапії псоріазу, які б дозволили б робити прямі або хоча б косвенні порівняння між різними препаратами, що використовуються в системній терапії.

Більш надійні висновки можна зробити про ефективність дозування препаратів, так як ці висновки отримані шляхом прямого порівняння. Так, низькі дози циклоспорину представляють недостатньою для адекватного контролю над захворюванням. Виходячи з аналізу результатів включених досліджень поки залишається незрозумілим, чи є суттєві відмінності між ефективністю неперервної і преривистих схем лікування циклоспорином. На основі невеликого нерандомізованого дослідження, в ході якого не виявлено відмінностей в індексах PASI в групах хворих, отримувачів

адалимумаба 40 мг однократно і 2 р/мес, складно зробити висновок про оптимальному режимі дозування. Продовжити лікування інфліксимабом в дозі 5 мг/кг кожні 8 нед в цілому продемонструвало хороші результати.

Крім того, лише єдині дослідження дають інформацію про вплив підтримуючої терапії на якість життя пацієнтів, в той час як відомо, що цей показник для дерматологічних хворих, в частині пацієнтів з псоріазом, є надзвичайно важливим критерієм ефективності проводимих лікувальних заходів.

Важко відзначити, що після завершення протоколу огляду для лікування псоріазу були затверджені ще 2 відносно нових препарати (апреміласт і секукікумаб), не включені в даний огляд. Майбутні публікації з результатами досліджень двох згаданих препаратів повинні стати основою для оновлення даного огляду.

Таким чином, сьогодні не існує чітких рекомендацій ведення пацієнтів в підтримуючому періоді антипсоріатичного лікування, незважаючи на достатньо широкий круг ефективних препаратів і активний дослідницький інтерес до даного питання. Потрібна більш детальна і чітка, ґрунтована на надійних фактичних даних інформація, яка б дозволила б практикуючим лікарям і пацієнтам приймати однозначні рішення щодо протирецидивного лікування псоріазу.

Jacobs A., Rosumeck S., Nast A. Systematic review on the maintenance of response during systemic antipsoriatic therapy. *The British Journal of Dermatology*. 2015; 173 (4).

Перекладає з англ. **Александра Меркулова**



**НОВИЙ ФОРМАТ ПРОФЕСІЙНОГО СПІЛКУВАННЯ
КЕРІВНИКІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

НСМ **МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

Офіційна підтримка: Президент України, Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Міністерство охорони здоров'я України, Київська міська державна адміністрація

Організатори: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шуплика, Національна академія медичних наук України, Всеукраїнська Асоціація Головних Лікарів, Компанія LMT

18-20 жовтня 2016 року

ВЦ «КиївЕкспоПлаза», Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

Співорганізатори:

- Кафедра управління охороною суспільного здоров'я Національної академії державного управління при Президентові України
- ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»
- Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України
- Редакція журналу «Практика управління медичним закладом»
- Українська асоціація якості медичної допомоги

Інформаційні партнери:

З питань участі у Форумі: +380 (44) 206-10-16, med@lmt.kiev.ua, med@hcm.in.ua

З питань участі у науково-практичній програмі: +380 (44) 206-10-99, info@hcm.in.ua

WWW.HCM.IN.UA

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИИ

UADV Українська академія дерматовенерології

KDD 2016

**11-е КИЕВСКИЕ
ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ДНИ**

12-14 октября 2016

www.uadv.org.ua

facebook.com/uadv.org

(044) 353-11-77
(095) 282-66-53



Календарь событий

1 сентября в режиме телеконференции прошло совещание по вопросам микроцефалии, других неврологических нарушений и вируса Зика, инициированное Комитетом по чрезвычайной ситуации в соответствии с Международными медико-санитарными правилами (2005). Рассмотрев представленные фактические данные, комитет пришел к выводу, что вследствие географического распространения и существенных пробелов в знаниях о вирусе и его последствиях ситуация с инфекцией Зика и сопутствующими врожденными и иными неврологическими нарушениями по-прежнему представляет серьезную угрозу для общественного здравоохранения. Комитет повторил представленные на предыдущих совещаниях и сформулированные на основе исследований в области микроцефалии, других неврологических нарушений и вируса Зика рекомендации относительно эпиднадзора, борьбы с переносчиками, информирования о рисках, клинической помощи и др. Комитет также подтвердил рекомендацию не вводить общих ограничений на поездки в страны, зоны и/или территории, где имеет место передача вируса Зика, и торговлю с ними.

Дополнительная информация по адресу: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/zika-fourth-ec/ru/>

Новости FDA

FDA одобрило биоэквивалент препарата Энбрел

30 августа Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) одобрило Эрелзи (этанерцепт) – биоэквивалент препарата Энбрел. Оригинальное лекарственное средство Энбрел (Amgen Inc., США) доступно на фармацевтическом рынке с 1998 г.

Этанерцепт – препарат, в структуре которого сочетаются 2 белка, обычно кодируемых отдельными генами: рецептор фактора некроза опухоли (ФНО) человека и Fc-участок человеческого иммуноглобулина G1. По принципу действия этанерцепт является ингибитором ФНО. Последний стимулирует иммунный ответ за счет увеличения транспорта лейкоцитов к очагам воспаления, а также с помощью дополнительных молекулярных механизмов, инициирующих и усиливающих воспаление. Его ингибирование этанерцептом ослабляет воспалительный процесс, что особенно важно при лечении аутоиммунных заболеваний.

Эрелзи выпускается в инъекциях. Препарат показан для лечения ревматоидного артрита умеренной или выраженной степени тяжести как в качестве стандартной терапии, так и в комбинации с метотрексатом; ювенильного идиопатического артрита умеренной или выраженной степени тяжести у пациентов старше 2 лет; активного псориатического артрита, в т. ч. в комбинации с метотрексатом у тех пациентов, которые не отвечают на монотерапию последним; активного анкилозирующего спондилита; хронического бляшечного псориаза умеренной или выраженной степени тяжести у взрослых пациентов (старше 18 лет), которым показана системная терапия или фототерапия.

Биоэквивалент является биологическим продуктом, который с точки зрения безопасности и эффективности не имеет клинически значимых различий с оригинальным продуктом. Одобрение препарата Эрелзи основывается на анализе доказательств, включая структурную и функциональную характеристику, данные исследования на животных, фармакокинетические и фармакодинамические данные у человека, клинические данные, реакции иммуногенности и другие данные по клинической безопасности и эффективности. Хотя между препаратами не выявлено клинически значимых различий, они не являются полностью взаимозаменяемыми.

Эрелзи не следует вводить пациентам с сепсисом. Наиболее серьезные нежелательные эффекты при применении препарата включают инфекции, неврологические нарушения, застойную сердечную недостаточность и гематологические реакции. Наиболее распространенными побочными явлениями являются инфекции и реакции в месте инъекции.

Эрелзи может повышать риск серьезных инфекций, приводящих к госпитализации или смерти, в т. ч. туберкулеза, инвазивных грибковых инфекций, таких как гистоплазмоз и др. В инструкции по применению препарата также содержится предупреждение о том, что у детей и подростков, получавших блокаторы ФНО, включая этанерцепт, были зарегистрированы случаи возникновения лимфомы и других злокачественных опухолей, в т. ч. с летальным исходом.

Препарат Эрелзи производит компания Sandoz Inc. – подразделение Novartis Pharma.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Новости ВОЗ

ВОЗ выпустила новое руководство по лечению хламидиоза, гонореи и сифилиса

В ответ на возрастающую угрозу устойчивости к антибиотикам Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила новое руководство по лечению 3 распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Хламидиоз, гонорея и сифилис – инфекции, вызываемые бактериями; как правило, эти ИППП излечиваются с помощью антибиотиков. В то же время указанные ИППП часто не диагностируются и все труднее поддаются лечению, поскольку некоторые антибиотики утратили свою эффективность в результате неправильного или чрезмерного использования. По оценкам, ежегодно регистрируются 131 млн случаев хламидиоза, 78 млн – гонореи и 5,6 млн – сифилиса.

За последние годы устойчивость данных ИППП к воздействию антибиотиков существенно возросла, тогда как выбор лекарственных средств сузился. Наибольшая устойчивость к антибиотикам развилась у гонококков. Уже выявлены штаммы гонококков с множественной лекарственной устойчивостью, не реагирующие на какие-либо из известных антибактериальных препаратов. В случае хламидиоза и сифилиса также наблюдается, хотя и в меньшей степени, устойчивость к антибиотикам, что ставит под угрозу профилактику и лечение.

У женщин ИППП в отсутствие лечения могут приводить к серьезным осложнениям и длительным проблемам со здоровьем, таким как воспалительные заболевания органов малого таза, внематочная беременность и выкидыш. Гонорея и хламидиоз без надлежащей терапии могут обусловить бесплодие как у мужчин, так и у женщин. Хламидиоз, гонорея и сифилис также в 2-3 раза способны повышать риск инфицирования ВИЧ. У беременной ИППП без лечения повышает вероятность мертворождения и смерти новорожденного. Новые рекомендации основаны на последних фактических данных о наиболее эффективных препаратах для лечения этих ИППП.

Гонорея – распространенная ИППП, которая может приводить к инфицированию гениталий, прямой кишки и горла. С появлением каждого нового класса антибиотиков для лечения гонореи развивалась и усиливалась устойчивость к противомикробным препаратам. Из-за широко распространенной устойчивости более старые и дешевые антибиотики утратили свое значение в терапии этой ИППП. Согласно новому руководству ВОЗ для лечения гонореи не рекомендуется использовать хинолоны из-за высоких уровней устойчивости.

Сифилис распространяется при контакте с раной на гениталиях, анусе, прямой кишке, губах, в ротовой полости или от матери ребенку во время беременности. Инфекция, переданная плоду, часто приводит к его смерти. По оценкам, в 2012 г. в результате передачи сифилиса от матери ребенку имели место 143 тыс. случаев гибели плода / мертворождения, 62 тыс. случаев неонатальной смерти и 44 тыс. случаев преждевременных родов / рождения детей с низкой массой тела. Новое руководство ВОЗ настоятельно рекомендует использовать для лечения сифилиса одну дозу бензатин-пенициллина в инъекционной форме. Это наиболее эффективный препарат от сифилиса, который к тому же дешевле, чем пероральные антибиотики. На 69-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения бензатин-пенициллин был признан одним из основных лекарственных средств, нехватка которого ощущается на протяжении ряда последних лет.

Хламидиоз – самая распространенная бактериальная ИППП, при которой часто отмечается также гонорея в виде коинфекции. Симптомы хламидиоза включают выделения и чувство жжения при мочеиспускании, в большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно. Даже при отсутствии симптомов инфекция может иметь негативные последствия для репродуктивной системы. ВОЗ призывает страны незамедлительно перейти к использованию обновленного руководства в соответствии с рекомендациями Глобальной стратегии сектора здравоохранения по ИППП (на 2016-2021 гг.), одобренной на Всемирной ассамблее здравоохранения в мае. Новое руководство также поддерживает вектор Глобального плана действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, принятого на Всемирной ассамблее здравоохранения в мае 2015 г.

Дополнительная информация по адресу: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/antibiotics-sexual-infections/ru/>

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

Европейское общество кардиологии обновило рекомендации по лечению дислипидемий

Европейское общество кардиологии (European Society of Cardiology – ESC) и Европейское общество атеросклероза (European Atherosclerosis Society – EAS) представили обновленное руководство по лечению дислипидемий, которое недавно было опубликовано в журнале European Heart Journal.

Основные различия между этим документом и последними рекомендациями Американской коллегии кардиологии (American College of Cardiology – ACC) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) таковы.

- Согласно руководству ACC/АНА определенного целевого показателя в лечении дислипидемий нет, тогда как в руководстве ESC/EAS в качестве таковых указаны снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) не менее чем на 50% для всех пациентов и снижение уровня ЛПНП <100 мг/дл для пациентов высокого кардиоваскулярного риска.

- Согласно положениям документа ACC/АНА статины необходимо назначать всем пациентам высокого риска, даже лицам с низким уровнем общего холестерина; руководство ESC/EAS не рекомендует этого и предлагает индивидуальный подход.

- В рекомендациях ACC/АНА указано, что липидограмма проводится исключительно натощак. Европейские специалисты считают, что проведение данного исследования возможно как натощак, так и после еды, поскольку данные подтверждают, что прием пищи не влияет на результаты анализа.

Как и в рекомендациях ACC/АНА, в руководстве ESC/EAS предлагается использовать статины в качестве первой линии терапии, при необходимости их можно комбинировать с эзетимибом. Ингибиторы PCSK9 рекомендованы как вариант альтернативной терапии пациентов, у которых уровень ЛПНП не нормализуется на фоне приема статинов и эзетимиба.

Подробнее об этом по адресу: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ESC/59900>

Подготовила **Ольга Татаренко**

Актуальні питання медикаментозної алергії в практиці лікаря-дерматовенеролога

За матеріалами науково-практичної конференції «Новітні тенденції лікування та профілактики дерматовенерологічних проблем у рамках доказової медицини», 15 квітня, м. Львів

Існує 2 основних типи контактного дерматиту: іритантний (близько 80% випадків) та алергічний (до 20% випадків). Іритантний контактний дерматит (ІКД) не є імунопосередкованою реакцією, він виникає внаслідок прямого ушкодження шкіри подразнюючими хімічними чи фізичними агентами, як-от лужні речовини, що входять до складу мила, розчинники тощо. Алергічний контактний дерматит (АКД) розвивається в пацієнтів, які попередньо були сенсibilізовані до алергену.



У доповіді професора кафедри шкірних та венеричних хвороб ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктора медичних наук Тетяни Вікторівни Святенко було висвітлено патогенез, клініку, диференційну діагностику та лікування контактних дерматитів.

АКД – це реакція гіперчутливості сповільненого (IV) типу на хімічні речовини, що контактують зі шкірою.

У ролі топічних алергенів може виступати надзвичайно велика кількість речовин. Найпоширенішими алергенами є нікель (спричиняє 14,3% усіх випадків АКД, міститься в ручках кухонного приладдя, спицях, ножицях, інструментах перукарів та у ювелірних виробах); кватерніум-15 (зумовлює 9,6% усіх АКД, міститься в засобах для догляду за волоссям та шкірою, латексі, презервативах); неоміцин (9,0%, входить до складу місцевих антимікробних засобів, а також кормів для тварин); формальдегід (7,8%; компонент косметичних засобів, формаліну, негнучких тканин та паперу); суміш похідних тіураму (7,7%; міститься в гумі, еластичному одязі, взутті, фунгіцидах і пестицидах); перуанський бальзам (7,5%; є складовою помад, парфумів, зубної пасти, жувальних гумок, дезодорантів, протипаразитарних та антисептичних засобів); парафенилендіамін (6,3%; інгредієнт фарб для волосся); карба мікс – суміш дифенілгуанідину, дибутилдитіокарбамату цинку та диетилдитіокарбамату цинку (4,8%; міститься в гумі: рукавичках, шлангах, ремнях, кабелях, а також фунгіцидних препаратах); дихромат натрію (складник цементу, мінеральних технічних мастил і речовин, якими обробляють вироби зі шкіри); ароматизатори (невід’ємна частина більшості косметичних засобів, мила та місцевих лікарських препаратів); ланолін (компонент місцевих зволожувальних засобів та медикаментозних препаратів, косметики тощо).

Особливо актуальними у весняно-літній період є фітодерматити. У США отруйні рослини (плющ, дуб, сумах) спричиняють більше випадків АҚД, ніж усі інші контактні алергени. У Росії існують дані стосовно частих випадків фітодерматитів у результаті контакту з борщівником Сосновського.

Окремим різновидом алергопатології є медикаментозна алергія. За даними різних авторів, частота виникнення медикаментозної алергії варіює в межах від 0,5 до 60% випадків застосування ліків.

У дослідженні Ю.К. Купчинскаса (Литва) для виявлення професійної сенсibiлізації до ліків було проаналізовано дані клініцистів та середнього медичного персоналу (n=312). Виявилося, що за умов стажу роботи до 10 років професійна сенсibiлізація виникала в 10% лікарів та 27,3% середнього медперсоналу, 11-20 років – у 12,5% фахівців та 55,4% медсестер, 21-30 років – у 23 та 53,1% відповідно.

Важливим питанням для фахівців є відносна специфічність алергічних реакцій на лікарські речовини, або так звана полівалентність медикаментозної алергії, яка зустрічається в кількох формах. Згідно з класифікацією А.Д. Адо першою формою полівалентності є алергія однієї людини до декількох лікарських речовин, близьких за будовою. Другою формою полівалентності є алергія в однієї людини до багатьох ліків різної хімічної структури та фармакологічної дії, тобто загальна непереносимість ліків. Ця форма нерідко поєднується або переходить у третю форму полівалентності лікарської алергії, при якій підвищена чутливість до різних лікарських препаратів поєднується з алергією до харчових речовин, пилу, пилку рослин чи будь-якого іншого виду інфекційних або неінфекційних антигенів.

Раніше вважалося, що при непереносимості місцевих анестетиків ефірного типу (новокаїн та ін.) можна використовувати препарати амідного типу (лідокаїн). Однак нещодавно в літературі з'явилися повідомлення про можливість розвитку анафілактичних реакцій на лідокаїн у разі непереносимості новокаїну.

Усе частіше значною проблемою в усьому світі визнається контактна алергія на глюкокортикоїди (ГК), що спостерігається в 0,5-5% випадків застосування цих ліків. Пацієнти, сенситізовані до топічних ГК, мають бути обстежені для виявлення класів ГК, що викликають сенситизацію.

Що стосується виникнення АКД при застосуванні топічних препаратів у терапії акне, за літературними джерелами, низький алергенний потенціал мають еритроміцин і кліндаміцин. Досить поширеними є реакції на бензоїлпероксид: за даними одного дослідження, контактна алергія на цю речовину визначається в 7,69% випадків загальної кількості позитивних реакцій під час проведення шкірно-алергічних проб (Gorgievska-Sukarovska B. et al., 2009).

ІКД є дуже частим явищем і навіть розглядається як складова механізму дії деяких лікарських засобів (наприклад, ретиноїдів та вже згадуваного бензоїлпероксиду). Натомість АКД є рідкісним феноменом при застосуванні цих методів лікування (виникає в 0,2% пацієнтів).

Окрім фактором ризику розвитку АКД є метронідазол. У низці публікацій описано реакції негайного типу, у т. ч. кропив'янку, та гострий генералізований пустульоз унаслідок застосування топічного метронідазолу. Може спостерігатися перехресна реакція на метронідазол, тіконазол та біфоназол.

Загальними клінічними особливостями контактних дерматитів є свербіння, виникнення висипу (еритема, індурація, везикули, були) в місці контакту з етіологічним чинником та подальше його поширення. Вогнища висипу зберігаються до 3 тиж. Діагноз встановлюється на підставі анамнестичних даних щодо контакту з різними речовинами, сукупності клінічних ознак, а також результату патч-тестування.

Диференційна діагностика ІКД та АКД зазвичай є нескладною (табл.).

Лікування обох типів контактного дерматиту передбачає уникнення впливу подразнюючих речовин, використання пом'якшуючих засобів і заміників мила для відновлення захисного бар'єру шкіри. Доповідач наголосила, що відновлення триває протягом 4 міс, тому під час цього періоду слід дотримуватися наведених вище заходів.

Виражений контактний дерматит підлягає терапії топічними ГК, у першу чергу гідрокортизоном, для зменшення свербіння застосовуються пероральні антигістамінні препарати (H1-блокатори). Пероральні ГК використовуються тільки для лікування тяжких випадків контактної дерматиту. Як відомо, прийом цих препаратів не слід припиняти раптово, дозу необхідно зменшувати поступово. Довгострокове застосування (понад 3 тиж) або використання доз, що перевищують фізіологічні кількості (7,5 мг), може призвести до клінічно значущого пригнічення гіпофізарно-надниркової системи, гальмування лінійного росту (в педіатричній практиці), виникнення синдрому Кушинга.

Основними протипоказаннями до застосування пероральних ГК є грибкова інфекція, декомпенсований цукровий діабет і важка артеріальна гіпертензія. У пацієнтів, які не можуть застосовувати ГК чи не відповідають на лікування

Ознака	ІКД	АКД
Група ризику	Усі люди	Генетично схильні особи
Місце ураження	Як правило, руки	Зазвичай відкриті ділянки шкіри
Симптоми	Печіння, свербіння, біль	Домінуючий симптом – свербіння
Зовнішній вигляд поверхні шкіри	Суха та потріскана	Наявні везикули та були
Контури ураження	Нечіткі	Чіткі контури, лінії, кути
Речовини, що викликають	Органічні розчинники, мийні засоби	Гаптени з низькою молекулярною масою (метали, формалін, епоксидні смоли)
Концентрація речовини, що провокує реакцію	Зазвичай висока	Може бути мінімальною

цими препаратами, використовують інгібітори кальциневрину (такролімус, пімекролімус).

Україн важливими медикаментами в лікуванні контактних дерматитів є антигістамінні препарати (блокатори H_1 -рецепторів). Професор Т.В. Святенко звернула увагу аудиторії на цетиризин, який у дозах 20 та 40 мг/добу ефективно зменшує відчуття свербіння, а в дозі 40 мг/добу помітно знижує вираженість еритеми та ліхеніфікації. Терапія цетиризином у цьому дозуванні забезпечує зменшення загальної площі ураженої шкіри та сумарного показника оцінки вираженості всіх симптомів. Значенний вплив є наслідком того, що, крім гальмування викиду гістаміну, цетиризин пригнічує дію різних медіаторів запалення.

Ефективність цетиризину в протисвербній терапії зумовлена повною блокадою H_1 -рецепторів та здатністю препарату створювати високу концентрацію в шкірі: через 24 год після прийому таблетки концентрація цетиризину в шкірі дорівнює або перевищує його концентрацію в крові.

Цетиризин є не тільки ефективним, а й безпечним препаратом, оскільки він відрізняється мінімальним ризиком лікарських взаємодій, що особливо важливо для пацієнтів, які приймають значну кількість медикаментів. На відміну від лікування більшістю антигістамінних препаратів при застосуванні цетиризину відсутній ризик органної токсичності, а вірогідність накопичення в клітинах є мінімальною навіть за умов тривалої терапії. При недостатній ефективності звичайної дози 10 мг дозволене та рекомендоване високодозове лікування (The National Institute for Health and Care Excellence, Велика Британія).

Серед препаратів цетиризину, представлених на фармацевтичному ринку України, доповідач відзначила Цетрин (Dr. Reddy's Laboratories, Індія). Згідно з офіційними даними Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) Цетрин має класичну еквівалентність оригінальному препарату. Додатковим підтвердженням високої якості цього медикаменту є те, що цетиризин виробництва Dr. Reddy's поставляється до США та країн Європейського союзу, в т. ч. до Німеччини та Великої Британії. Накопичено вагому доказову базу та тривалий досвід широкого медичного застосування Цетрину (Гушин І.С., 2006). Слід відзначити сприятливий фармакоекономічний профіль Цетрину, що наразі є особливо важливим фактором.

Таким чином, у лікуванні як ІКД, так і АКД слід звертати увагу на відновлення захисного бар'єру шкіри та усунення найбільш вираженого симптому – свербіття – за допомогою антигістамінних препаратів. Ефективним, безпечним та економічно доступним представником цієї групи ліків є Цетрин (Dr. Reddy's Laboratories).

Підготувала **Лариса Стрільчук**

[illegible]

Впечатляющие результаты исследования препарата на основе каннабидиола для лечения синдрома Леннокса-Гасто

Фармацевтическая компания GW Pharmaceuticals сообщила об успешных результатах клинических испытаний III фазы препарата Эпидиолекс (Epidiolex) на основе очищенного каннабидиола в терапии синдрома Леннокса-Гасто (СЛГ). Как и синдром Драве, СЛГ является редкой и тяжелой формой эпилепсии детского возраста, особенно трудно поддающейся лечению.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании принял участие 171 пациент с резистентной формой СЛГ (средний возраст – 15 лет, среднее число приступов атонических, тонических или тонико-клонических судорог в месяц – 74). Больные были рандомизированы для получения Эпидиолекса (20 мг/кг/день) или плацебо на протяжении 14 нед в дополнение к стандартному лечению противоэпилептическими препаратами.

Согласно полученным данным, экспериментальная терапия по сравнению с плацебо ассоциировалась со значительным сокращением частоты судорожных припадков (44% vs 22%; $p=0,0135$). Различия в эффективности препарата каннабидиола и плацебо проявилось в 1-й месяц лечения и сохранялось в течение всего периода исследования. У всех участников основной группы была отмечена хорошая переносимость лекарственного средства. В общей сложности 86% больных в группе Эпидиолекса и 69% пациентов, получавших плацебо, сообщили о появлении легких или умеренных нежелательных явлений, среди которых наиболее частыми были диарея, сонливость, снижение аппетита, гипертермия и рвота. Серьезные нежелательные явления были зафиксированы у 20 пациентов в группе активной терапии и у 4 участников группы плацебо; в группе активной терапии в связи с побочными эффектами отказались от лечения 12 участников, тогда как в контрольной группе лечение прекратил только 1 пациент.

Таким образом, у больных СЛГ, рефрактерных к терапии, Эпидиолекс способствовал клинически значимому сокращению судорожных приступов с приемлемой безопасностью и хорошим профилем переносимости.

В предыдущих исследованиях III фазы Эпидиолекс продемонстрировал эффективность у детей и подростков с синдромом Драве. Согласно результатам, опубликованным в марте этого года, количество приступов за 1 мес в среднем сократилось на 39% (13% в группе плацебо; $p=0,01$). На данный момент GW Pharmaceuticals проводит 2-й этап исследований III фазы ($n=225$) с целью определения оптимальной дозы препарата каннабидиола для лечения СЛГ. Компания также начала испытания III фазы Эпидиолекса в терапии туберозного склероза и младенческих судорог (инфантильных спазмов).

[Laux L. et al. Topline Results Positive for Cannabidiol in Lennox-Gastaut. Medscape, 27 Jun 2016.](#)

Препарат, предотвращающий нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, может быть эффективен при инсульте

На недавно состоявшейся конференции Европейской организации по борьбе с инсультом (ESOC) профессор N. Wahlgren из Каролинского института (Стокгольм, Швеция) представил результаты рандомизированного контролируемого исследования: ингибитор тирозинкиназы – иматиниб, одобренный для лечения некоторых видов рака, может повысить выживаемость пациентов после инсульта. N. Wahlgren пояснил, что в экспериментальных моделях иматиниб сохранял целостность гематоэнцефалического барьера, которая нарушается при ишемическом инсульте (ИИ), способствуя притоку в головной мозг воспалительных агентов, а также отеку, геморрагической трансформации и повышенной смертности.

Целью данной работы было оценить эффективность и безопасность иматиниба у больных в остром периоде ИИ, а также выяснить, ассоциируется ли применение препарата с уменьшением кровотечения и отека или улучшением неврологической функции.

В испытании I-STROKE приняли участие 60 пациентов с оценкой ≥ 7 балла по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), получавших тканевые активаторы плазминогена (ТАП) в течение 4,5 ч после появления симптомов. Участники были рандомизированы в 4 группы: 400 мг, 600 мг, 800 мг иматиниба 1 р/день или в группу без дополнительного лечения (контроля) через 1 ч после завершения реперфузионной терапии в соотношении 1:1:1:1.

Ученые выявили достоверное улучшение неврологических исходов по шкале NIHSS (на протяжении 90 дней от начала эксперимента) в контрольной группе и дозозависимое ступенчатое улучшение в группах активной терапии в среднем на 0,6 балла на каждые 100 мг иматиниба ($p=0,020$) (табл. 1).

Таблица 1. Улучшение по шкале NIHSS			
Конечная точка	Иматиниб 400 мг	Иматиниб 600 мг	Иматиниб 800 мг
Улучшение по шкале NIHSS по сравнению с контролем	2 балла	3 балла	5 баллов
p	0,259	0,106	0,012

Было отмечено значительное улучшение оценки по NIHSS в группе высокой дозы (6 баллов спустя 7 дней) по сравнению с контрольной группой. С точки зрения эффективности, за период испытания было зафиксировано 28 геморрагических трансформаций без существенной разницы в частоте возникновения между группами иматиниба и контроля. В дополнение исследуемый препарат оказал положительный эффект на функциональную независимость – увеличение оценки по модифицированной шкале Рэнкина на 17% у 78% пациентов в группе высокой дозы иматиниба и у 61% больных группы контроля, однако результат не достиг статистической значимости из-за небольшого числа участников. Не было обнаружено серьезных побочных эффектов, связанных с лечением, за исключением слабовыраженных зуда, раздражения кожи и тошноты.

Таким образом, в предварительном исследовании были продемонстрированы эффективность, безопасность и хорошая переносимость иматиниба у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Президент Европейской организации по борьбе с инсультом V. Caso предполагает, что экспериментальный препарат

в отличие от нейтропротекторов может стать 3-м компонентом терапии острого ИИ в дополнение к тромболизису и тромбэктомии. В настоящее время ученые планируют более крупное и продолжительное исследование, способное подтвердить полученные результаты.

[European Stroke Organisation Conference \(ESOC\) 2016, 12 May 2016.](#)
[Drug Targeting Blood-Brain Barrier' Hopeful' in Stroke. Medscape, 26 May 2016.](#)

Препарат для лечения рассеянного склероза повышает риск развития колоректального рака

Митоксантрон (Mitoxantrone) – препарат, подавляющий иммунную систему снижением активности Т- и В-клеток, а также макрофагов, которые предположительно атакуют миелин. Лекарственное средство было одобрено для сокращения рецидивов при агрессивной форме рассеянного склероза (РС) у больных, не отвечающих на другие виды терапии. Согласно результатам более ранних исследований, кроме серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы применение митоксантрона ассоциировалось с повышенной вероятностью развития острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

В настоящем исследовании M. Buttmann из Вюрцбургского университета (Германия) и соавт. изучили возможную ассоциацию между митоксантроном и риском развития рака. Проанализировав медицинские данные больных, проходивших лечение на клинической базе Центра рассеянного склероза в период 1994-2007 гг., ученые выявили 676 лиц с РС, принимавших митоксантрон. За средний период наблюдения 8,7 года у 37 (5,5%) больных на фоне приема препарата развился рак (в том числе рак молочной железы, колоректальный рак и ОМЛ). При сравнении заболеваемости раком у пациентов с РС, получавших терапию исследуемым препаратом, с данными общей популяции Германии, специалисты обнаружили 10-кратное увеличение вероятности развития ОМЛ и 3-кратное – колоректального рака. Не было выявлено влияния лекарственного средства препарата на частоту других онкологических заболеваний. У 3 из 4 участников с ОМЛ, возникшим на фоне приема митоксантрона, лечение было успешным, без летальных исходов на момент окончания исследования. За период наблюдения 3 из 7 больных колоректальным раком умерли. Ученые считают, что подобный результат может свидетельствовать о повышенной опасности данного заболевания для пациентов с РС, получающих митоксантрон, по сравнению с ОМЛ. У больных, которые начали принимать митоксантрон в старшем возрасте, риск развития онкологического заболевания был выше. Однако кумулятивное свойство препарата, а также фактор применения других лекарственных средств, подавляющих иммунную систему, не влияли на указанный риск.

В случае подтверждения полученных результатов в дополнительных исследованиях M. Buttmann считает необходимым проведение колоноскопии с целью скрининга на наличие признаков колоректального рака у пациентов с РС, принимающих митоксантрон.

[Buttmann M., Seuffert L., Mader U. et al. Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis. doi:10.1212/WNL.0000000000002745 Neurology, 11 May 2016. abstract.](#)
[Medical News Today MS drug may raise colorectal cancer risk. 12 May 2016.](#)

Беременность после 40 лет повышает риск развития инсульта

С учетом результатов недавнего исследования, представленного на Международной конференции инсульта (ISC) 2016, можно сделать вывод о том, что женщины, забеременевшие в возрасте ≥ 40 лет, подвержены большему риску развития геморрагического инсульта, чем их сверстницы, родившие в более молодом возрасте.

A.I. Qureshi и соавт. проанализировали данные 72 221 женщины в возрасте 50-79 лет, у 3 306 из которых последняя беременность приходилась на возраст ≥ 40 лет. Ученые обнаружили, что частота ишемического и геморрагического инсультов, инфаркта миокарда (ИМ) и кардиоваскулярной смерти была большей у тех участниц, которые на момент последней беременности были старше 40 лет (табл. 2).

Таблица 2. Риск возникновения инсульта, инфаркта миокарда и кардиоваскулярной смерти после последней беременности		
Конечные точки	Последняя беременность в <40 лет (%)	Последняя беременность в ≥ 40 лет (%)
Ишемический инсульт	2,4	3,8
Геморрагический инсульт	0,5	1,0
Инфаркт миокарда	2,5	3,0
Кардиоваскулярная смерть	2,3	3,0
$p<0,0001$ для всех исходов		

При многомерном анализе после корректировки данных по возрасту, расе / этнической принадлежности, наличию застойной сердечной недостаточности или фибрилляции предсердий, величине систолического артериального давления, а также употреблению алкоголя и курению было выявлено, что у женщин с поздней беременностью вероятность развития геморрагического инсульта на 60% выше (относительный риск 1,60; 95% доверительный интервал 1,1-2,4). Однако впоследствии коррекции по вышеописанным параметрам различия между уровнями риска ИИ, ИМ и кардиоваскулярной смерти утратили достоверность.

Исследователи призвали врачей, наблюдающих возрастных беременных, информировать пациенток об имеющихся опасениях, а также не пренебрегать дополнительными исследованиями с целью выявления факторов риска и предупреждения возможных осложнений. Следует отметить тот факт, что некоторые присутствующие на конференции эксперты указали на недостаточность сведений о том, насколько разнятся данные об инсультах и других осложнениях у женщин, рожавших впервые после 40 лет, и тех, для кого эта беременность не была первой. В первом случае риск заболевания может быть связан с приемом гормональных препаратов, а во втором – быть результатом накопления факторов.

[Pregnancy After Age 40 Ups Stroke Risk Years Later. Medscape, 19 Feb 2016.](#)
[International Stroke Conference \(ISC\), 17 Feb 2016.](#)

Подготовила **Дарья Коваленко**

Эффективность препарата Актовегин в лечении постинсультных когнитивных нарушений

В этом году в Буковеле состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты клинической неврологии», организаторами которой выступили ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», департамент здравоохранения Ивано-Франковской областной государственной администрации. В рамках мероприятия рассматривались новые подходы к лечению таких распространенных в наше время неврологических заболеваний, как деменция, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, инсульт, а также обсуждались нюансы постинсультной реабилитации.

Особое внимание участников привлек сателлитный симпозиум «Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН): проблемы и новые стратегии», организованный компанией «Такеда». Ранее, в №№ 13-14, были опубликованы статьи, подготовленные на основе прозвучавших на нем докладов — «Нерешенные проблемы в терапии постинсультных когнитивных нарушений» профессора клинической неврологии, руководителя отделения неврологии Университетской клиники Барселоны доктора Джерзи Крупински (Dr. Jerzy Krupinski, Universitat Mutua Terrassa) и «Перспективы и возможности постинсультной реабилитации в Украине» заведующего кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии Ужгородского национального университета, профессора Михаила Михайловича Ороса. Выступающие сошлись во мнении относительно целесообразности использования препарата Актовегин в качестве средства выбора для терапии ПИКН, а также с целью профилактики последующих неврологических событий, основываясь на данных, полученных в недавно завершившемся исследовании ARTEMIDA, а также в более ранних исследованиях.



Директор Центра по исследованию проблем старения и здоровья Университета Гетеборга (Швеция), профессор Ингмар Скуг (Ingmar Skoog) остановился на аспектах доказательной медицины — он представил результаты исследования ARTEMIDA, в котором изучалась эффективность препарата Актовегин в терапии пациентов с ПИКН.

ARTEMIDA — это мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное исследование, которое длилось 12 мес (6 мес — период терапии и 6 мес — период наблюдения). Впервые его результаты были представлены в Берлине в 2015 г. на Первом конгрессе Европейской академии неврологии (EAN).

Основной целью исследования стала оценка эффективности и профиля безопасности препарата Актовегин в лечении ПИКН. Также оценивались:

- потенциал Актовегина относительно модификации течения заболевания (на основании сохранения эффектов после прекращения лечения в конце 6-месячного периода наблюдения);
- эффективность терапии в предупреждении деменции у больных, недавно перенесших ишемический инсульт (ИИ);
- влияние препарата Актовегин на другие исходы инсульта (помимо ПИКН).

Профессор И. Скуг отметил, что исследование ARTEMIDA выполняли в 36 центрах трех стран (Россия, Беларусь, Казахстан) с участием 503 пациентов. В течение первых 6 мес пациенты в дополнение к стандартной терапии получали терапию Актовегином или плацебо, а в последующие 6 мес осуществлялось наблюдение за каждой из групп участников с целью определения сохранения полученного эффекта. В исследование включались пациенты в первые 7 дней после ИИ. Терапия Актовегином или плацебо продолжалась на протяжении 6 мес (2000 мг/сут в/в до 20 сут, затем 1200 мг/сут перорально).

Критерии включения в исследование:

- возраст ≥ 60 лет;
- перенесенный супратенториальный ИИ, подтвержденный компьютерной или магнитно-резонансной томографией;
- оценка по Шкале тяжести инсульта национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) — 3-18 баллов (включительно);
- наличие признаков когнитивной недостаточности;
- возможность выполнить тестирование с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций MoCA (Montreal Cognitive Assessment Scale) в исследовании включались пациенты с оценкой по шкале MoCA ≤ 25 баллов.

Напротив, были исключены из исследования пациенты:

- с деменцией, депрессией или психическими нарушениями в анамнезе;

- перенесшие кардиоэмболический инсульт (несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию);
- с подозрением на церебральный васкулит;
- с инсультом вследствие осложнения церебральной ангиографии, реваскуляризации или травмы;
- с подтвержденным инсультом другого типа (кроме ишемического);
- с проведенным тромблизисом либо нейрохирургическим вмешательством для лечения текущего инсульта;
- с показаниями для ангиографии сонных артерий;
- с установленной аллергией или идиосинক্রазией к Актовегину.

В качестве *первичной конечной точки* оценивалось изменение по когнитивной подшкале Шкалы оценки тяжести болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-Cog+) по сравнению с исходным значением спустя 6 мес в сравнении с плацебо. Шкала ADAS-Cog+ включает 11 субтестов для оценки различных когнитивных функций (память, речь, зрительно-пространственные функции и т. д.), которая была дополнена субтестами на регуляторные функции и внимание, что позволило увеличить чувствительность шкалы даже к умеренным когнитивным расстройствам дисрегуляторного профиля.

В качестве *вторичных конечных точек* исследования оценивались:

- изменения по шкале ADAS-Cog+ от исходного значения через 3 и 12 мес;
- количество пациентов, ответивших на терапию (оценка по ADAS-Cog+) через 3, 6 и 12 мес;
- изменения по шкале MoCA по сравнению с исходным значением через 3, 6 и 12 мес;
- количество пациентов с признаками деменции по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) через 6 и 12 мес;
- показатель изменения по шкале NIHSS от исходного значения через 3, 6 и 12 мес;
- индекс Бартела (Barthel Index; индекс активности повседневной жизнедеятельности) через 6 мес;
- показатель качества жизни по опроснику EuroQol EQ-5D через 6 и 12 мес;
- наличие депрессии (согласно BDI-II — Beck Depression Inventory v2) через 3, 6 и 12 мес.

Профессор также рассказал, что при оценке профиля безопасности учитывались только побочные эффекты (ПЭ), возникшие не позже 10 дней после окончания терапевтического периода. Кроме того, должны были быть представлены все ПЭ, оцененные как связанные с исследуемым препаратом, а также все серьезные ПЭ, о которых стало известно.

При оценке профиля безопасности учитывалось, в том числе, следующее:

- витальные функции (систолическое/диастолическое артериальное давление и частота сердечных сокращений);
- психический статус;
- электрокардиограмма;
- лабораторные показатели (включая гематологические и биохимические);
- сопутствующая медикаментозная терапия.

Говоря о популяционной составляющей исследования ARTEMIDA, доктор Скуг сообщил, что из 503 участников 255 принимали в качестве терапии плацебо, а 248 — Актовегин.

Профессор отметил, что средний возраст участников составлял примерно 70 лет (65,2% — пациенты ≥ 65 лет, 34,2% — ≤ 65 лет). 19,3% пациентов имели среди сопутствующих патологий сахарный диабет. Ишемический инсульт в анамнезе присутствовал у 15,5% пациентов.

Сообщая о результатах исследования, профессор указал, что по первичной конечной точке (изменение по ADAS-Cog+ через 6 мес терапии) Актовегин показал положительный результат. Разница между группами Актовегина и плацебо по шкале ADAS-Cog+ через 6 мес составила >2 баллов, а через 12 мес — 3,7 балла. Оба показателя достигли статистической значимости (рис.).



Таким образом, исследователи пришли к выводу, что со временем положительный эффект Актовегина становится более выраженным. Докладчик наглядно продемонстрировал на графике, что если среднее значение изменений в группе плацебо незначительно повышается через 3 и 6 мес после наблюдений, а затем остается примерно на прежнем уровне, то у Актовегина этот показатель постоянно растет.

Наблюдая за пациентами, ответившими на терапию (ответом на лечение считалось улучшение на ≥ 4 балла от исходного), доктор Скуг отметил, что по этому параметру разница между Актовегином и плацебо в конце периода терапии составляла 10% в пользу Актовегина и сохранялась в течение всего периода наблюдения, что, по словам докладчика, является очень хорошим показателем для этой группы препаратов.

При сравнении изменений по шкале MoCA с исходными показателями было обнаружено статистически значимое преимущество препарата над плацебо во всех временных точках, что согласуется с первичной конечной точкой.

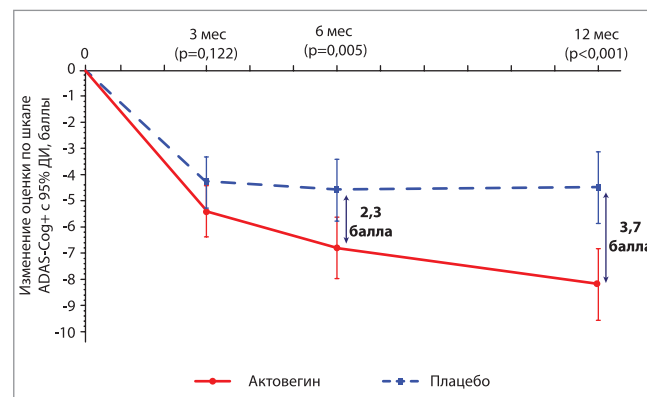


Рис. Динамика показателя по шкале ADAS-Cog+ в группе использования Актовегина и группе плацебо

Кроме того, исследование показало, что доля пациентов с диагностированной деменцией по МКБ-10 через 12 мес была значительно ниже (на 30%) в группе Актовегина в сравнении с группой плацебо.

Говоря о результатах исследования профиля безопасности Актовегина, докладчик подчеркнул, что в целом общее количество ПЭ в группах плацебо и Актовегина было сопоставимым (37,9 и 35,6% соответственно), причем количество серьезных нежелательных явлений в группах активного препарата и плацебо также оказалось аналогичным.

Докладчик озвучил следующие выводы, сделанные на основании исследования ARTEMIDA:

- У пациентов с ПИКН Актовегин более выраженно, по сравнению с плацебо, улучшал когнитивные функции через 6 мес терапии, что подтверждено статистически значимой разницей ($p=0,005$) в первичной конечной точке по шкале ADAS-Cog+.
- Вторичные конечные точки согласуются с первичной конечной точкой в отношении когнитивных нарушений (изменения по шкале ADAS-Cog+ в сравнении с исходным через 3 и 12 мес; доля ответивших на лечение по ADAS-Cog+ через 3, 6 и 12 мес; изменения по шкале MoCA в сравнении с исходным через 3, 6 и 12 мес).
- В ходе исследования подтвержден хороший профиль безопасности и хорошая переносимость Актовегина пациентами.

Подводя итоги исследования ARTEMIDA, профессор И. Скуг отметил, что назначение Актовегина может быть использовано как один из основных методов лечения ПИКН и деменции у пациентов, перенесших инсульт.

Подготовил Роман Долинский

UA/AVG/0916/0089

При содействии ООО «Такеда Украина»



Л.В. Хіміон, д.м.н., професор, М.О. Рибицька, кафедра сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; О.К. Бондар, А.В. Островерха, Н.Ю. Іщенко, Л.В. Продусевич, Г.В. Бахмат, Київська обласна клінічна лікарня

Прогнозування розвитку асимптомного стенозуючого атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на цукровий діабет 2 типу в практиці сімейного лікаря



Л.В. Хіміон

М.О. Рибицька



Цукровий діабет (ЦД) 2 типу – одне з найбільш розповсюджених хронічних захворювань неінфекційної природи, поширеність якого демонструє тенденцію до зростання. Найчастіше причиною розвитку ускладнень та інвалідизації у хворих на ЦД 2 типу є серцево-судинні захворювання (ССЗ), що відмічаються більш ніж у половини пацієнтів даної категорії, а в 65% призводять до смерті [1].

В основі частого ураження серцево-судинної системи у хворих на ЦД 2 типу лежить ранній розвиток атеросклерозу (АС) судин різної локалізації. АС – системна патологія з хронічним хвилеподібним перебігом, спричинена порушенням обмінних процесів, хронічною запальною реакцією, ураженням артерій зі специфічною проліферацією інтими й утворенням атеросклеротичних бляшок (АБ). АС є багатофакторним захворюванням, етіологія та патогенез якого й досі точно не з'ясовані; водночас доведений негативний вплив на судинну стінку таких факторів ризику (ФР), як гіперліпідемія, підвищений артеріальний тиск (АТ), ожиріння, куріння, стрес і спадковість [2].

Відзначимо, що в момент клінічної маніфестації ЦД 2 типу близько 50% хворих уже мають різні макросудинні ускладнення, в основі яких лежить саме АС коронарних, церебральних і периферичних артерій, що визначає прогноз захворювання [1].

Серед хворих на ЦД поширеність ускладнень АС вища, ніж у загальній популяції. У цих пацієнтів ішемічна хвороба серця (ІХС) розвивається у 2-4 рази частіше, а ризик розвитку гострого інфаркту міокарда (ІМ) у 6-10 разів перевищує такий серед осіб без ЦД [3].

Товщина комплексу інтима-медіа (ТКІМ) загальних сонних артерій (СА) та наявність АБ у їх просвіті є сурогатними маркерами системного АС та асоціюються із захворюванням коронарних артерій, ІХС та ФР ССЗ [4]. Одна з головних проблем полягає в тому, що АС проявляється тоді, коли вже істотно порушується кровообіг органа, артерії якого уражені АС (при цьому ступінь стенозування уражених артерій становить понад 50-70%) [5]. Згідно з даними J.D. Spence та співавт. площа АБ збільшується у 2,4 раза швидше, ніж зростає ТКІМ. Тому наявність АБ у просвіті СА пов'язана з більш високим кардіоваскулярним ризиком порівняно зі збільшенням ТКІМ [6].

На сучасному етапі для оцінки серцево-судинного ризику застосовують шкалу SCORE, але її прогностична здатність обмежується визначенням імовірності розвитку фатальних серцево-судинних подій, а пацієнти із ЦД 2 типу не підлягають оцінюванню за даною шкалою [7]. З урахуванням цього на етапі первинної медичної допомоги (ПМД) з моменту першого контакту сімейного лікаря та хворого на ЦД 2 типу важливим завданням є розуміння взаємозв'язку АС і ФР ССЗ. Правильна інтерпретація інформації про наявність та комбінацію цих ФР допоможе визначити групу ризику розвитку стенозуючого атеросклеротичного ураження, в тому числі асимптомного, й обрати оптимальні діагностичні та лікувальні заходи, що особливо важливо для пацієнтів групи високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, до якої відносяться хворі на ЦД 2 типу.

Метою нашого дослідження було розробити спосіб прогнозування ризику розвитку асимптомного стенозуючого атеросклеротичного ураження СА у хворих на ЦД 2 типу.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на кафедрі сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика на базі КНП «ЦПМСД Русанівка» м. Києва, ендокринологічного диспансера КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» та КНП «ЦПМСД № 3» Шевченківського району м. Києва в період 2012-2015 рр. У дослідження були включені 88 хворих на ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості без встановленого діагнозу чи клінічних проявів ІХС. Серед учасників було 35 жінок і 53 чоловіки, середній вік пацієнтів становив 53,0 (47,0-58,0) роки.

Усім включеним у дослідження хворим проводилося комплексне клінічне (оцінювання наявності обтяженої спадковості за ІХС, тривалості захворювань на ЦД 2 типу та гіпертонічну хворобу (ГХ), емоційного стану пацієнтів за госпітальною шкалою тривоги та депресії – Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), лабораторне (визначення рівня HbA_{1c}, рівнів високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ), сечової кислоти (СК) в сироватці крові та показників ліпідогрामी: загального холестерину (ЗХС), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та індексу атерогенності – ІА) й інструментальне (вимірювання маси тіла та зросту з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), вимірювання систолічного АТ (САТ) на гомілці та на плечі з визначенням кістково-плечового індексу (КПІ), ультразвукове дослідження СА з визначенням ТКІМ та наявності АБ) обстеження в динаміці.

Математична модель прогнозування асимптомного стенозуючого АС СА у хворих на ЦД 2 типу розроблена на основі метода Кульбака, за яким визначаються найбільш інформативні ФР та створюється таблиця діагностичних коефіцієнтів (ДК) для оцінки імовірності наявності у пацієнта даної патології [8].

Результати та обговорення

У ході нашого дослідження були виявлені й оцінені різні ФР ССЗ у хворих на ЦД 2 типу. Далі розраховувалося значення відношення шансів розвитку асимптомного АС СА у хворих на ЦД 2 типу для кожного ФР і за табличними значеннями визначався відповідний ДК. Після цього, використовуючи табличне значення коефіцієнта, що відповідає певному ДК, розраховували інформативність ознаки.

ДК (в порядку зниження інформативності) для визначення наявності асимптомного стенозуючого атеросклеротичного ураження СА у пацієнтів із ЦД 2 типу для найбільш значущих з досліджуваних ФР із градаціями ознак представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Діагностичні коефіцієнти й інформативність ознак для визначення наявності стенозуючого атеросклеротичного ураження СА у хворих на ЦД 2 типу без клінічних проявів ІХС

Ознака (x _j)		i	ДК(x _j)	I(x _j)	I(x _i)
вчСРБ, мг/л	>5,0	1	4,00	0,34	2,20
	3,0-5,0	2	3,00	0,44	
	<3,0	3	-7,00	1,42	
HbA _{1c} , %	>9	1	5,00	1,01	1,75
	8-9	2	-2,00	0,12	
	<8	3	-4,00	0,62	
СК, мкмоль/л	>300	1	4,00	0,83	1,36
	<300	3	-3,00	0,53	
Тривалість ЦД, років	>10	1	5,00	0,74	1,36
	5-10	2	-1,00	0,04	
	<5	3	-4,00	0,58	
Оцінка за шкалою HADS, балів	>11	1	2,00	0,26	1,01
	7-11	2	-1,00	0,03	
	<7	3	-6,00	0,72	
САТ, мм рт. ст.	>150	1	7,00	0,75	0,96
	135-150	2	0	0	
	<135	3	-2,00	0,21	
Обтяжена спадковість за ІХС	Так	1	4,00	0,58	0,88
	Ні	2	-2,00	0,30	
КПІ, у. о.	<0,9	1	4,00	0,36	0,72
	0,9-1,3	2	-2,00	0,28	
	>1,3	3	2,00	0,08	
Вік, років	>50	1	1,00	0,07	0,28
	45-50	2	-1,00	0,02	
	<45	3	-3,00	0,19	
Тривалість ГХ, років	>5	1	2,00	0,17	0,24
	<5	2	-1,00	0,07	
ІМТ, кг/м ²	>40	1	1,00	0,01	0,21
	35-39,9	2	1,00	0,02	
	30-34,9	3	0	0	
	25-29,9	4	2,00	0,13	
	<25	5	-2,00	0,05	
ЗХС, ммоль/л	>4,5	1	0	0	0,14
	<4,5	2	-3,00	0,14	
ЛПНЩ, ммоль/л	>2,6	1	0	0	0,13
	<2,6	2	-3,00	0,13	
ІА, у. о.	>3	1	0	0	0,10
	<3	2	-2,00	0,10	

Примітки: i – номер градації ознаки; ДК(x_j) – діагностичний коефіцієнт градації ознаки; I(x_j) – інформативність градації ознаки; I(x_i) – інформативність ознаки.

Таким чином, оцінивши наявність в кожного хворого на ЦД 2 типу тих чи інших ФР, зазначених у таблиці, проводиться індивідуальний розрахунок суми балів ДК за градаціями ознак з урахуванням лише наявних факторів.

Величина порогу «прийняття рішення» визначається величинами допустимих помилок першого (α) і другого роду (β). «Поріг А» являє собою позитивну величину. При його досягненні приймають гіпотезу А (в нашому випадку — наявність у хворого на ЦД 2 типу асимптомного стенозуючого атеросклеротичного ураження СА).

Поріг В є негативною величиною. При його досягненні приймають гіпотезу В (у нашому випадку — відсутність у хворого на ЦД 2 типу стенозуючого атеросклеротичного ураження СА). Замість обчислення порогів можна після прийняття допустимого рівня помилок першого і другого роду визначити їх за допомогою таблиці 2, де α — допустима частка помилок першого роду (коли об'єкт класу А приймають за об'єкт класу В), а β — допустима частка помилок другого роду (помилкова діагностика класу А, коли насправді об'єкт належить до класу В).

Таким чином, за сумою балів ДК, що отримує хворий на ЦД 2 типу при огляді та анкетуванні сімейним лікарем, можливо визначити ризик наявності асимптомного стенозуючого атеросклерозу СА, який

Таблиця 2. Порогові суми ДК					
α β	20%	10%	5%	2%	1%
20%	+6 -6	+6,5 -9	+7 -12	+7 -16	+7 -19
10%	+9 -6,5	+9,5 -9,5	+10 -12,5	+10 -16,5	+10 -19,5
5%	+12 -7	+12,5 -10	+13 -13	+13 -17	+13 -20
2%	+16 -7	+16,5 -10	+17 -13	+17 -17	+17 -20
1%	+19 -7	+19,5 -10	+20 -13	+20 -17	+20 -20

є безпосереднім показником значного ризику розвитку нестабільної стенокардії, ІМ, транзиторної ішемічної атаки, гострого порушення мозкового кровообігу і тромбоемболічних ускладнень.

Помилка в судженні щодо наявності асимптомного стенозуючого АС СА вважається меншою за 5% при сумарній оцінці ≥ 13 балів, а при значенні ≤ 13 балів у пацієнта з вірогідністю 95% відсутнє стенозуюче атеросклеротичне ураження СА. Як показано в таблиці 2, відповідно до отриманої кількості балів ризику (суми ДК) можна визначити вірогідність твердження щодо наявності чи відсутності стенозуючого атеросклеротичного ураження СА для кожного хворого на ЦД 2 типу. Чутливість даного методу становить 94%, специфічність — 93%.

Цей метод було апробовано на базі амбулаторій КНП «ЦПМСД № 2 Святошинського району» м. Києва у 79 хворих на ЦД 2 типу

та на базі КЗ КОР «КОКЛ» у 89 пацієнтів із ЦД 2 типу.

Клінічний випадок

Хворий Л., 43 роки (-3 бали). **Діагноз:** ЦД 2 типу середньої тяжкості.

Скарг, що вказують на наявність захворювань, асоційованих з атеросклерозом, не пред'являє. На прийомі у сімейного лікаря було використано анкету для бальної оцінки ризику стенозуючого атеросклеротичного ураження СА. Після обробки анкети виявилось, що пацієнт хворіє на ЦД 2 типу протягом 11 років (5 балів), на ГХ — 10 років (2 бали); середній рівень САТ за останній рік становить 146,7 мм рт. ст. (0 балів); має обтяжену спадковість за ІХС (4 бали), показник за шкалою депресії та тривоги — 13 балів (2 бали); КПІ — 1,20 і 1,07 у.о. (-2 бали); ІМТ — 28,4 кг/м² (2 бали).

Дані лабораторних показників: середній рівень НbA_{1c} 7,0% (-4 бали); ЗХС 5,9 ммоль/л (0 балів); ХС ЛПНЩ 3,85 ммоль/л (0 балів); ІА 3,4 у.о. (0 балів); СРБ 4,0 мг/л (3 бали); СК 458,67 мкмоль/л (4 бали). Сума балів за ДК становить 13, що відповідає значному ризику асимптомного стенозуючого атеросклеротичного ураження (95%).

Хворому проведено **додаткове обстеження** — дуплексне сканування СА з кольоровим картуванням. Встановлено **діагноз:** стенозуючий атеросклероз СА, стеноз лівої внутрішньої СА до 32% за методом NASCET (до 40% по площі просвіту судини). Направлений на консультацію до кардіолога, призначене відповідне медикаментозне лікування.

Отже, при оцінці ≥ 20 балів ризик асимптомного стенозуючого атеросклеротичного ураження СА становить 99%, від 17 до 20 балів — 98%, від 13 до 17 балів — 95%, від 9,5 до 13 балів — 90%, від 6 до 9,5 балів — 80%, < 6 балів — $< 80\%$. Відповідно, при отриманні від -6 до -9,5 балів із вірогідністю до 80% ризик асимптомного стенозуючого атеросклеротичного ураження СА у даного хворого на ЦД 2 типу на момент огляду відсутній; при значеннях від -9,5 до -13 балів вірогідність цього сягає 90%, від -13 до -17 балів — збільшується до 95%, від -17 до -20 балів — до 98%. При отриманні -20 і менше балів можна говорити про те, що з вірогідністю до 99% асимптомне стенозуюче атеросклеротичне ураження СА у хворого на ЦД 2 типу відсутнє.

Висновки

Застосування представленого способу прогнозування дозволяє збільшити точність оцінки ймовірності асимптомного стенозуючого атеросклеротичного ураження СА у хворих на ЦД 2 типу, що забезпечує адекватне визначення подальшої тактики ведення пацієнта на етапі ПМД з призначенням відповідного комплексу додаткових обстежень, консультацій вузьких спеціалістів, а отже, й більш коректного лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Поздравляем с юбилеем!

2 сентября отметила свой юбилей выдающийся отечественный ученый, педиатр, детский нефролог, доктор медицинских наук, профессор Ингретта Вартаковна Багдасарова. Ее путь в детской нефрологии начался в далеком 1974 г. с должности младшего научного сотрудника Института урологии и нефрологии АМН Украины. Сделав блестящую научную карьеру, в 1993 г. Ингретта Вартаковна возглавила



отдел детской нефрологии этого научно-исследовательского учреждения, а с 2002 г. руководит отделом детской нефрологии ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины». Приоритетные направления ее научных исследований — микробно-воспалительные и иммуннокомплексные заболевания почек у детей, патогенетическая иммуносупрессивная терапия в детской нефрологии, особенности реабилитации детей с болезнями почек. В 2009 г. Ингретта Вартаковна была избрана президентом Украинской ассоциации нефрологов стала лауреатом Государственной премии Украины в области науки и техники. Этой высокой наградой была отмечена ее работа «Розробка та впровадження системи методів діагностики, профілактики і лікування хвороб нирок».

Ингретта Вартаковна Багдасарова — блестящий организатор службы оказания специализированной медицинской помощи детям с нефрологической патологией, а также Учитель, создавший собственную школу детской нефрологии и воспитавший целую плеяду авторитетных отечественных нефрологов. Фундаментальные лекции и яркие выступления Ингретты Вартаковны в рамках научно-практических конференций, ее многочисленные научные публикации всегда вызывают живой интерес у отечественных педиатров и нефрологов. Но наибольшим достижением Ингретты Вартаковны, несомненно, являются жизни и здоровье тысяч маленьких пациентов, сохраненные благодаря ее энциклопедическим знаниям, огромному клиническому опыту, доброте и самоотдаче в работе.

Уважаемая Ингретта Вартаковна! Примите наши искренние поздравления! Желаем Вам всегда сохранять оптимизм, энергичность, неординарность мышления и целеустремленность! Крепкого Вам здоровья, душевной гармонии и новых научных достижений!

Редакция
«Медицинской газеты
«Здоров'я України»



Мультимодальные подходы в неврологии

В Трускавце состоялась XVIII Международная конференция «Мультимодальные подходы в неврологии», в работе которой приняли участие ведущие специалисты-неврологи из Украины, России, Республики Беларусь и Казахстана. В рамках мероприятия прозвучали доклады, посвященные организации неврологической помощи и нейрореабилитации, проблемам инсульта и хронической ишемии мозга, нейроортопедии и хронической боли, диагностике и лечению психоэмоциональных и когнитивных нарушений в неврологической практике. Обзоры некоторых докладов приведены ниже.



Заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк доложила о проблеме сосудистой коморбидности в неврологии.

— Согласно A. Feinstein (1970) коморбидность означает сосуществование у одного пациента двух или более синдромов либо заболеваний, которые патогенетически связаны между собой. В последние годы отмечается значительный рост в популяции числа пациентов с коморбидными состояниями. Так, в начале 1990-х годов данный показатель составлял 42%, а в 2003-2008 гг. — уже 58% (Wong C.M. et al., 2014).

Высокая распространенность сосудистой коморбидности обусловлена рядом факторов: пренебрежительным отношением населения к собственному здоровью, отсутствием реально работающей системы профилактики, а также недостаточным вниманием врачей к начальным симптомам патологии.

В исследовании INTERSTROKE (2010), в котором приняли участие 22 страны с высоким, средним и низким уровнем доходов населения, были идентифицированы 10 факторов риска, с которыми ассоциированы 90% всех инсультов: артериальная гипертензия (АГ), курение, изменение индекса талия/бедро, пищевые факторы риска, отсутствие регулярной физической активности, сахарный диабет, алкоголь, кардиальные причины, соотношение аполипопротеина В и аполипопротеина А1, психологические факторы. Наиболее важным модифицируемым фактором риска инсульта оказалась АГ.

Как острые нарушения мозгового кровообращения, так и хроническая мозговая ишемия приводят к сосудистой деменции. АГ — независимый фактор риска развития когнитивной дисфункции во всех возрастных группах. Высокий уровень артериального давления уже в подростковом возрасте сопровождается нарушением ряда когнитивных функций, в частности математических и творческих способностей. В настоящее время АГ рассматривается как фактор, ускоряющий реализацию генетической предрасположенности к дегенеративным процессам в центральной нервной системе (Lande M. et al., 2013).

Чем меньше диаметр сосуда, тем раньше возникает его поражение и клинические симптомы заболевания. Первыми в патологический процесс вовлекаются периферические артерии, что клинически проявляется эректильной дисфункцией (ЭД). Сегодня ЭД считают субклиническим маркером высокого сердечно-сосудистого риска. В дальнейшем патологические изменения претерпевают артерии большего калибра — коронарные (диаметр 2-5 мм), в последнюю очередь — церебральные (диаметр 6-7 мм). Поэтому на современном этапе сосудистая коморбидность не является патофизиологическим мифом или просто модным термином, за этим понятием стоит конкретное содержание. Морфологическую основу сосудистой коморбидности составляет поражение периферических, коронарных и церебральных артерий.

Патологией сосудистой системы занимаются врачи разных специальностей (сосудистые хирурги, кардиологи, неврологи), хотя с патофизиологической и биологической точек зрения такое разделение не имеет смысла. Известно, что поражение сосудов нескольких бассейнов имеют около 1/4 пациентов с ишемической болезнью сердца, около 2/5 пациентов — с цереброваскулярными заболеваниями, около 3/5 пациентов — с преходящими нарушениями кровообращения (Bhatt D.L. et al., 2006). В результате такого врачебного

подхода с позиций разных специалистов недооценивается объем и тяжесть поражения, несвоевременно проводятся активная профилактика и комплексная терапия.

Патофизиологическая основа развития церебральной дисфункции при сосудистой коморбидности определяется факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с одной стороны, индивидуальными компенсаторными возможностями — с другой. Гипоксия — ключевой патологический процесс, запускающий целый ряд биохимических реакций. Метаболический дисбаланс вследствие гипоксии проявляется снижением скорости окислительного фосфорилирования, изменением поляризации клеточных мембран, несостоятельностью альтернативных путей образования аденозинтрифосфата (АТФ), внутриклеточным ацидозом. Медиаторный дисбаланс, сопровождающий гипоксию, проявляется нарушением кальциевого гомеостаза клетки, эксайтотоксичностью. В условиях гипоксии возникают оксидативный стресс, цитокинный дисбаланс и транскрипционные нарушения.

Нейропластичность — это способность мозга адаптироваться к изменениям окружающей среды. Она обеспечивается посредством функциональных и микроструктурных изменений ткани мозга, например, изменения уровня нейротрансмиттеров или образования новых ассоциативных связей. В нейропластических процессах участвуют нейроны, глия, сосудистая система, изменяется функциональная активность синапсов и их количество. Ангиогенез также является важным фактором ремоделирования мозговой ткани.

Одной из актуальных проблем признана индивидуальная оценка состояния мозга при церебральной дисфункции. Патологические изменения при церебральной дисфункции можно отследить с помощью специфических биомаркеров — нейроспецифических белков нейронального (глутамат, гомоцистеин, нейронспецифическая энолаза, молекула адгезии нервных клеток) и глиального происхождения (белок S-100, основной белок миелина, глиальный фибриллярный кислый белок — GFAP).

К примеру, в 1-3-й дни ишемического инсульта высокая вероятность образования антител к белку S-100 отмечалась у больных в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, она достигала максимума на 9-е сут и сохранялась в течение месяца. Наличие аутоантител к белку S-100 свидетельствует о нарушении целостности гематоэнцефалического барьера. Основным белком миелина — маркером деструкции нервной ткани. Высокие показатели антител к основному белку миелина связаны с тяжестью состояния и большими размерами зоны поражения, их наличие свидетельствует о поражении мембран олигодендроцитов. GFAP — маркер нейроглии. Он входит в состав промежуточных филаментов цитоскелета, регулирует и поддерживает размер и объем клеток, участвует в реализации генетической программы, способствует структурной организации и интеграции метаболизма. Отмечено наиболее высокое содержание этого белка с первых суток заболевания, что свидетельствует о структурных и метаболических нарушениях нейроглии. Фиксация противомозговых антител на структурах мозга может быть обнаружена методом непрямой флуоресценции Кунса при связывании антител с отростками нейронов, ядрами и отростками нейронов мозжечка.

Современная стратегия нейропротекции ориентирована на применение нескольких нейропротекторов, поскольку невозможно контролировать патофизиологический каскад с помощью применения только одного средства, имеющего узконаправленный механизм действия. Нейропротекция будущего — это комбинированная терапия. Повышение уровня трофического обеспечения мозга активирует репаративные



процессы и способствует регрессу неврологического дефицита. Одним из наиболее хорошо изученных нейропротекторов является цитиколин (Цераксон®). Цераксон® усиливает нейрогенез и миграцию клеток-предшественников нейронов в зону поражения в доклинических исследованиях (Diederich K. et al., 2012), повышает нейропластичность и функциональное восстановление после инсульта (Hurtado et al., 2007).

Терапия препаратом Цераксон® индуцирует активацию маркеров пластичности мозга на экспериментальной модели инсульта — цитиколин (цитидиндифосфохолин) значительно улучшал функциональное восстановление и снижал объем повреждения по данным магнитно-резонансной томографии. Цитидиндифосфохолин способствовал повышению концентрации бромдезоксигуанидина, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), синаптофизина и снижению уровня GFAP в перинфарктной зоне по сравнению с аналогичными параметрами в группе контроля (Gutierrez-Fernandez M., 2012).

Эффективность и безопасность перорального применения препарата Цераксон® при когнитивных нарушениях сосудистого генеза легкой степени тяжести была продемонстрирована в открытом мультицентровом клиническом исследовании IDEALE. В нем участвовали 349 пациентов в возрасте ≥65 лет; в основной группе (n=265) применяли цитиколин перорально по 500 мг дважды в день, а в контрольной группе (n=84), сопоставимой по возрасту и уровню образования, использовали плацебо. Оценка когнитивной функции по шкале MMSE оставалась неизменной в группе цитиколина и достоверно снизилась в группе плацебо. По утверждению авторов, цитиколин является эффективным средством лечения легких сосудистых когнитивных нарушений у больных пожилого возраста, имеющим благоприятный профиль безопасности.

Полезным дополнением к лечению постинсультных неврологических расстройств может служить препарат Актовегин. Множественные метаболические эффекты этого средства обеспечивают улучшение энергетического метаболизма мозговой ткани. Под действием лекарственного средства Актовегин отмечаются дозозависимое повышение количества нейронов и синапсов, а также подавление апоптоза и оксидативного стресса. В рандомизированных клинических исследованиях получены положительные результаты при лечении Актовегином пациентов с дегенеративной и смешанной деменцией. В исследовании ARTEMIDA показано положительное влияние 6-месячного курса терапии препаратом Актовегин на когнитивные исходы у пациентов, перенесших ишемический инсульт.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев) Татьяна Николаевна Слободина остановилась на современных подходах к проблеме когнитивных нарушений.

— Точная диагностика когнитивных нарушений — залог своевременной и успешной терапии, которая в конечном счете определяет прогноз заболевания. Наиболее частыми причинами обратимых деменций являются депрессия, лекарственная или алкогольная зависимость, интоксикация медикаментами, парциальные

эпилептические приступы с эпизодами нарушения когнитивной функции, нормотензивная гидроцефалия, некоторые инфекционные заболевания (боррелиоз, нейросифилис, СПИД, герпетическая инфекция и т. д.). Обратимые когнитивные расстройства также характерны для пациентов с субдуральной гематомой, менингиомой лобной области, неопластическими процессами, метаболическими (эндокринными) заболеваниями (гипер- и гипотиреоз, дефицит витаминов B₁₂, B₁, B₆, гипонатриемия, гиперпаратиреозидизм, гиперкальциемия, болезнь Кушинга, болезнь Аддисона, хроническая почечная и печеночная недостаточность). Потенциально обратимыми когнитивными нарушениями считают таковые при хронических психиатрических расстройствах (шизофрения, биполярное расстройство), болезни Вильсона, а также синдромах, связанных с приемом алкоголя (Корсаковский синдром, энцефалопатия Вернике). К быстро прогрессирующим деменциям относят болезнь Крейтцфельда-Якоба, аутоиммунные энцефалиты (Хашимото, лимбические энцефалиты, в т. ч. паранеопластические, нейросаркоидоз), некоторые психические заболевания.

Среди хронически протекающих деменций выделяют первичную корковую (болезнь Альцгеймера, фронтотемпоральная деменция), первичную подкорковую (сосудистая деменция) и смешанную. Болезнь Альцгеймера — самая частая причина деменции, характеризующаяся прогрессирующей атрофией мозга вследствие гибели нейронов в медиобазальных отделах височной и лобной долей, а также отложениями β-амилоида в тканях мозга и сосудах. Наиболее яркими клиническими проявлениями деменции при болезни Альцгеймера являются нарушения памяти — от забывчивости до резкого снижения памяти на текущие события и происшествия последних лет. В дальнейшем возникает тотальная амнезия. У таких больных отмечаются расстройства речи (от элементов амнестической афазии до речевой аспонтанности и логореи), оптико-пространственная агнозия (неузнавание знакомых мест), нарушение письма (аграфия) и чтения (алексия). Для лечения первичной корковой деменции используют ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) и блокаторы NMDA-рецепторов (мемантин).

Цереброваскулярные заболевания, как правило, тесно сопряжены с атеросклерозом мозговых сосудов и АГ, реже — с миелойдной ангиопатией и васкулитами. Причиной цереброваскулярной патологии также могут выступать кардиальные причины, такие как фибрилляция предсердий, эндокардиты, кардиомиопатия и патология крови (гемоглобинопатии). Сосудистая деменция, хоть и вызвана в подавляющем большинстве случаев атеросклерозом мозговых сосудов, в зависимости от уровня поражения имеет свои клинические особенности. Причинами сосудистой деменции могут быть болезнь Бинсвангера, мультиинфарктная деменция, церебральная амилоидная ангиопатия, поражение белого вещества (лейкоареоз) и геморрагические очаги. В отличие от деменции при болезни Альцгеймера сосудистые когнитивные расстройства отличаются психомоторной замедленностью, трудностью в концентрации внимания, нарушением произвольного внимания (сложности при переключении с одного этапа деятельности на другой или отвлечение от намеченной программы), снижением аналитических способностей (в т. ч. в обобщении понятий), подавлением инициативы и мотивации, зрительно-пространственными нарушениями. Ухудшение памяти на текущие события для сосудистой деменции не характерно, в пределах нормы остаются запоминание и воспроизведение событий жизни.

В то же время и болезнь Альцгеймера, и сосудистая деменция характеризуются ремоделированием сосудистого русла. В обоих случаях наблюдается сосудистая дисфункция, которая проявляется утолщением сосудистой стенки и сосудистой окклюзией. На сегодня доказана эффективность некоторых экспериментальных препаратов как в лечении атеросклероза мозговых сосудов, так и болезни Альцгеймера.

Независимо от этиологии деменции и ее характера нейропротекция остается универсальным методом поддержания мозговых функций. Эффективность и хороший профиль безопасности перорального приема препарата Цераксон® показаны в исследовании IDEALE у пожилых пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и подтверждены выводами метаанализа. Доказательства в пользу терапевтической результативности Цераксона упоминаются

в Европейских рекомендациях по лечению и профилактике инсульта и транзиторных ишемических атак.

В качестве превентивных мер касательно деменции показаны снижение кардиоваскулярного риска, профилактика и лечение цереброваскулярных заболеваний. Эффективно предотвращают когнитивные расстройства формирование стрессоустойчивости, двигательная и интеллектуальная активность.



Ассистент кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины и лечебной физкультуры терапевтического факультета Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Тамара Хачатуровна Михалева доложила о проблеме постинсультных когнитивных нарушений.

— Качество жизни после перенесенного инсульта во многом определяется степенью выраженности когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений, наличием депрессии и сексуальной дисфункции, речевых и двигательных нарушений. Согласно статистическим данным, до 80% пациентов, перенесших мозговой инсульт, имеют различные двигательные нарушения, 48-70% страдают от хронической боли, у 40-70% наблюдаются когнитивные нарушения разной степени выраженности, у 6-7% — постинсультная эпилепсия. Депрессия выявляется у 30-68% пациентов, перенесших инсульт, более 90% таких больных страдают от сексуальной дисфункции.

Деменция вследствие инсульта рассматривается как один из вариантов обратимого процесса, поэтому своевременная диагностика у таких больных имеет огромное значение. Сам по себе факт перенесенного инсульта должен быть основанием для оценки когнитивных функций, даже если пациент производит впечатление внешне «сохранного». У большинства



больных эмоционально-аффективные, в т. ч. и депрессивные, нарушения — составная часть деменции. Перенесенный инсульт в 4-12 раз увеличивает риск возникновения деменции. У пациентов старше 60 лет риск появления деменции в первые 3 мес после инсульта в 9 раз выше, чем в популяции младше 60 лет. Деменция возникает у 10-30% постинсультных пациентов, ранее не имевших выраженных когнитивных нарушений.

Эмоционально-аффективные расстройства являются одновременно наиболее распространенным и наименее часто диагностируемым нарушением после перенесенного инсульта. Помимо депрессии к патологическим симптомам относят тревогу, эмоциональную лабильность, манию, патологический плач. Инсульт признан независимым фактором риска возникновения депрессии. В первые месяцы после инсульта появление признаков депрессии обусловлено повреждением мозговой ткани, но в отдаленном периоде ключевая роль отводится психологическим факторам. Депрессия быстрее развивается при инсульте лобной доли и базальных ганглиев левого полушария. Патогенез постинсультной депрессии связан со снижением содержания моноаминов (серотонина и норадреналина), увеличением концентрации провоспалительных цитокинов (воспалительная реакция на ишемию, сопровождающаяся уменьшением количества серотонина). Постинсультные депрессии по частоте превышают другие аффективные нарушения, достигая 30-68%. При этом терапия постинсультной депрессии вызывает определенные трудности. Во-первых, пациенты, имеющие повреждение подкорковых структур, подвержены побочному действию антидепрессантов. Во-вторых, эффект антидепрессантов

в пожилом возрасте наступает не ранее чем через 6-8 нед регулярной терапии. Важным аспектом лечения депрессии у таких больных является необходимость сочетания антидепрессантов и базовой терапии сосудистой патологии головного мозга.

Нейрогенная ЭД является не только следствием поражения различных отделов головного и спинного мозга, но и зачастую обусловлена психогенными причинами. Поэтому инсульт редко бывает непосредственной причиной сексуальной дисфункции, чаще она связана с афатическими и двигательными нарушениями (в т. ч. гемиплегией), тревогой и страхом рецидива инсульта, что приводит к снижению сексуального влечения. Психологические факторы риска сексуальных расстройств при инсульте, как правило, оказывают большее влияние, чем физические. Однако анатомическое поражение структур центральной нервной системы также играет не последнюю роль в формировании сексуальных расстройств. Так, поражение таламуса и других структур лимбической системы, лобной областей приводит к развитию гиперсексуальности, височной области — к аффективным реакциям. При правостороннем патологическом процессе отмечается гипוליбидемия, при поражении корково-лимбических структур головного мозга и повышении уровня гормонов гипофиза (пролактина, фолликулостимулирующего гормона) — ЭД. В исследовании T.N. Monga и соавт. частота ЭД у постинсультных больных достигала 62%. В исследовании A.O. Akinpelu и соавт. (2013) сексуальная дисфункция выявлена у 94,8% постинсультных мужчин в возрасте 38-79 лет. I.M. Thompson и соавт. (2005) изучали время наступления ЭД у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и пришли к выводу, что ЭД предшествовала инфаркту миокарда и ишемическому инсульту. Таким образом, есть основания предполагать, что ЭД относится к ранним предикторам развития цереброваскулярных заболеваний.

Одним из направлений этиопатогенетического лечения является нейропротекторная терапия. Идеальная стратегия нейропротекции — одновременное воздействие на нейрометаболический, оксидативный стресс и нейромедиаторный дисбаланс. Обеспечить такое влияние может препарат цитиколина Цераксон®. Антиоксидантное действие лекарственного средства Цераксон® обусловлено его способностью увеличивать синтез глутатиона и угнетать процессы перекисного окисления липидов. Цераксон® активирует биосинтез фосфолипидов на фоне подавления активности фосфолипазы A2, чем объясняется его мембраностабилизирующее действие. Усиление нейропластичности на фоне терапии Цераксоном связано с увеличением плотности и ветвистости дендритов за счет повышения уровня факторов роста и количества циркулирующих эндотелиальных клеток. Известно, что Цераксон® реализует антиапоптотический эффект путем снижения экспрессии прокаспаз и фрагментации ядерной ДНК, а также повышения экспрессии антиапоптотического гена BCL2 (Alvarez-Sabin J. and Roman G., 2013). Цераксон® — антагонист глутамата, он участвует в синтезе холина и ацетилхолина, достоверно увеличивает концентрацию фосфатидилхолина в полосатом теле. Эффективность препарата Цераксон® была показана в многоцентровом клиническом исследовании IDEALE, которое проводилось в шести регионах Италии. Как свидетельствуют его результаты, Цераксон® достоверно замедлял снижение когнитивных функций у пожилых пациентов. Добавление лекарственного средства Цераксон® к нейропсихологической реабилитационной программе значительно повышало эффективность лечения когнитивных нарушений (Leon-Carrion J. et al., 2000).

Актовегин — еще один эффективный препарат, оказывающий болезньюмодифицирующее действие у постинсультных больных. Применение препарата Актовегин у пациентов, перенесших инсульт, было изучено в исследовании ARTEMIDA. Использование данного средства в течение 6 мес было более эффективным в отношении восстановления когнитивных функций по сравнению с плацебо.

Сочетанное назначение препаратов Актовегин и Цераксон® позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов после инсульта (Ковальчук В.В., 2013), дает возможность восстановить неврологические функции у постинсультных больных.

Подготовила **Мария Маковецкая**

UA/CNS/0916/0052





Довіра препаратам KRKA — це довіра
європейським інноваціям та високій якості

Роксера

розувастатин

таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг



**Роксера 15 мг та 30 мг:
нові дози — нові можливості**



Роксера — єдиний розувастатин, що має 6 дозувань! ¹

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.** Первинна гіперхолестеринемія (тип Іа) чи змішана дисліпідемія (тип ІІb). Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. Зниження прогресування атеросклерозу. **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 та годування груддю; дітям віком до 18 років. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Роксера можна приймати в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетку ковтають, запиваючи водою. Не слід розжовувати або дробити таблетку. **Лікування гіперхолестеринемії.** Рекомендована початкова доза становить 5 мг чи 10 мг перорально 1 раз на день. При виборі початкової дози слід враховувати рівень холестерину конкретного пацієнта та серцево-судинний ризик, а також можливий ризик виникнення побічних реакцій. Титування до доз 30 мг та 40 мг слід розглядати для пацієнтів з тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком з боку серцево-судинної системи, яким застосування препарату у меншій дозі не дало бажаного ефекту і які повинні перебувати під регулярним спостереженням. **Запобігання серцево-судинних захворювань.** При високому ризикі серцево-судинних захворювань слід призначати дозу 20 мг на добу. **Дозування при порушенні функції нирок.** Для пацієнтів з легким порушенням функції нирок змінювати дозування не потрібно. Для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказані дози 30 мг та 40 мг. Для пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок застосування препарату Роксера протипоказано. **Побічні реакції.** **Загальні порушення.** Часто: астения. **З боку імунної системи.** Рідко: реакції підвищеної чутливості, включаючи ангіоневротичний набряк. **З боку нервової системи.** Часто: головний біль, запаморочення. **З боку травної системи.** Часто: запор, абдомінальний біль, нудота. Рідко: панкреатит. **З боку шкіри та підшкірних тканин.** Нечасто: висипання, свербіж та кропив'янка. **З боку скелетної мускулатури.** Часто: міалгія. Рідко: міопатія та рабдоміоліз. **З боку нирок та сечовивідних шляхів.** Часто: протеїнурія. **З боку печінки та жовчовивідних шляхів.** Дуже рідко: жовтяниця, гепатит. Рідко: підвищення рівнів трансаміназ. Як і з іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази, частота появи побічних реакцій залежить від дози. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС 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. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** 30 та 60 таблеток по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг (блістери по 10 таблеток). **Категорія відпуску.** За рецептом.

Посилання: 1. Система дослідження ринку Фармстандарт компанії Миріон, 07.2013.

АТОРИС

таблетки по 10 мг, 20 мг та 40 мг аторвастатин



Склад. 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 40 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТС С10А А05. **Показання.** Гіперхолестеринемія (Первинна гіперхолестеринемія та комбінована гіперліпідемія; гомозиготна родина гіперхолестеринемія). Попередження серцево-судинних ускладнень. **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. Стартова і підтримуюча дози повинні підбиратися індивідуально, відповідно до вихідного значення ХС ЛПНЩ, мети лікування та від чутливості пацієнта до препарату. **Побічні реакції.** Аторвастатин зазвичай добре переноситься. Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. **З боку психіки:** депресія, порушення сну. **З боку імунної системи:** алергічні реакції, анафілаксія. **Метаболічні порушення:** 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 дихальної системи:** інтерстиціальна хвороба легень, біль у горлі та гортані, носова кровотеча. **Інфекції та інвазії:** назофарингіт, інфекція сечовивідного тракту. **З боку системи крові та лімфатичної системи:** тромбоцитопенія. **З боку органів зору:** затімарення зору, порушення зору. **З боку серцево-судинної системи:** інсульт. **З боку органів слуху:** дзвін у вухах, втрата слуху. **З боку травного тракту:** запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. **З боку гепатобіліарної системи:** гепатит, холестаза, печінкова недостатність. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса — Джонса, токсичний епідермальний некроліз, розрив сухожилля. **З боку кістково-м'язової системи:** міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, шиї, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендопатія. **Загальні порушення:** нездужання, астения, 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 частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (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 ліпід плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка:** Таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг №30 та №90 (10 таблеток у блістері). **Категорія відпуску:** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ТОВ «KRKA 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: ukraine@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.

Современные возможности профилактики ИБС с помощью статиноотерапии

Как известно, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой наиболее серьезную угрозу здоровью населения нашей страны. Согласно данным отечественной статистики, ССЗ – причина 60% смертей в Украине. Подобные нарушения имеют около 25 млн наших соотечественников (приблизительно каждый второй!).



Именно этой острой проблеме и возможностям профилактики ССЗ была посвящена наша беседа с профессором кафедры внутренней медицины № 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктором медицинских наук Еленой Акиндиной Коваль.

? Уже многие годы Украина занимает «лидирующие» позиции по смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). Скажите, пожалуйста, изменилась ли как-то ситуация в последнее время?

— К сожалению, нет. Украина продолжает прочно удерживать это печальное лидерство. При этом 67% летальных исходов в структуре сердечно-сосудистой смертности обусловлены прогрессированием атеросклероза (АС): острым коронарным синдромом, последствиями неуклонно прогрессирующей с годами ИБС с исходом в ишемическую сердечную недостаточность, цереброваскулярными осложнениями (ишемическими инсультами и транзиторными ишемическими атаками), а также разнообразными последствиями мультифокального АС (инсульт – инфаркт, инфаркт – мезентериальный тромбоз).

Последняя комбинация еще 10 лет назад казалась исключительно редкой. В настоящее же время в течение только прошлого года в наш региональный центр неотложной помощи в Днепре поступило 3 таких пациента.

Как показывают результаты многонационального регистра EUROASPIRE IV, в котором участвует и Украина, ситуация далека от совершенства даже в развитых странах Европы.

? Существуют ли на сегодняшний день возможности предупредить развитие ИБС?

— Нет такой ситуации, которую нельзя было бы предотвратить, зная ее причины и последствия, но для этого нужны четкие координированные усилия врачей, органов здравоохранения и пациентов. Ключевое условие, *conditio sine qua non*, — желание и усилие самого человека. Не последнюю роль в обеспечении наличия последнего играют и СМИ, прежде всего телевизионная реклама.

Единственный позитивный момент — это появление рекламы ацетилсалициловой кислоты (АСК) в профилактике сердечно-сосудистых катастроф, изредка мелькающей среди всех растительных препаратов, метаболитических средств, пищевых добавок. К сожалению, прием статинов в качестве жизнеспасающей терапии никто не рекламирует. Я не поддерживаю лечение по телевизору, но очень часто пациенты сохраняют приверженность терапии, когда многократно и в различных интерпретациях слышат в СМИ подтверждение словам врача.

Известно, что кандидат в президенты США Дональд Трамп неоднократно хвастался своим отличным здоровьем, идеальными показателями холестерина и низким сердечно-сосудистым риском. Лечащий врач назвал медикаменты, которые ежедневно принимает Д. Трамп, — это малая доза АСК и розувастатин. Так, желание следовать за одним из лидеров общественного мнения может положительно повлиять на решение многих пациентов, и это та информация, которая совершенно уместна как массовая.

Вместо этого практические врачи общего профиля часто повторяют растиражированные рекламой фразы: «Это «подпитает» ваше сердце и не повредит печени». В результате фармацевтический рынок Украины превратился в удивительную страну метаболитической терапии, которая не способна повлиять на продолжительность и качество жизни, но «отнимает» деньги украинских пациентов, которые могли бы быть инвестированы в жизнеспасающие препараты для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Среди них одно из первых мест занимает печально известный в последнее время мельдоний. За деньги (согласно актуальным

расценкам в розничной сети), потраченные на препараты мельдония, можно было бы обеспечить 2,6 млн больных ИБС статинами, например препаратом аторвастатина Аторисом в высокой терапевтической дозе 30 мг, с целью продления их жизни. Препарат проверен в многочисленных (в том числе терапевтической эффективности) клинических исследованиях и, в отличие от метаболитических препаратов, снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с ИБС.

Результаты подобных действий бездумного торжества метаболитической терапии без соответствующих показаний всегда приводят к негативным последствиям. Я не хочу повторять старые истины в газете для профессионалов, но хотелось бы упомянуть в этой связи совсем новые убедительные данные регистра 2016 г. с красноречивым названием Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry analysis — анализ контроля липидного профиля пациентов врачами. В нем проанализированы данные 5906 взрослых, имевших показания к назначению статинов и получавших рутинную терапию. Из них только 74% использовали статины (всего в 45% случаев — статиноотерапию необходимой интенсивности). Наибольший разрыв наблюдался в рекомендациях по применению интенсивной статиноотерапии: из 80% больных, нуждающихся в ней, ее получали только 29%. Исследователи заключили, что результатом этого является клиническая инерция, особенно высокая в первичной профилактике у лиц высокого уровня риска, пациентов с сахарным диабетом (СД), среди женщин, а также сложность длительной титрации доз препаратов для врача и неприязнь к этому со стороны больного.

К сожалению, в Украине ситуация в разы хуже. Но возможности для преодоления есть. Сейчас доступны генерические препараты мощных статинов хорошего качества, прошедшие контроль Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА). Одним из таких препаратов является Роксера, которая имеет очень широкий спектр дозировок, в том числе уникальные дозировки 15 и 30 мг. Дозу 15 мг можно рассматривать как оптимальную стартовую для лечения пациентов с ИБС, позволяющую снизить уровень ХС ЛПНП до 50%, чего требуют современные руководства.

? Как можно помочь пациентам с уже установленным диагнозом ИБС? Можно ли улучшить их прогноз, или они обречены?

— Как убедительно доказано на сегодняшний день результатами многоцентровых клинических исследований ASTEROID, METEOR, SATURN, YELLOW и др., при применении по показаниям интенсивной статиноотерапии можно не только приостановить, но и вызвать обратное развитие (регресс) атеросклеротических бляшек, особенно нестабильных, мягких, богатых липидами, то есть стабилизировать на многие годы атеросклеротический процесс, лежащий в основе ИБС.

В одном из исследований, проведенном в 2016 г. в Китае в пекинском госпитале Фувай, пациенты без симптомов ишемии, но с атерогенной дислипидемией были разделены на 3 группы и наблюдались в течение 2 лет. Первая группа получала интенсивную статиноотерапию (40 мг аторвастатина либо 20–30 мг розувастатина), вторая — 10–20 мг аторвастатина или 5–15 мг розувастатина, третья не получала препараты этого класса. У больных первой группы за время наблюдения существенно улучшился липидный профиль, снизились все атерогенные фракции — уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов ($p < 0,001$), достоверно возросла концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). У пациентов группы умеренно интенсивной статиноотерапии изменения атерогенных фракций были на грани достоверности с незначительными изменениями ХС ЛПВП; соответствующие показатели у участников третьей группы (не получавших статинов) не изменились.

Как показало новое крупное исследование В.А. Ference и соавт., результаты которого обсуждались в сентябре

на конгрессе Европейского общества кардиологов (ЕОК), снижение уровня ХС ЛПНП совместно с нормализацией артериального давления в течение жизни способны уменьшить вероятность сердечно-сосудистых событий на 86%. Тем самым были подтверждены недавние результаты масштабного и длительного исследования HOPE-3, выявившего позитивное влияние розувастатина в качестве первичной профилактики на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском без ИБС.

В работе В.А. Ference и соавт. проанализированы данные 102 тыс. пациентов, ранее включенных в 14 когортных эпидемиологических исследований, у 14 350 из которых развились сердечно-сосудистые события. Снижение на 1 ммоль/л и сохранение в течение длительного периода жизни низкого уровня ХС ЛПНП наряду со снижением систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. уменьшало риск сердечно-сосудистых событий в течение жизни на 86,1%. Последние научные данные и огромная доказательная база, обобщенная в обновленных рекомендациях ЕОК 2016 г. по профилактике ССЗ и лечению дислипидемий, убедительно свидетельствуют, что все пациенты с ИБС должны получать статины независимо от уровня общего холестерина, а целью лечения является концентрация ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л или ее снижение не менее чем на 50% от исходного уровня.

Более того, как было доложено в сентябре текущего года на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета G. Seghier, терапия статинами в качестве вторичной профилактики ИБС у пациентов с СД способствует снижению у них риска возникновения различных инфекций на 23% (доказано, что вероятность развития инфекций у данного контингента больных в 5 раз выше в сравнении с таковой в общей популяции).

Аналогичные результаты получены и в группе участников без СД, получающей статины. В преддверии зимы подобные данные являются руководством к действию для всех врачей общей практики, которые планируют в ведении больных в дополнение к метаболитическому средству использовать еще и иммуномодулирующий препарат: следует немедленно назначить больному статины и постоянно контролировать их прием.

? Как правильно выбрать оптимальный препарат для лечения, учитывая разнообразие медикаментов на украинском рынке?

— Действительно, существует множество похожих лекарственных средств. Например, только препаратов аторвастатина в нашей стране зарегистрировано более 30. А от правильно выбранного медикамента в конечном итоге зависит эффективность лечения. Врачи часто ссылаются на личный опыт. Он, конечно, важен. Но кто из специалистов ведет статистику тех же осложнений и т. п.?

При выборе препарата имеет значение качество, условия производства и доказанная в клинических исследованиях эффективность. В этом плане лучше отдавать предпочтение оригинальным молекулам. Но высокая стоимость не позволяет использовать их большинству украинских пациентов. Выходом являются качественные генерики с доказанной эффективностью, производимые компаниями, заслуживающими доверия. Например, препарат Аторис (KRKA) продемонстрировал такие же эффективность и безопасность, как и оригинальный аторвастатин, в прямом сравнительном исследовании INTER-ARS. Кроме того, он имеет собственную доказательную базу в виде клинических исследований, наиболее известными из которых являются ATLANTICA, FARVATER, OSCAR, ATOP.

Среди препаратов розувастатина особо хочется выделить Роксеру, которая на сегодняшний день является наиболее хорошо исследованным генерическим розувастатином. В клинических исследованиях с использованием препарата Роксера приняли участие более 7 тыс. пациентов из 8 стран. А широкий спектр дозировок препарата, включая уникальные дозы 15 и 30 мг, позволяет подобрать лечение в соответствии с потребностями каждого пациента.

Подготовила **Наталья Мельникова**



Псевдоінфарктна графіка ЕКГ у хворої із спонтанним пневмотораксом

Клінічний випадок

Хвора Н., 79 років, 09.11.2014 р. була госпіталізована в кардіологічне відділення Київської міської клінічної лікарні (КМКЛ) № 1 зі скаргами на тиск у лівій половині грудної клітки, виражену задишку, відчуття нестачі повітря. Перелічені скарги почали турбувати вночі напередодні дня госпіталізації. За медичною допомогою звернулася вранці наступного дня через погіршення самопочуття, що проявлялось у посиленні задишки, відчуття нестачі повітря, болю та дискомфорту у грудній клітці. До приїзду бригади швидкої медичної допомоги пацієнтка приймала таблетки нітрогліцерину по 0,5 мг під язик, що не сприяло покращенню стану.

Анамнез. Раніше відзначала епізодичні напади болю, що зникали після застосування нітратів сублінгвально. В анамнезі артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (ІХС) та хронічне захворювання легень. Систематично ліки не приймала.

Об'єктивний огляд. На момент госпіталізації при первинному огляді стан хворої тяжкий. Свідомість ясна. Будова тіла астенична, нормального живлення (зріст 162 см, вага 51 кг). Шкірні покриви блідо-рожевого кольору, чисті, без видимих патологічних уражень, лімфатичні вузли не збільшені. Пульс ритмічний, частота серцевих скорочень (ЧСС) 122 уд./хв. Артеріальний тиск (АТ) 130/80 мм рт. ст. Тони серця ритмічні, м'який систолічний шум над всіма точками аускультатії, акцент II тону над аортою та легеневою артерією. Частота дихання (ЧД) 32 уд./хв. Над правою легенею перкуторний звук без особливостей, над лівою – з коробковим відтінком. Аускультативно: у лівій легені дихання не вислуховується, у правій легені – везикулярне дихання, хрипів немає. Живіт симетричний, при пальпації м'який, безболісний. Перистальтика вислуховується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні випорожнення в межах норми.

Дані лабораторних та інструментальних досліджень. На електрокардіограмі (ЕКГ) при госпіталізації 09.11.2014 р.: ритм синусовий, регулярний із ЧСС 103 уд./хв, патологічний

зубець QS у відведеннях V1-V3, підйом сегмента ST у відведеннях V2-V3, негативний зубець T у відведеннях I, II, III, aVF, V2-V6, тобто зміни, характерні для підгострої стадії Q-інфаркту міокарда передньої стінки лівого шлуночка (рис. 1).

Проте тропоніновий тест виявився негативним, що виключало наявність гострого некрозу міокарда на момент обстеження.

Хворій проведено рентгенографію органів грудної порожнини (ОГП) у прямій проекції (09.11.2014 р.): легеневий малюнок з лівого боку відсутній, ліва легень колабована до 1/3; органи середостіння зміщені праворуч, легеневий малюнок із правого боку посилений; корені ущільнені, синуси вільні; грудний сколіоз, кіфоз (рис. 2).

Враховуючи рентгенологічні зміни, хвору оглянув черговий хірург КМКЛ № 1, який діагностував спонтанний лівобічний пневмоторакс і направив пацієнтку до відділення торакальної хірургії КМКЛ № 17, де їй був поставлений дренаж за Бюлау у II міжреберному проміжку по лівій середньоключичній лінії. Після цього через збереження вищеписаних інфарктоподібних змін ЕКГ хвора того ж дня повернулася до кардіологічного відділення КМКЛ № 1 для подальшого лікування.

Результати лабораторних обстежень (10.11.2014 р.). Загальний аналіз крові: гемоглобін – 122 г/л, еритроцити – $4,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $8,4 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 8 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 69 г/л, загальний білірубін – 9,5 ммоль/л. Загальний аналіз сечі (11.11.2014 р.): питома вага – 1027, білок – 0,066 г/л, лейкоцити – 4-7 у полі зору, еритроцити – 3-4 в полі зору.



Рис. 2. Рентгенограма ОГП хворої Н. при госпіталізації в КМКЛ № 1 від 09.11.2014 р.

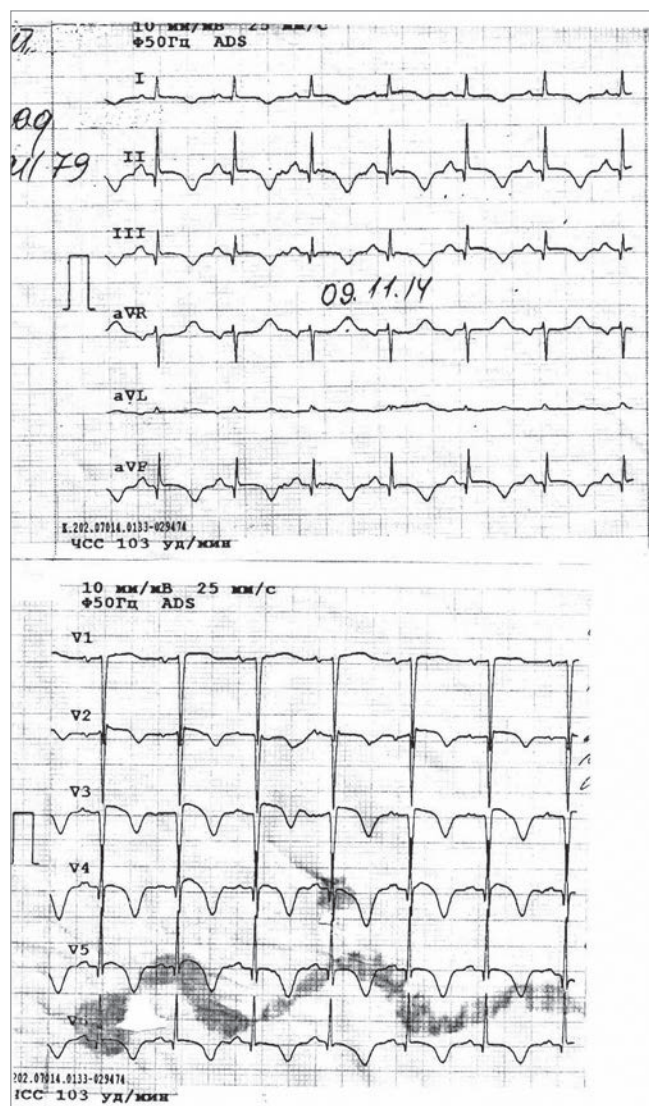


Рис. 1. ЕКГ хворої Н. при госпіталізації в КМКЛ № 1 від 09.11.2014 р.

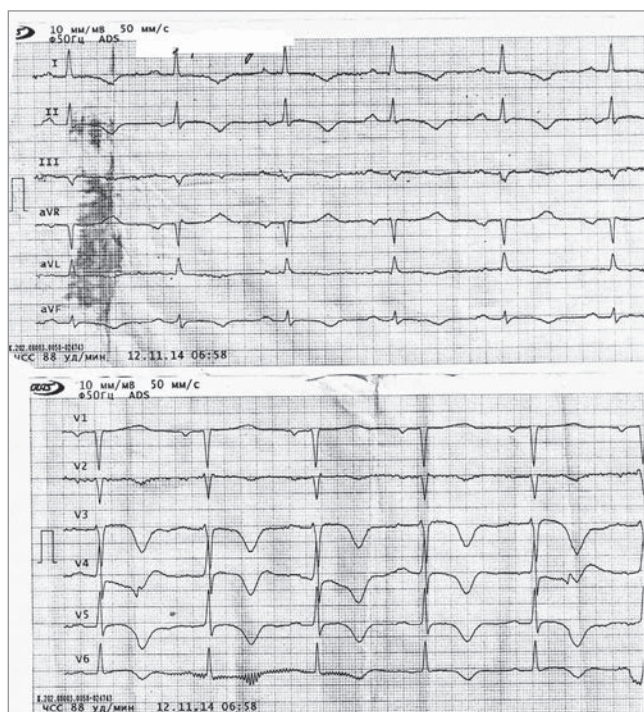


Рис. 3. ЕКГ хворої Н. від 12.11.2014 р.



С.О. Гаврилюк

Повторний тропоніновий тест (12.11.2014 р.) також виявився негативним: 0,232 нг/мл.

Таким чином, жодних лабораторних ознак некрозу міокарда виявлено не було, проте це не виключало наявності гострого коронарного синдрому без некротичних змін.

Уже 12.11.2014 р. на ЕКГ спостерігалася позитивна динаміка: зникнення зубців QS та поява зубців R у відведеннях V1-V3; також відзначалося формування ознак неповної блокади правої ніжки пучка Гіса (рис. 3).

Хворій проведено контрольну рентгенографію ОГП (11.11.2014 р.), згідно з результатами якої констатовано позитивну динаміку – ліва легень почала розпрямлятися (рис. 4).

13.11.2014 р. пацієнтку вдруге оглянув торакальний хірург, консультативний висновок: «Спонтанний лівобічний пневмоторакс. Стан після дренажу плевральної порожнини з лівого боку за Бюлау 09.11.2014 р.».

При ехокардіографії (ЕхоКГ) 14.11.2014 р. відзначалися аортосклероз, кальциноз аортального та мітрального клапанів, незначна мітральна та трикуспідальна недостатність, невелика гіпертрофія лівого шлуночка та його діастолічна дисфункція I типу, початкова легенева гіпертензія. Порожнини серця не розширені, глобальна скоротливість міокарда лівого шлуночка не знижена, локальних порушень скоротливості не виявлено. Таким чином, під час ЕхоКГ не було виявлено ознак гострого коронарного синдрому.

Пацієнтці призначено таке лікування: клопідогрель, ацетилсаліцилова кислота / гідроксид магнію, пантопразол, аторвастатин, ізосорбиду динітрат, амброксол, амоксицилін/клавуланат, левофлоксацин, метамізол натрію, дифенгідраміну, папаверин, фондапаринукс натрію, глюкозо-інсуліно-калієва суміш, магнію сульфат, комплекс кверцетину з повідоном, фізіологічний розчин, мелдоній.

Динаміка. На фоні проведеної терапії стан пацієнтки поліпшився: зникли відчуття нестачі повітря та дискомфорту, біль у грудній клітці, ЧСС зменшилася до 84-90 уд./хв, ЧД зменшилася до 20 уд./хв, почало вислуховуватися везикулярне дихання в лівій легені.

Хворій рекомендовано амбулаторне лікування та виконання таких умов: спостереження сімейного лікаря, пульмонолога та кардіолога районного консультативно-діагностичного центру за місцем проживання, дотримання режиму праці та відпочинку, прийом клопідогрелю 75 мг увечері після їжі та аторвастатину 20 мг увечері після їжі, контроль артеріального тиску та ліпідограми.

Аналіз клінічного випадку та даних літератури

У доступній вітчизняній та російськомовній літературі нами не знайдено описаних подібних випадків псевдоінфарктної графіки ЕКГ при лівосторонньому спонтанному

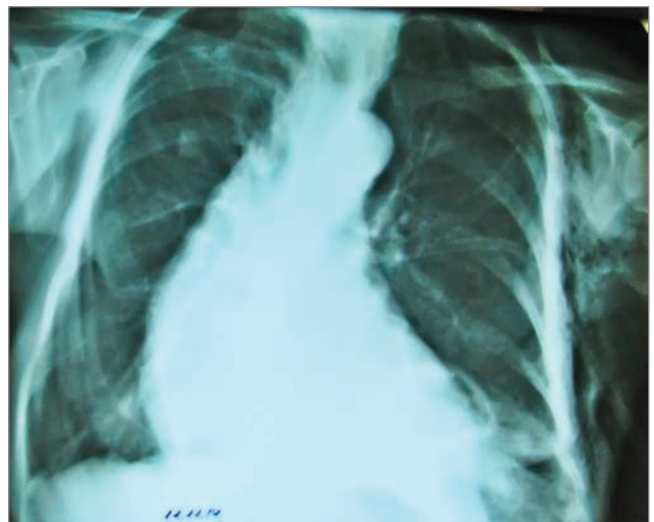


Рис. 4. Рентгенограма ОГП хворої Н. від 11.11.2014 р.

пневмотораксі, якщо не враховувати російськомовного перекладу 1993 р. відомого англомовного керівництва з клінічної ЕКГ А.Б. де Луна [1]. Переважно саме на це керівництво і посилаються в більш пізніх оглядах, підручниках та посібниках з ЕКГ-діагностики інфаркту міокарда численні автори з країн колишнього СРСР, вказуючи пневмоторакс у переліках причин псевдоінфарктних змін ЕКГ. Найбільш ранній опис випадку інфарктоподібних змін при пневмотораксі, посилання на який вдалося знайти в мережі Інтернет, опубліковано в 1928 р. у American Heart Journal [2].

Оскільки в першій половині ХХ сторіччя був достатньо поширеним метод лікування туберкульозу легень шляхом створення штучного пневмотораксу, в науковій літературі існує досить багато спостережень змін ЕКГ при такому стані. Публікації другої половини ХХ та початку ХХІ сторіччя ґрунтуються переважно на випадках спонтанного, ятрогенного та травматичного пневмотораксу. Проте в переважній більшості публікацій особливості ЕКГ характеризуються відхиленням електричної вісі серця праворуч, інверсією зубців Т у грудних відведеннях, змінами амплітуди комплексу QRS, блокадою правої ніжки пучка Гіса різного ступеня вираженості [3-7]. Значно рідше, за даними літератури, реєструється підйом сегмента ST без виникнення патологічних зубців Q або QS [8, 9]. Класична ж картина ЕКГ-ознак Q-інфаркту міокарда передньої стінки лівого шлуночка спостерігається тільки в окремих випадках пневмотораксу [10, 11]. Існує припущення, що механізмом таких ЕКГ-змін є потрапляння повітря у простір між серцем та грудною стінкою в поєднанні з ротацією серця внаслідок пневмотораксу [1, 2]. На відміну від справжнього Q-інфаркту міокарда ЕКГ-зміни в подібних випадках не супроводжуються локальними або глобальними порушеннями скоротливості шлуночків серця за даними ЕхоКГ, тропонінові тести негативні, відсутні лабораторні ознаки резорбтивно-некротичного синдрому, а патологічні зубці Q або QS зникають протягом кількох днів у процесі ліквідації пневмотораксу та розправлення легені, як і було в описаному нами випадку.

Проте важливо усвідомлювати, що рентгенологічно підтверджений пневмоторакс сам по собі не виключає діагнозу інфаркту міокарда, так само як і наявність інфаркту не виключає супутнього пневмотораксу. Так, у науковій літературі можна знайти опис клінічного випадку поєднання

обох патологічних станів у пацієнтки віком 76 років [12]. Згаданий випадок примітний тим, що спочатку за ЕКГ був діагностований Q-інфаркт міокарда передньої стінки лівого шлуночка (відзначено позитивний результат тропонінових тестів, при ЕхоКГ виявлено локальні порушення скоротливості лівого шлуночка). Після реперфузійної терапії, невідкладної ангіопластики та вдало проведеного стентування інфарктзалежної коронарної артерії тим не менш зберігалася виражена задишка, що спонукало до проведення рентгенографії ОГП у прямій проекції. Саме це дослідження і виявило лівосторонній пневмоторакс. Ця ситуація свідчить про небезпечність нехтування ретельним загальноклінічним обстеженням з аускультациєю та перкусією легень.

Відкритим залишається питання кардіологічних аспектів ведення пацієнтів із псевдоінфарктною ЕКГ при спонтанному пневмотораксі. Відсутність ознак некрозу міокарда не означає відсутності ІХС, особливо в похилому і середньому віці та за наявності численних факторів ризику. Крім того, не завжди доступними є технічні можливості терміново виключити гострий коронарний синдром без некрозу міокарда, а наявність дихальних порушень збільшує кардіальний ризик. Тож при високій імовірності ІХС цілком доречним, окрім дренування плевральної порожнини, буде проведення консервативного лікування, подібного до стратегії у разі нестабільної стенокардії (фендапаринукс натрію, подвійна антитромбоцитарна терапія, статини). Доцільність призначення нітратів, антигіпоксантив і β-адреноблокаторів (останні в описаному нами випадку не використовувалися), так само як і необхідність застосування антибіотиків за відсутності ознак інфекційного ураження, є дискусійними і мають розглядатися індивідуально в кожному окремому випадку.

Висновки

- Спонтанний лівобічний пневмоторакс може супроводжуватись електрокардіографічними ознаками Q-інфаркту міокарда передньої стінки лівого шлуночка, що потребує невідкладної диференційної діагностики з використанням тропонінових тестів та рентгенографії ОГП (за можливості – ЕхоКГ).
- На відміну від справжнього інфаркту міокарда патологічні зубці Q та/або QS на ЕКГ зникають протягом кількох днів у процесі ліквідації пневмотораксу.

• До остаточного виключення діагнозу супутнього інфаркту міокарда доцільно розглядати такий випадок як гострий коронарний синдром та проводити відповідну консервативну терапію в поєднанні з дренуванням плевральної порожнини.

• Верифікований Q-інфаркт міокарда передньої стінки лівого шлуночка, у свою чергу, може супроводжуватися супутнім спонтанним лівобічним пневмотораксом (цей патологічний стан вдається запідозрити при ретельному аускультативному та перкуторному обстеженні грудної клітки, підтвердити – за допомогою рентгенографії ОГП).

Література

1. Де Луна А.Б. Руководство по клинической ЭКГ / Пер. с англ. – М. Медицина, 1993. – 704 с.
2. Masters A.M. The electrocardiographic changes in pneumothorax in which the heart has been rotated: the similarities of some of these changes to those indicating myocardial damage // Am. Heart J. – 1928. – № 3. – P. 472-483.
3. Armen R.N., Frank T.V. Electrocardiographic Patterns in Pneumothorax // Chest. – 1949, June. [Electronic resource]. – Access mode: http://journal.publications.chestnet.org/ on 02/14/2016.
4. Krenke R., Nasilowski J., Przybylowski T., Chazan R. Electrocardiographic changes in patients with spontaneous pneumothorax // Journal of physiology and pharmacology. – 2008. – Vol. 59, Suppl. 6, P. 361-373.
5. Sood A.K., Tandon S., Mahajan A., Arora B.R. Electrocardiographic changes in spontaneous pneumothorax // The Indian Practitioner. 1997 Aug. – Vol. 50(8). – P. 677-700.
6. The Electrocardiographic Manifestations of Spontaneous Left Pneumothorax / Walston A., Brewer D.L., Kitchens C.S., Krook J.E. // Ann. Intern. Med. – 1974. – № 80 (3). – P. 375-379. doi:10.7326/0003-4819-80-3-375.
7. Shih-Chung Huang, Gen-Min Lin, Yi-Hwei Li et al. Abnormal Changes of a 12-Lead Electrocardiogram in Male Patients with Left Primary Spontaneous Pneumothorax. // Acta Cardiol Sin 2014. – Vol. 30. – P. 157-164.
8. Shiyovich A., Vladimir Z., Nesher L. Left spontaneous pneumothorax presenting with ST-segment elevations: a case report and review of the literature // Heart Lung. – 2011 Jan-Feb. – Vol. 40(1). – P. 88-91. doi: 10.1016/j.hrtlng.2010.09.007.
9. Slay R.D., Slay L.E., Luehrs J.G. Transient ST elevation associated with tension pneumothorax // Journal of the American College of Emergency Physicians. – January 1979. – Vol. 8, Issue 1. – P. 16-18.
10. Raev D. A case of spontaneous left-sided pneumothorax with ECG changes resembling acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol – 1996. – Vol. 56. – P. 197-199.
11. Werner C.S., Sands M.J. Left tension pneumothorax masquerading as anterior myocardial infarction // Annals of Emergency Medicine. – February 1985. – Vol. 14, Issue 2. – P. 164-166.
12. Schwarzmaier-D'Assie A., Steger S., Kopsa W. et al. Coincidence of myocardial infarction and spontaneous left-sided pneumothorax // Intensivmed. 2004. – Vol. 41. – P. 238-242. DOI 10.1007/s00390-004-0461-0.

АНОНС

Національна академія медичних наук України

Міністерство охорони здоров'я України

Науково-медичне товариство геронтологів і гериатрів України

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

VI Національний конгрес геронтологів і гериатрів України

19-21 жовтня, м. Київ

Основні питання

- Молекулярно-генетичні та нейрогуморальні механізми старіння
- Стрес і вік: особливості реакції на стресові впливи
- Вікові зміни фізіологічних систем при старінні
- Механізми розвитку патологій, залежних від віку
- Прискорене старіння, маркери старіння, біологічний і функціональний вік
- Розробка й вивчення ефективності геропротекторів, профілактика захворювань, залежних від віку
- Медико-демографічні та соціально-економічні проблеми старіння населення
- Люди похилого віку в родині й суспільстві, їх соціальний захист
- Остеопороз і старіння

Оргкомітет

Григор'єва Н.В.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,

вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна

Тел.: +380 (44) 254 05 50; +380 (44) 430 40 68

Тел./факс: +380 (44) 430 41 74; +380 (44) 432 99 56

Електронна пошта: Crystal_ng@ukr.net



ОБЪЯВЛЕНИЕ ДЛЯ ТЕБЯ!

Э

– ты хочешь сделать свою жизнь интереснее, созидательнее, наполнить ее событиями и новым качеством...

С

– ты любишь общаться с людьми, с удовольствием пишешь на разные темы...

Л

И

– ты врач или скоро им станешь, это объявление для тебя!

«Медична газета «Здоров'я України» предлагает творческим, грамотным и ответственным людям с медицинским образованием, опытом работы в медицинской прессе (желательно) и умением логически мыслить работу в штате (для киевлян) или внештатно – написание статей / обзоров / интервью с возможностью время от времени ездить в командировки.

Всех желающих попробовать свои силы просим обращаться по телефону: 0679996587 или отправить резюме по электронному адресу: elvira_sabadash@inbox.ru

Мы ждем всех, кто хочет стать частью команды, ищет интересную работу с гибким графиком и приятным вознаграждением.

Остеоартроз: возможности биорегуляционного подхода при использовании препарата Цель Т

В статье рассматриваются суть биорегуляционного подхода, принципы действия и преимущества комплексных биорегуляционных препаратов (КБП) при лечении остеоартроза/остеоартрита (ОА) [4-6, 9, 15]. Дана характеристика КБП Цель Т – хондропротектора с биорегуляционным действием. Он способствует восстановлению нарушенных метаболических и репаративных процессов в суставном хряще [1-3, 7-15]. Обзор клинических исследований по применению этого препарата при ОА показывает, что он имеет сопоставимую клиническую эффективность с традиционными лекарственными средствами (ЛС) [1-3, 7-15], обладает хорошей переносимостью, не вызывает характерных для нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и кортикостероидов (КС) побочных эффектов, хорошо сочетается с другими ЛС [1-3, 7-15]. Показана целесообразность сочетания КБП с другими ЛС для повышения эффективности курса лечения ОА и сокращения его длительности [1-3, 7-15].

Современная медицина рассматривает остеоартроз/остеоартрит как дегенеративно-дистрофический процесс, при котором отмечаются патологически измененные участки хряща и прилегающей кости, в которых нарушено равновесие между процессами деградации и синтеза, что приводит к деструкции хряща и характерной перестройки субхондральной костной пластины [3, 15].

Традиционно при терапии ОА широко применяют хондропротекторы, НПВП, кортикостероиды (КС), реже – антиоксиданты, витамины, минералы, остеотропные средства и улучшающие внутрикостное и регионарное кровообращение и др. [2, 15]. Однако, при длительном приеме данные лекарственные средства (ЛС) вызывают целый ряд побочных эффектов – гастропатии, кардиомиопатии, влияние на показатели АД, снижение фильтрационной функции почек, токсический гепатит, вторичный остеопороз и др. [2, 3, 15]. Это же относится и к ингибиторам ЦОГ-2 при превышении их суточной терапевтической дозы. Также усложняют лечение возрастные ограничения, невозможность применения некоторых традиционных ЛС при той или иной сопутствующей патологии.

В связи с этим актуальна оптимизация схем лечения ОА с помощью патогенетических подходов и препаратов, которые позволяют одновременно повысить как профиль безопасности терапии, так и ее эффективность. Актуально и сокращение длительности приема ЛС, которые вызывают нежелательные побочные эффекты и плохо переносятся при длительном приеме [15].

К одному из подходов, который позволяет решать вышеизложенные задачи, относится **биорегуляционный** [4]. Реализуется он через использование комплексных **биорегуляционных препаратов**. Ранее в литературе в отношении КБП использовался термин «антигомотоксические препараты» (АГТП). КБП содержат **сверхмалые дозы** действующих веществ, которые способствуют восстановлению процессов саморегуляции в организме. Это в свою очередь ведет к активизации процессов **самовосстановления/регенерации/репарации** и ускорению процесса выздоровления. Важное свойство КБП – отсутствие фармакокинетики, т. к. сверхмалые дозы действующих веществ не метаболизируются в организме. Они не требуют дополнительных затрат энергии и не оказывают фармакологическую нагрузку на организм [4-6, 15]. По сути, это «фармакология малых/сверхмалых доз» в отличие от традиционных ЛС – «фармакологии больших доз». Эти 2 фармакологии прекрасно сочетаются и дополняют друг друга при условии правильного и своевременного их применения.

Базовый КБП для лечения остеоартроза – **Цель Т**, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями различного дизайна (обсервационными, когортными, проспективными, многоцентровыми, рандомизированными, плацебоконтролируемыми, двойными слепыми, in vitro) [15]. В Украине препарат представлен в 3 лекарственных формах: растворе для инъекций (2,0 мл), сублингвальных таблетках и мази.

КБП **Цель Т** следует рассматривать не как хондропротектор заместительного действия (источник компонентов соединительной ткани), а как **хондропротектор биорегуляционного действия**, который способствует восстановлению сниженной эффективности энергетических, метаболических и репаративных процессов в суставном хряще [7-9, 15]. Его совместное применение с традиционными хондропротекторами, поставляющими компоненты соединительной ткани, повышает эффективность их усвоения (анаболических процессов) в хряще [7-9, 15]. Также, **Цель Т** оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действия.

В клинической экспериментальной работе «Исследование терапевтической эффективности и переносимости антигомотоксического препарата **Цель Т**» итальянские ученые (Бонфиглио Дж. и соавт., 1999) изучали пробы хрящей пациентов методами дифрактометрического и поляризационно-микроскопического обследований до и после курса внутрисуставных инъекций **Цель Т**. Результаты свидетельствуют о выраженном хондропротекторном действии **Цель Т**: отмечено значительное улучшение структуры хряща. При этом не было отмечено ни одного случая непереносимости препарата [10].

В исследовании «Терапия дегенеративных заболеваний суставов препаратом **Цель Т** – результаты мультицентрического обследования 498 пациентов», проведенным немецкими специалистами (Водик Р.Е. и соавт., 1995) изучалась эффективность и переносимость КБП **Цель Т** (мазь) при моноартрозах. Общая эффективность мази **Цель Т** в 75,1% случаев оценивалась как «хорошая» и «очень хорошая». Также была охарактеризована переносимость препарата в 95% случаев, а частота побочных эффектов составила менее 1% [7, 15].

В рамках двойного слепого рандомизированного исследования, проведенного немецкими врачами (Штрассер В. и соавт., 2001), изучали эффективность препарата **Цель Т** (таблетки) у 121 пациента с **гонартрозом в сравнении с диклофенаком** при 10-недельном курсе терапии. Результаты продемонстрировали одинаковую терапевтическую эффективность КБП **Цель Т** и диклофенака, однако, последний вызывал ряд побочных эффектов [12].

Сравнительные исследования (Потрафки Б., 1996) **эффективности внутрисуставных и периартикулярных инъекций Цель Т** показали, что по своей эффективности они сравнимы. Рекомендуется проводить инъекции КБП **Цель Т** подкожно или внутривенно, как можно ближе к пораженному суставу [13].

Быстрее наступает клинический эффект терапии ОА при сочетании инъекций **Цель Т** с мазевой и таблетированной формами (рекомендации в таблице) [2, 8, 11].

Таблица. Рекомендации по применению базового КБП Цель Т при остеоартрозе	
Острый и подострый период	Завершение курса лечения
по 2,0 мл в/м, п/к, в/к через день № 5	далее 2 р/нед еще № 5-10, продолжить по 1 табл. сублингвально 3 р/день (от 2-4 нед)
4-5 см мази наносить на кожу в области пораженного сустава и легко втирать: в первый день – до 5 раз, далее 2-3 р/день	мазь: продолжать легко втирать – до 3 р/день (от 3-6 нед)

На базе кафедры травматологии, ортопедии Львовского национального медуниверситета (Якшевич Я.Е. и соавт., 2005) разработаны методические рекомендации МОЗ Украины «Патогенетически направленная медикаментозная терапия деструктивно-дистрофических заболеваний позвоночника и суставов». В них даны рекомендации по применению КБП при ОА. Показано, что применение **Цель Т** и др. КБП существенно улучшает результаты лечения и дает возможность уменьшить дозировки некоторых аллопатических ЛС, а в ряде случаев и отменить их [11].



Львовские специалисты (Телишевский Ю.Г. и соавт., 2009) изучили возможности применения КБП в терапии больных остеоартрозом коленных суставов с тяжелыми прогрессирующими хроническими соматическими заболеваниями, которые ограничивали возможность применения традиционных ЛС. Больным назначались **Цель Т** и др. КБП. Авторы отметили высокую эффективность, хорошую переносимость и высокий уровень безопасности терапии этими КБП. А также то, что лечение КБП способствует позитивной динамике клинических проявлений суставного синдрома, уменьшает боль и ограничения движений, улучшает функциональные способности суставов и повышает качество жизни пациентов [14].

Благодаря клиническим исследованиям **Цель Т** можно охарактеризовать как **комплексный биорегуляционный хондропротектор, сопоставимый по эффективности с традиционными ЛС. Он обладает хорошей переносимостью, не вызывая при этом характерных для НПВП и КС побочных эффектов. Наличие 3 форм выпуска Цель Т позволяет выбрать для каждого пациента наиболее оптимальную из них или их сочетание. Может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими ЛС, что способствует повышению эффективности курса лечения и сокращению его длительности** [1-3, 7-15].

Цель Т (р-р для инъекций). Р. С. № UA/0020/01/01 от 24.05.13. Состав: Acidum thiocticum D8, Arnica montana D4, Cartilago suis D6, Coenzym A D8, Embryo totalis suis D6, Funiculus umbilicalis suis D6, Nadinum D8, Natrium diethylalacetum D8, Placenta totalis suis D6, Rhus toxicodendron D2, Sanguinaria canadensis D4, Solanum dulcamara D3, Sulfur D6, Symphytum officinale D6. Побочные действия: в отдельных случаях, при применении препарата возможны желудочно-кишечные расстройства, при индивидуальной непереносимости к компонентам препарата возможные реакции гиперчувствительности.

Цель Т (таблетки). Р. С. № UA 0020/02/01 от 25.10.11. Состав: Cartilago suis D4, Funiculus umbilicalis suis D4, Embryo suis D4, Placenta suis D4, Rhus toxicodendron D2; Arnica montana D1, Solanum dulcamara D2, Symphytum officinale D8, Sanguinaria canadensis D3, Sulfur D6, Nadinum D6, Coenzym A D6, Natrium diethylalacetum D6, Acidum alpha-liponicum D6, Acidum silicicum D6. Побочные действия: в очень редких случаях у лиц с гиперчувствительностью к компонентам препарата могут возникать аллергические реакции.

Цель Т (мазь). Р. С. № UA 0020/03/01 от 14.12.12. Состав: Acidum silicicum D6, Acidum thiocticum D6, Arnica montana D2, Cartilago suis D2, Coenzym A D6, Embryo totalis suis D2, Funiculus umbilicalis suis D2, Nadinum D6, Natrium diethylalacetum D6, Placenta totalis suis D2, Rhus toxicodendron D2, Sanguinaria canadensis D2, Solanum dulcamara D2, Sulfur D6, Symphytum officinale D8. Побочные действия: в единичных случаях могут возникать реакции гиперчувствительности или местные аллергические реакции.

Производитель: «Биолигис Хайльмиллер Хель ГмбХ», Германия. Полная информация о препаратах и перечень возможных побочных эффектов указаны в инструкциях по медицинскому применению препаратов. Информация о лекарственных средствах предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Список литературы находится в редакции.

Материал подготовили: Попович С.В.,
ООО «Украинская академия биологической медицины»,
Мартынюк А.А., Городская клиническая больница № 1, г. Киев

Школа успешного врача



- Вебинары • Лекции
- Практические занятия
- Дистанционное обучение
- Школы практикующего врача

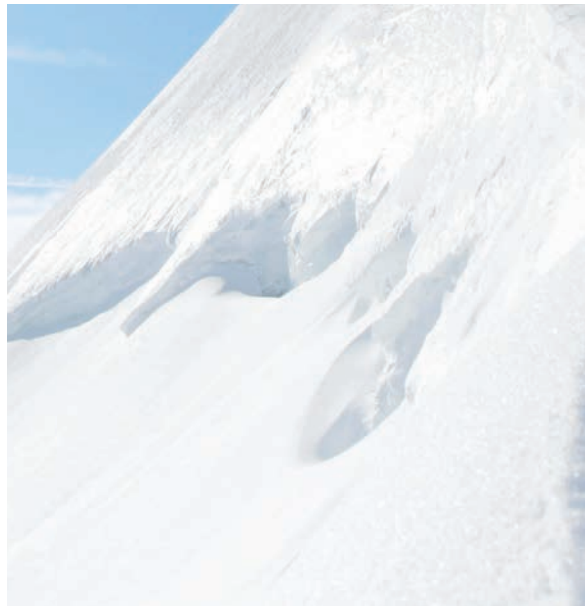
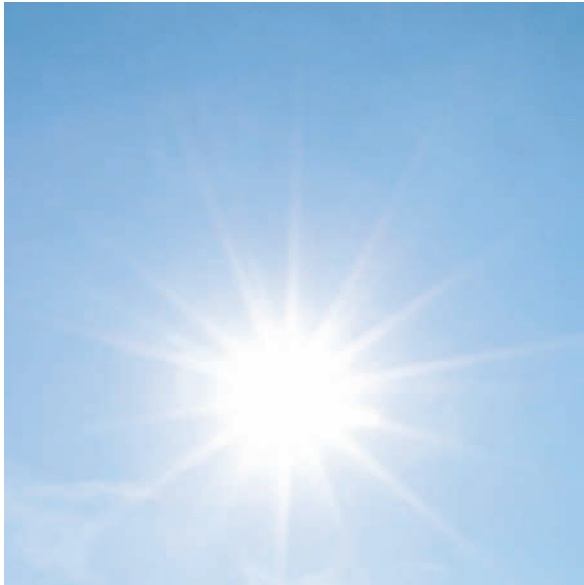
Практические рекомендации, схемы по нозологиям,
методические материалы

uabm.org
+38 (044) 454-75-03

ТРИДУКТАН МВ

триметазидин МВ 35 мг

Энергия для сердца



- лидер продаж в 2015г.¹
- снижает частоту приступов стенокардии²
- доступнее благодаря социальной программе³



1. По количеству проданных упаковок среди препаратов триметазида, АТС3-С01Е, 2015 г. Согласно данным PharmXplorer 2015 г.

2. Makolkin VI, Osadchii KK. Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina: TRIUMPH Study TRIumetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic Path. Clin Drug Invest. 2004;24(12):731-8.

3. Социальная программа — возможность приобретения упаковок №10 и №20 по специальной цене в рамках акций, проводимых совместно с дистрибьюторами ООО «Фарма Старт».

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с модифицированным высвобождением по 35 мг № 60 (20х3) в блистерах в пачке. **Состав:** 1 таблетка содержит триметазида дигидрохлорида 35 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Кардиологические препараты. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. **Фармакологическое действие.** Триметазидин предупреждает уменьшение внутриклеточного уровня АТФ, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натриево-калиевого потока при сохранении клеточного гомеостаза. Триметазидин тормозит β -окисление жирных кислот, блокируя длинноцепочную 3-кетотацил-КоА-тиолазу (3-KAT), что повышает окисление глюкозы. Усиление процесса окисления глюкозы оптимизирует энергетические процессы в клетках и поддерживает метаболизм энергии в условиях ишемии. **Показания.** Для симптоматического лечения взрослых пациентов со стабильной стенокардией при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии. **Побочные эффекты.** со стороны нервной системы: головная боль, головокружения, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота и рвота, сыпь, астения. **Условия отпуска.** По рецепту. Р.с. МЗ Украины № UA/5030/01/01. **Производитель:** ООО «Фарма Старт» Украина, 03124, г. Киев, бульвар И.Лепсе, 8. ООО «Фарма Старт» входит в группу компаний ACINO(Швейцария). Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.



Швейцарское качество, украинская цена

ООО «Фарма Старт» | бульвар Ивана Лепсе, 8 | Киев | 03124 | Украина
Компания Acino Group, Швейцария | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino-pharma.com



TRID-PIM-042016-002

Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией

Несмотря на достижения фармакологии и малоинвазивной хирургии, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается актуальной проблемой современной кардиологии. Антиангинальная фармакотерапия является основным компонентом лечения пациентов со стабильной стенокардией. Современная концепция лечения отводит главную роль препаратам, снижающим потребность миокарда в кислороде посредством изменения гемодинамических условий его функционирования. Результаты клинических исследований показывают, что каждый 3-й пациент испытывает симптомы стенокардии даже на фоне оптимального лечения нитратами, β -адреноблокаторами и антагонистами кальция (Boden W.E. et al., 2007). В связи с этим не ослабевает интерес врачей и исследователей к так называемой кардиометаболической терапии ИБС. В предлагаемом обзоре рассмотрены возможности данного подхода с точки зрения современных клинических рекомендаций и фармакоэкономики лечения стенокардии в реалиях отечественного здравоохранения.

Под метаболической терапией в кардиологии следует понимать улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцитов путем фармакологического управления внутриклеточными процессами образования и переноса энергии без влияния на коронарный кровоток и гемодинамические условия функционирования миокарда (Воронков Л.Г., 2007).

Принцип метаболической терапии и ее клинические эффекты

Первой молекулой метаболического действия, которая была включена в европейские рекомендации по лечению пациентов с ИБС, стала молекула триметазидина. Механизм ее действия — переключение кардиомиоцитов на более эффективный путь получения энергии в условиях гипоксии. Триметазидин селективно ингибирует 3-кетонацил КоА-тиолазу (ключевой фермент окисления свободных жирных кислот) и повышает активность пируватдегидрогеназы — ключевого фермента окисления глюкозы. В результате подавляется окисление липидных субстратов в пользу более интенсивной утилизации глюкозы, что дает большее количество молекул аденозинтрифосфата (АТФ) на единицу потребленного в реакциях кислорода. Это переключение энергетического метаболизма приводит к увеличению синтеза АТФ в кардиомиоцитах, уменьшает тканевой ацидоз, возникающий при ишемии, и поддерживает сократительную функцию миокарда (Chrusciel P., 2014). При этом триметазидин не влияет на частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

Клинические эффекты триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией заключаются в уменьшении частоты приступов и приема нитратов для их купирования, увеличении толерантности к нагрузкам, сохранении сократительной функции миокарда.

Согласно отчету Европейского агентства по лекарственным средствам, в котором оценивались препараты триметазидина (ЕМА, 2012), эти эффекты терапии были подтверждены в клинических исследованиях длительностью от 2 нед до 3 мес. Триметазидин проявлял антиишемические свойства и улучшал результаты лечения стабильной стенокардии как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях с препаратами гемодинамического действия (β -блокатором или антагонистом кальция).

Место триметазидина в современных рекомендациях по лечению стабильной ИБС

Согласно действующим рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с ИБС (Montalescot G. et al., 2013), первую линию симптоматической антиангинальной терапии составляют препараты гемодинамического действия: нитраты, β -адреноблокаторы и антагонисты кальция. Ко второй линии отнесены препараты с метаболическими эффектами и другими механизмами действия, в том числе триметазидин.

В унифицированном клиническом протоколе оказания медицинской помощи пациентам с ИБС, утвержденном Министерством здравоохранения Украины в 2015 г., алгоритм выбора препаратов для купирования и профилактики приступов стенокардии полностью соответствует положениям европейских рекомендаций.

На сегодня позиции триметазидина в европейских рекомендациях и отечественном протоколе лечения

ИБС не ограничиваются дополнительным назначением при недостаточной эффективности препаратов первой линии. Вторая линия терапии становится первой у пациентов с непереносимыми побочными эффектами или противопоказаниями к приему β -блокаторов и антагонистов кальция. Триметазидин является альтернативой для назначения в качестве стартовой терапии, например, в случаях хронической ИБС на фоне артериальной гипотензии или синусовой брадикардии (частота сердечных сокращений <60 уд./мин), а также у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

Следует отметить, что сроки антиангинальной терапии ИБС не определены ни в европейских рекомендациях, ни в отечественном протоколе. Имеется в виду, что базисная терапия хронической ИБС является долгосрочной, то есть неопределенно длительной. Кроме приема короткодействующих нитратов для купирования приступов стенокардии, все остальные компоненты терапии направлены на предотвращение ишемии миокарда и приступов. Только при условии регулярного приема препаратов (как первой, так и второй линии) достигается максимально возможный контроль над симптомами стенокардии.

Стоимость лечения — фактор риска или залог успеха?

В необходимости неопределенно долго принимать препараты кроется причина низкой приверженности пациентов к назначенному лечению. Значимую роль играют также особенности национального менталитета — отрицание постоянного приема препаратов в пользу намного более популярного среди украинцев курсового лечения, однако главным препятствием для большинства пациентов служит сегодня экономическая составляющая терапии. В условиях отсутствия системы страховой медицины в Украине расходы на лечение тяжелым бременем ложатся на плечи больного и его семьи. Потенциал базисной антиангинальной терапии ИБС используется недостаточно в связи с ростом ее стоимости. Это касается как гемодинамического, так и метаболического компонента. Типичные ситуации — недостаточная доза β -блокатора, злоупотребление дешевыми нитратами короткого действия и препаратами, содержащими валерьяну и барбитураты; курсовое лечение метаболитами без доказанной эффективности (АТФ, рибоксин) при игнорировании метаболических препаратов, входящих в протокол лечения ИБС. К сожалению, стоимость лекарства действительно становится дополнительным фактором риска для многих украинцев. И именно цена является основным критерием выбора препарата из представленных в аптеке. Наиболее доступным по цене среди триметазидинов модифицированного высвобождения является препарат ТРИДУКТАН МВ производства фармацевтического предприятия «Фарма Старт».

Завод ООО «Фарма Старт» был спроектирован специалистами чешской инжиниринговой компании Lab&Pharma, spol. s. r.o. и построен в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP). Все производственные участки предприятия успешно прошли инспекции американских (FDA), швейцарских и европейских регуляторных органов. С 1 октября 2015 г. завод ООО «Фарма Старт» стал частью швейцарской фармацевтической

группы Acino Pharma AG, которая уже более 170 лет специализируется на разработке и производстве высококачественных генерических и инновационных лекарственных средств, представленных в 80 странах мира (ЕМА).

Ежегодно фармацевтическое предприятие «Фарма Старт» вкладывает значительные средства в научно-исследовательскую деятельность, расширяя возможности в области создания новых высокоэффективных лекарственных средств. Так, благодаря собственному научно-исследовательскому центру по разработке лекарственных средств по технологиям замедленного высвобождения украинские пациенты имеют возможность принимать таблетку не 3, а 2 раза в день, что упрощает схему лечения, тем самым улучшая качество жизни больных.

ТРИДУКТАН МВ — триметазидин пролонгированного действия. Особенностью ТРИДУКТАНА МВ является оригинальная, не имеющая аналогов восковая матрица. Пролонгированная форма позволяет сократить прием препарата до 2 раз в сутки. Это удобно для пациента и повышает его приверженность к терапии. (Genissel P., 2004).

Предприятие «Фарма Старт» не ограничило выведением на украинский рынок доступного по цене препарата триметазидина. Расширение охвата пациентов с ИБС и артериальной гипертензией (АГ) необходимой терапией стало возможным благодаря социальной программе «С заботой о соотечественнике». Ее суть состоит в том, что, приобретая в аптеке упаковку определенного препарата, покупатель дополнительно получает так называемую социальную упаковку. Для этого он должен взять у своего лечащего врача социальную карточку, где указаны аптеки города, принимающие участие в данной программе. Национальная программа «С заботой о соотечественнике» действует на всей территории Украины уже 9 лет и, в отличие от множества разовых акций других фармацевтических компаний, является бессрочной. Таким образом ООО «Фарма Старт» реализует принцип делать качественное лечение доступным. Из кардиологической группы продуктов в программу входят ТРИДУКТАН МВ (триметазидин), КЛИВАС 10, КЛИВАС 20 (розувастатин), комбинированный препарат для лечения АГ ДИОКОР СОЛО (валсартан), ДИОКОР (валсартан + гидрохлортиазид), ДИФОРС (валсартан + амлодипин). Подробнее о программе можно узнать на официальном сайте предприятия «Фарма Старт» (<http://www.acino.ua/>).

Выводы

- Несмотря на заслуженные позиции гемодинамических препаратов первой линии и бурное развитие технологий реваскуляризации миокарда, в современной практике лечения ИБС остается еще много места для применения метаболической антиангинальной терапии с целью улучшения контроля симптомов и повышения качества жизни пациентов.
- Триметазидин является наиболее изученной молекулой метаболического действия с доказанными свойствами уменьшать частоту и выраженность симптомов стенокардии без влияния на параметры гемодинамики.
- Назначение триметазидина дополнительно к препаратам гемодинамического действия (β -блокаторам и антагонистам кальция) или в качестве альтернативной терапии при непереносимости препаратов первой линии полностью соответствует европейской стратегии ведения пациентов с хронической ИБС, а также отечественному клиническому протоколу.
- ТРИДУКТАН МВ (триметазидин) соответствует европейским стандартам качества. Благодаря социальной инициативе производителя ТРИДУКТАН МВ остается самым доступным триметазидином модифицированного высвобождения на рынке Украины, что для многих пациентов имеет решающее значение в улучшении контроля над стенокардией.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

TRID-PUB-062016-004



Пациенты с хронической формой болезни Лайма не нуждаются в длительной антибиотикотерапии

Лайм-боррелиоз, или болезнь Лайма (БЛ), – склонное к хроническому течению природно-очаговое инфекционное заболевание с трансмиссивным механизмом передачи, возбудителем которого является спирохета *Borrelia burgdorferi*. Для хронической формы БЛ характерны поражения кожи, суставов и нервной системы. У больных отмечаются нарушения когнитивных функций, миалгии и хроническая усталость (они возникают после разрешения ранних симптомов болезни, например мигрирующей эритемы). Согласно некоторым рекомендациям по лечению хронической формы БЛ таким пациентам показан длительный курс антибиотикотерапии, однако результаты некоторых рандомизированных испытаний свидетельствуют о низкой эффективности долгосрочного приема антибиотиков (АБ). В частности, учеными из Медицинского центра Университета Святого Радбода (г. Неймеген, Нидерланды) под руководством А. Berende было осуществлено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PLEASE (Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe) с целью изучить положительное влияние длительного применения АБ на связанное со здоровьем качество жизни по сравнению с таковым стандартного краткосрочного лечения.

В испытании приняли участие пациенты с симптомами персистирующей БЛ (характерными для типичной клинической картины либо сочетающимися с наличием IgG или IgM к *B. burgdorferi*, определенными методом иммуноблоттинга). Первые 2 нед все участники (n=280) получали цефтриаксон, после чего были рандомизированы в 3 группы для перорального приема в течение 12 нед доксициклина (n=86), кларитромицина в сочетании с гидроксихлорохином (n=96) или плацебо (n=98). Средняя продолжительность заболевания пациентов из групп доксициклина и кларитромицина/гидроксихлорохина в начале исследования составила 2,7 года, а в группе плацебо – 2,1 года.

По окончании 14-недельного периода лечения данные касательно сроков достижения первичной конечной точки, в качестве которой было принято изменение качества жизни, связанного со здоровьем, по шкале RAND-36 Health Status Inventory, оказались сопоставимыми во всех группах. В частности, средние показатели в группе доксициклина составили 35 баллов (95% доверительный интервал (ДИ) 33,5-36,5), кларитромицина/гидроксихлорохина – 35,6 балла (95% ДИ 34,2-37,1), плацебо – 34,8 балла (95% ДИ 33,4-36,2) (p=0,69). Кроме того, авторы исследования не обнаружили значимых различий между вторичными конечными точками, в числе которых были физические и психические аспекты связанного со здоровьем качества жизни и показатели выраженности усталости (данные опросника Checklist Individual Strength). Спустя 14 нед терапии во всех 3 группах было зафиксировано существенное улучшение средней оценки по SF-36 PCS по сравнению с исходной (4,6 балла; 95% ДИ 3,6-5,5; p<0,001), однако спустя 26, 40 и 52 нед оценка по SF-36 практически не отличалась от таковой на 14-й нед лечения. Во время 12-недельной рандомизированной фазы побочные эффекты были отмечены у 134 (47,9%) больных. У пациентов из группы доксициклина наиболее частыми нежелательными реакциями оказались фоточувствительность и тошнота, у получающих кларитромицин/гидроксихлорохин – тошнота, диарея и сыпь. В целом о нежелательных явлениях, связанных с применением цефтриаксона, сообщили 205 (73,2%) участников эксперимента.

Ученые подчеркивают необходимость проведения дополнительных исследований с целью получения более полного представления о биологических механизмах, лежащих в основе БЛ, и разработки новых терапевтических стратегий.

Berende A., Hadewych J.M., ter Hofstede, Vos F.J. et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. N Engl J Med 2016; 374:1209-1220. 31 March 2016.

Комбинация ванкомицина и β-лактамов при лечении бактериемии, вызванной метициллинрезистентным золотистым стафилококком

В ходе недавних экспериментов (in vitro и in vivo) исследователи обнаружили явление синергизма ванкомицина и β-лактамов с антистафилококковой активностью при лечении бактериемии, вызванной метициллинрезистентным золотистым стафилококком (MRSA). Однако значимых клинических результатов, подтверждающих подобную взаимосвязь, пока получено недостаточно.

В настоящем многоцентровом испытании приняли участие пациенты (n=60) с бактериемией, вызванной MRSA, которые были рандомизированы в 2 группы для получения в течение 7 дней ванкомицина (1,5 г в/в 2 р/день) или комбинации ванкомицина (1,5 г в/в 2 р/день) и флуклоксациллина (2 г в/в каждые 6 ч). В качестве первичной конечной точки была принята продолжительность бактериемии, обусловленной MRSA.

В группе ванкомицина (n=29) длительность бактериемии достигала 3 дней vs 1,94 дня в группе ванкомицина/флуклоксациллина (n=31). В соответствии с отрицательным биномиальным распределением средний период разрешения инфекции в группе комбинированного лечения составлял 65% (95% ДИ 41-102; p=0,06) от аналогичного показателя в группе стандартной терапии. Отсутствовали различия между группами по вторичным конечным точкам, включавшим смертность на 28-й и 90-й день, эндогенное инфицирование, нефро- или гепатотоксичность.

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод, что комбинированная терапия β-лактамами с антистафилококковой активностью и ванкомицином

значительно сокращает продолжительность бактериемии, вызванной MRSA. Полученные в процессе настоящей работы данные свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших крупномасштабных исследований.

Davis J.S., Sud A., O'Sullivan V.N. et al. Combination of Vancomycin and β-Lactam Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. (2016) 62 (2): 173-180; 8 Sept 2015.

АБ – недооцененная причина делирия

Согласно результатам нового исследования, опубликованным в журнале Neurology, токсичность АБ может представлять собой непризнанную причину делирия у госпитализированных пациентов. Несмотря на то что побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС), спровоцированные использованием АБ, фиксируются редко, а энцефалопатия представляет собой лишь малую часть подобных последствий, в одном из недавно опубликованных исследований сообщалось, что частота развития энцефалопатии при использовании цефепима у больных в критическом состоянии достигала 15%.

Для изучения этого вопроса ученые из Гарвардской медицинской школы (США) под руководством S. Bhattacharyya идентифицировали и проанализировали 391 случай возникновения у пациентов делирия или нарушения когнитивных функций после начала приема АБ с уменьшением интенсивности симптомов при прекращении лечения (в общей сложности были использованы 54 различных АБ 12 классов). Вероятность того, что именно прием АБ являлся причиной нежелательных явлений, определяли по Шкале вероятности побочных реакций лекарственных средств Наранжо (Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale). В результате учеными были выделены 3 отдельных клинических синдрома антибиотикассоциированной энцефалопатии (ААЭ).

- Для ААЭ 1 типа, возникающей на фоне приема пенициллинов и цефалоспоринов, характерны развитие судорог, отклонения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при отсутствии патологических изменений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Симптомы возникают через несколько суток от начала приема АБ и, как правило, разрешаются также в течение нескольких дней. Ученые полагают, что при 1 типе ААЭ происходит нарушение ингибирующей синаптической передачи, что приводит к эскалаторной токсичности.

- ААЭ 2 типа связана с применением прокаин-бензилпенициллина, сульфаниламидов, фторхинолонов и макролидов. Для клинической картины характерны развитие психоза и (значительно реже) судорог в первые дни от начала приема АБ, нечасто регистрируемые отклонения на ЭЭГ и нормальная картина МРТ. ААЭ 2 типа напоминает индуцированные наркотическими веществами психотические синдромы, вызванные воздействием на D2- и NMDA-рецепторы.

- ААЭ 3 типа возникает только на фоне приема метронидазола спустя несколько недель от начала лечения. Как правило, проявляется мозжечковой дисфункцией, реже – судорогами или аномалиями ЭЭГ. Токсическое влияние метронидазола выражается в обратимых изменениях МРТ-сигналов в области зубчатых ядер мозжечка, задней части ствола головного мозга или валике мозолистого тела.

Отдельно авторы исследования выделили изониазид, с применением которого связано развитие психоза с редкими судорогами и патологическими изменениями на ЭЭГ через несколько недель или месяцев от начала терапии.

Специалисты надеются, что подобная классификация позволит своевременно и безошибочно поставить диагноз ААЭ и, вовремя отменив причинный препарат, сократить продолжительность делирия.

Antibiotics Underrecognized Cause of Delirium. Medscape, 04 March 2016.

Антибиотикотерапия снижает уровень МНО у пациентов, принимающих антагонисты витамина К

В ходе исследования, проведенного датскими учеными под руководством А. Pottegard, было обнаружено, что применение АБ диклоксациллина на фоне антикоагулянтной терапии связано со снижением международного нормализованного отношения (МНО) – параметра контроля свертывания крови.

С целью изучения способности диклоксациллина уменьшать эффективность варфарина (об этой особенности препарата сообщалось в более ранних работах) ученые проанализировали клиническую базу данных Thrombobase, куда вошли пациенты (n=236), принимавшие антагонисты витамина К (варфарин или фенпрокумон) либо диклоксациллин в период с марта 1998 по ноябрь 2012 года. Специалисты сравнили значение МНО, регистрируемое в течение 2-4 нед антибиотикотерапии, с исходным у всех участников испытаний.

В результате было выявлено, что на фоне приема диклоксациллина средний уровень МНО у пациентов из группы варфарина снизился с 2,6 до 2,0; в группе фенпрокумона – с 2,6 до 2,3. На протяжении периода лечения 61% всех пациентов (n=144) имели МНО <2,0, в то время как среди лиц, принимавших фенпрокумон, субтерапевтический уровень МНО был зафиксирован в 41% случаев.

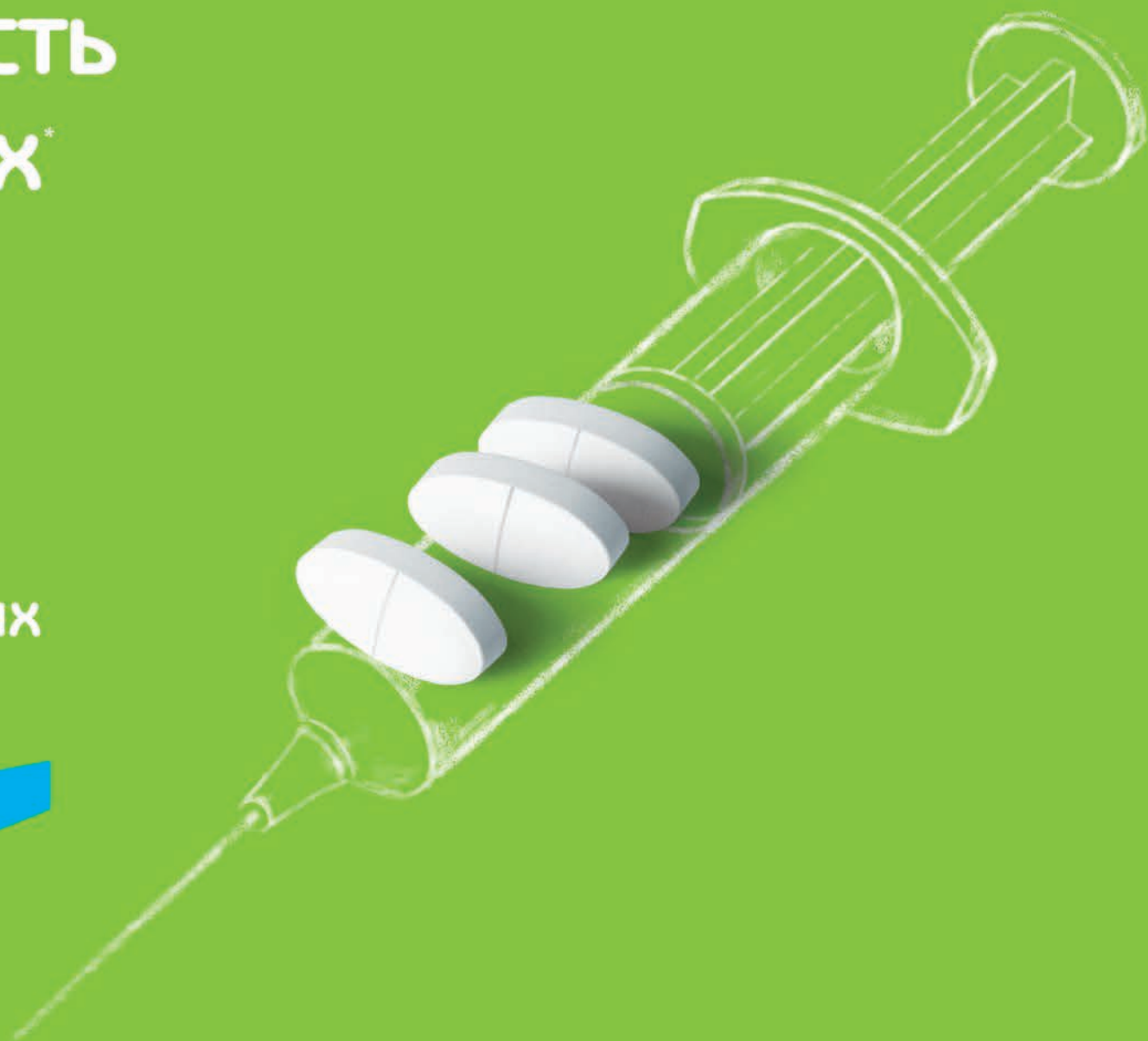
Результаты работы следует принимать во внимание при необходимости назначения АБ контингенту пациентов, получающих антагонисты витамина К.

Pottegard A., Henriksen D.P., Madsen K.G. et al. Antibiotic use and decrease in INR levels among patients taking vitamin K antagonists. ScienceDaily, 21 July 2015.

Подготовила **Дарья Коваленко**

Ін'єкційна ефективність в таблетках*

при респіраторних
інфекціях



 **astellas**

Флемоклав Солютаб®

амоксцилін/клавуланова кислота

Самий швидкий клінічний ефект серед
захищених амінопеніцилінів¹

Кращий захист амоксициліна
клавулановою кислотою²



* Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача №6, 2014 г., стр 4–6
1. Карпов О.И. и соавт. Детские инфекции. 2006; №3, стр. 52–56
2. Sourgens H. Et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2001; 39(2): 75–82

Флемоклав Солютаб 125/31,25мг - UA/4458/01/01 від 08.05.2015; Флемоклав Солютаб 250/62,5мг - UA/4458/01/02 від 08.05.2015; Флемоклав Солютаб 500/125мг - UA/4458/01/03 від 08.05.2015; Флемоклав Солютаб 875/125 - UA/4458/01/04 від 25.01.2013

Коротка інформація про лікарський засіб ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®. **Склад:** діючі речовини: амоксицилін, клавуланова кислота; 1 таблетка 125/31,25 містить 125 мг амоксициліну (у вигляді амоксициліну тригідрату), 31,25 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); 1 таблетка 250/62,5 містить 250 мг амоксициліну (у вигляді амоксициліну тригідрату), 62,5 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); 1 таблетка 500/125 містить 500 мг амоксициліну (у вигляді амоксициліну тригідрату), 125 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); 1 таблетка 875/125 містить 875 мг амоксициліну (у вигляді амоксициліну тригідрату), 125 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами, таких як: підтверджений гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів, наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших бета-лактамічних агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів), наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату (див.розділ «Побічні реакції»). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** **Вагітність.** Дослідження на тваринах не показують прямих чи непрямих шкідливих дій на вагітність, розвиток ембріона/плода чи постнатальний розвиток. Обмежені дані застосування амоксициліну/клавуланової кислоти під час вагітності не виявляли підвищеного ризику виникнення вроджених вад розвитку. В ході одного дослідження за участю жінок з передчасним розривом оболонок плода повідомлялося, що профілактичне застосування амоксициліну/клавуланової кислоти може бути пов'язане з підвищенням ризику некротизуючого ентероколіту у новонароджених. Слід уникати застосування препарату під час вагітності, за винятком необхідності застосування у випадках, які оцінює лікар. **Період годування груддю.** Обидва активні компоненти препарату екскретуються у грудне молоко (немає інформації стосовно впливу клавуланової кислоти на немовля, яке знаходиться на грудному вигодовуванні). Відповідно, у немовляти, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, можлива поява діареї та грибкової інфекції слизових оболонок, тому годування груддю слід припинити. Препарат у період годування груддю можна застосовувати лише тоді, коли, на думку лікаря, користь від застосування буде переважати ризик. **Спосіб застосування та дози.** Для дорослих та дітей з масою тіла ≥ 40 кг Флемоклав Солютаб® 500/125 забезпечує добову дозу, яка становить 1500 мг амоксициліну/375 мг клавуланової кислоти. Тривалість лікування визначається відповідно пацієнта на лікування. Деякі інфекції, (наприклад остеомиєліт) потребують лікування протягом тривалого часу. Лікування не слід продовжувати більше 14 днів без оцінки стану хворого. **Діти з масою тіла <40 кг.** Від 20 мг/5 мг/кг/добу до 60 мг/15 мг/кг/добу, розділивши на 3 прийоми. Клінічні дані застосування амоксициліну/клавуланової кислоти із співвідношенням 4:1 у дітей віком до 2 років у дозі понад 40 мг/10 мг/кг маси тіла на добу відсутні. Лікарський засіб у даній лікарській формі можливо застосовувати дітям з масою тіла більше 9 кг із розрахунку добової дози 40 мг/10 мг/кг/добу, розділивши на 3 прийоми. **Пацієнти літнього віку.** Відсутня необхідність корекції дози. **Ниркова недостатність.** Доза визначається відповідно до рівня амоксициліну. Немає необхідності змінювати дозу пацієнту при кліренсі креатиніну >30 мл/хв. **Печінкова недостатність.** Застосовувати з обережністю і періодично контролювати функцію печінки. **Спосіб застосування.** Флемоклав Солютаб® приймають всередину. Флемоклав Солютаб® призначають на початку прийому їжі, щоб зменшити диспепсичні симптоми та покращити всмоктування препарату. Таблетку ковтають цілою, запиваючи стаканом води, або розчиняють в невеликій кількості води. Для дітей з масою тіла <40 кг рекомендовано розчинити в невеликій кількості води. **Побічні реакції.** **Інфекції та інвазії:** часто: кандидоз шкіри та слизових оболонок. **Кровоносна та лімфатична системи:** рідко: оборотна лейкопенія (включаючи нейтропенію) та тромбоцитопенія; невідомо: оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія; збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу. **Імунна система:** Невідомо: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. **Нервова система:** нечасто: запаморочення, головний біль, невідомо: оборотна гіперактивність і судими. Судими можуть виникати у пацієнтів з порушеною функцією нирок або у тих, хто отримує високі дози препарату. **Травний тракт:** дуже часто: діарея; часто: нудота, блювання (вищезазначені симптоми з боку травного тракту можна зменшити, якщо застосовувати препарат на початку прийому їжі); нечасто: порушення травлення, невідомо: антибіотикасоційований коліт (включаючи псевдомембранозний коліт та геморагічний коліт), чорний волосистий язик. **Гепатобілярні реакції:** нечасто: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ відзначалося у хворих, які лікувалися антибіотиками групи бета-лактамів, однак клінічне значення цього не встановлено; невідомо: гепатити та холестатична жовтяниця. Ці явища виникали при застосуванні інших пеніцилінів та цефалоспоринів (див. розділ «Особливості застосування»). **Шкіра та підшкірні тканини:** нечасто: шкірні висипання, свербіж, кропив'янка; рідко: поліморфна еритема, невідомо: синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. **Нирки та сечовидільна система:** невідомо: інтерстиціальний нефрит, кристалурія. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України та знаходиться на сайті <http://www.drz.kiev.ua>. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юрп Б. В. на адресу 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел. 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26.

ТОВ «Астеллас Фарма»; м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 41; тел. +38 044 490 68 25, факс +38 044 490 6826

Інформація для фахівців охорони здоров'я. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.drz.kiev.ua>

UKR/FLV/012017/1/ LiteraDruk/01183

В.Г. Майданник, академік НАМН України, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Функціональні гастроінтестинальні розлади в дітей: що нового?

Досить швидко пролетіли 10 років з моменту обговорення та публікації так званих Римських критеріїв III діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) (Drossman, 2006), положення яких також дискутувалися й в інших країнах (Пиманов С.І., Силивончик Н.Н., 2006; Майданник В.Г., 2007; 2010). Незважаючи на результати проведених численних досліджень, проблема ФГІР дотепер залишається актуальною (Drossman, Hasler, 2016). Нещодавно в м. Сан-Дієго (США) відбулася довгоочікувана подія: в рамках Американського тижня гастроентерології (Digestive Disease Week), що проводився за підтримки Американської асоціації гастроентерологів (American Gastroenterological Association), було не лише прийнято й озвучено нові критерії діагностики функціональних порушень (Римські критерії IV – Rome IV), а й внесено суттєві зміни та доповнення в документ. У роботі конференції взяли участь 117 дослідників та експертів з 23 країн. Очолював цю досить складну роботу професор Douglas Arnold Drossman (Adjunct Professor of Gastroenterology and Psychiatry, Center for Functional GI and Motility, University of North Carolina at Chapel Hill).

Мета даної статті – ознайомити широке коло лікарів, зокрема лікарів-педіатрів та лікарів-гастроентерологів, із сучасним станом розуміння такої складної патології, як функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (ФР ШКТ).

Як відомо, історія розробки критеріїв для діагностики ФГІР бере свій початок у Римі. Тридцять років тому Aldo Torsoli, професор гастроентерології в Римському університеті, займався створенням робочих груп для міжнародної наради з гастроентерології, що проходила в столиці Італії в 1988 р. В усіх регіонах світу було обрано експертів для співпраці на основі консенсусу, щоб сформулювати єдину думку щодо складних клінічних питань, на які не можна знайти відповідь за допомогою наукових доказів, і представити результати своєї роботи на цій зустрічі (Milholland et al., 1973; Torsoli, Corazzini, 1991). А. Torsoli разом з W.G. Thompson, доктором медицини з Оттави (Канада), авторитетним гастроентерологом, який вивчав нову область ФР ШКТ, сформував робочу групу з розробки критеріїв консенсусу для діагностики синдрому подразненого кишечника (СПК). У той час Thompson та ін. були одними з небагатьох експертів, які працювали з епідеміологічними, клінічними й психосоціальними дослідженнями СПК. Потім вони опублікували перші діагностичні критерії для СПК на основі консенсусу.

Ця робоча група з СПК продовжила подальший Римський процес шляхом створення критеріїв діагностики на основі консенсусу між експертами в усьому світі. Проте СПК не був єдиним ФР ШКТ. У 1980-х роках були вивчені публікації про інші неструктурні симптоми на основі розладів: некардіальний функціональний біль у грудях (Richter et al., 1986); невиразкову диспепсію (Talley, Piper, 1985); постхолецистектомічний біль (Funch-Jensen et al., 1982); кишкові розлади, пов'язані зі здуттям живота, діареєю, закрепамі й аноректальними розладами, включно з нетриманням калу, важкою дефекацією і ректальним болем (Whitehead et al., 1985; Whitehead, Schuster, 1987), – для яких не було загального робочого визначення або класифікації.

У 1989 р. Torsoli і Corazzini з Римського університету приєдналися до Drossman, щоб продовжити роботу в команді. D.A. Drossman запропонував розробити систему класифікації для всіх ФР ШКТ і створити для них критерії діагностики. За підтримки журналу Gastroenterology International був розпочатий процес створення системи класифікації з критеріями діагностики для всіх ФР ШКТ (Drossman, 2016). У 1994 р. статті були зібрані в книгу The Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment («Функціональні шлунково-кишкові розлади: діагностика, патофізіологія

та лікування»; Drossman et al., 1994), що наразі вважається Римськими критеріями I. Згодом були запропоновані Римські критерії II (Drossman et al., 1999) і III (Drossman, 2006), які також обговорювалися в нашій країні (Майданник В.Г., 2007; 2010).

Причиною внесення змін до Римських критеріїв IV стали результати численних досліджень, що проводилися протягом останніх 10 років.

Визначення

Протягом усього періоду вивчення визначення ФР ШКТ змінювалося залежно від соціальних перспектив хвороби, наукових даних, а також підготовки клініцистів та особистої упередженості. Навіть сьогодні ФР ШКТ розглядаються багатьма як менш підтверджений діагноз, ніж діагноз з патологічною основою; також пацієнти з ФР ШКТ можуть бути визначені за симптоми, які вони вважають дуже реальними. Така ситуація виникла після попереднього обговорення питання щодо впливу дуалістичних принципів, які відокремлюють органічні та функціональні розлади, що часто вважаються психіатричними або залишаються без визначення (Drossman, 2005). Однак з плином часу і з кожною новою публікацією визначення мінялося: від відсутнього органічного захворювання до психічного розладу через стрес і до розладу моторики, а з Римськими критеріями III – до розладу шлунково-кишкового функціонування (Drossman et al., 2006).

Але все ще існує необхідність в конструктивному робочому визначенні, щоб підійти до цих розладів з наукової точки

зору і без упередженості. Щоб досягти цього в Римських критеріях IV, Радою директорів було створено і поширено між головами і співголовами комітетів Римських критеріїв IV нове визначення з метою отримати відгуки для редагування й остаточного схвалення. Узгоджене визначення є таким: «Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту є розладами взаємодії між кишечником і головним мозком» (Drossman, 2016). Ця група захворювань, класифікованих за шлунково-кишковими симптомами, пов'язана з будь-якою комбінацією певних функцій, як-от: моторика, порушення вісцеральної гіперчутливості, змінні слизова оболонка й імунні функції, зміна кишкової мікробіоти, змінена робота центральної нервової системи (ЦНС).

На думку експертів, це визначення найбільш відповідає сучасному розумінню кількох патофізіологічних процесів, які окремо або разом визначають особливості симптомів, що характеризують Римську класифікацію розладів. Як вважає Drossman (2016), наведене визначення легко зрозуміти і прийняти лікарям, науковцям, представникам регуляторних органів та фармацевтичної промисловості, а також пацієнтам.

Для повноти розуміння необхідно навести визначення ФР ШКТ, узгоджене Римськими критеріями III (Drossman, 2006). Відповідно до цього визначення «функціональні гастроінтестинальні розлади – це різноманітна комбінація гастроінтестинальних симптомів без структурних або біохімічних порушень». При цьому раніше Drossman визначив функціональні



В.Г. Майданник

гастроінтестинальні розлади «як психологічні порушення або просту відсутність органічних хвороб» (Drossman, 2005). Згідно із цією дефініцією до функціональних захворювань відносять стани, коли не вдається виявити морфологічних, генетичних, метаболічних та інших змін, якими можна було б пояснити наявні клінічні симптоми. Відчуваєте різницю між наведеними визначеннями?

Таким чином, нова система класифікації є важливим компонентом для впорядкування цих розладів, але ефективне управління вимагає біопсихосоціального підходу, що враховує мінливість і складність цієї групи пацієнтів.

Етіологія і патогенез

ФР ШКТ визнані самостійною нозологічною формою і розглядаються як психосоціальні захворювання. Однак це визначення, прийняте Римськими критеріями в 1999 р. і 2006 р., є суперечливим з огляду на високу коморбідність, що має місце не тільки в дорослих, а й у дітей (Печкуров Д.В. і співавт., 2014). Наразі сформована нова біопсихосоціальна модель ФР ШКТ, що включає кілька детермінантів: порушення моторики, вісцеральну гіперчутливість, зміну мукозального імунітету і запального потенціалу. Принципово новим у цій концепції є фактор мукозального гомеостазу, під яким розуміють здатність слизової оболонки забезпечувати свою стабільність (Печкуров Д.В. і співавт., 2014). У зв'язку із цим змінюється визначення ФР ШКТ, підходи до їх діагностики та лікування. Біопсихосоціальна модель розглядає деякі інфекційні та неінфекційні фактори як коморбідні ФР ШКТ, тому важливими компонентами терапії розладів є виявлення й усунення цих чинників (Печкуров Д.В. та співавт., 2014). Не викликає сумнівів поліетіологічність ФР ШКТ у дітей. Основними в їх патогенезі вважаються порушення моторної функції і вісцеральної чутливості, проте до них часто приєднуються зміни секреторної, всмоктувальної функцій, мікрофлори ШКТ і запального потенціалу слизової оболонки.

Біопсихосоціальна модель (система) розвитку ФР ШКТ

Що стосується патогенезу ФР ШКТ, то ключова подія, яка об'єднала здоров'я і хворобу в єдине ціле, відбулася 1977 року, коли були опубліковані роботи George Engel (1977). Ці статті вплинули на багатьох дослідників і клініцистів, спрямувавши їхній пошук від конкретних основних біологічних причин до більш інтегрованої біопсихосоціальної моделі розвитку хвороби. G. Engel, терапевт і психоаналітик, запропонував сучасне викладення холістичної теорії (системи), припустивши, що хвороба є результатом біологічних, психологічних і соціальних підсистем, які взаємодіють на різних рівнях; поєднання цих взаємодіючих підсистем визначає хворобу (рис.; Drossman, 2016).

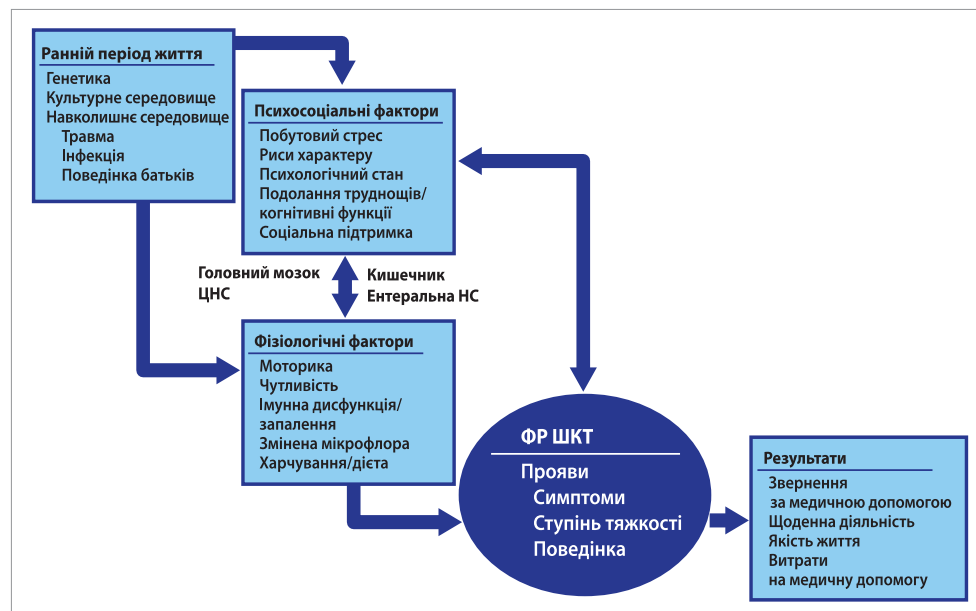


Рис. Біопсихосоціальна концептуальна модель ФР ШКТ (Drossman, 2016)

Пізніше, наприкінці 1990-х років, з'явилися новіші клінічні та трансляційні методи, що мали відношення до аферентної сигналізації кишечника, нервового збудження і реєстрації, оцінки сприйняття болю, зв'язку між нервовими клітинами і функціями імунної системи, а також до візуалізації мозку; покращили наше розуміння про взаємодію головного мозку і кишечника. Це, свою чергою, привело до виникнення поняття осі «кишечник — головний мозок». Термін «нейрогастроентерологія» на позначення нової галузі досліджень був згаданий у Римських критеріях II в 1999 р. в розділах про фундаментальну науку і фізіологію (Kellow et al., 1999; Wood et al., 1999). По суті, нейрогастроентерологія відображає структурні і фізіологічні компоненти біопсихосоціальної моделі. Використання нейрогастроентерології в проведених дослідженнях забезпечує закономірність вивчення взаємодії кишечника з головним мозком. За останні два десятиліття цей термін використовувався багатьма науково-дослідними товариствами, а також у спеціалізованих виданнях.

У ранньому віці генетика, соціокультурні чинники і фактори зовнішнього середовища можуть негативно вплинути на психосоціальний розвиток з точки зору особистісних якостей, схильності до життєвих стресів, певного психологічного стану, а також в аспекті пізнання і навичок подолання труднощів. Ці фактори впливають і на сприйнятливості до дисфункції кишечника (ненормальна моторика або чутливість, змінена імунна дисфункція слизової оболонки або запалення, мікробне середовище, а також вплив їжі і поживних речовин). Крім того, ці змінні зв'язку головного мозку і кишечника впливають на експресію ЦНС.

Таким чином, вважають, що ФР ШКТ є продуктом взаємодії між психологічними факторами і зміненою кишковою фізіологією через вісь «головний мозок — кишечник» (Mayer et al., 2014). Генетика людини і взаємодії з навколишнім середовищем пізніше впливають на сприйнятливості до захворювань, їх фенотипічну експресію, а також на ставлення і поведінку пацієнта (в тому числі на звернення за медичною допомогою). Дослідження родин і близнюків показали, що генетичний компонент до СПК й інших імовірних ФР ШКТ з декількома поліморфізмами і генами-кандидатами може впливати на фізіологічні функції, включно з моторними функціями, проникністю мембран і вісцеральною чутливістю (Camilleri et al., 2011).

Хоча психосоціальні фактори для діагностики не потрібні, вони впливають на фізіологічне функціонування ШКТ через вісь «головний мозок — кишечник» (моторика, чутливість, бар'єрна функція), є модуляторами болю і симптомів поведінки пацієнта і в кінцевому підсумку впливають на вибір лікування та клінічні результати. При оцінці психосоціальних чинників клініцисти мають розглянути 4 загальні зауваження.

1. Психологічний стрес або емоційна відповідь на стрес підсилює шлунково-кишкові симптоми і може сприяти розвитку ФР ШКТ. Це відбувається в здорових осіб і пацієнтів із структурними діагнозами, що переконливо продемонстровано у хворих з розвитком функціональних шлунково-кишкових розладів, а загальним прикладом є постінфекційний СПК або диспепсія (Collins et al., 2012). Дослідники також бачать високу кореляцію психосоціальних супутніх захворювань, життєвих стресів і зловживань серед пацієнтів з ФР ШКТ, які призводять до гірших результатів.

2. Психосоціальні чинники змінюють перебіг хвороби і поведінку, зокрема

звернення за медичною допомогою. Пацієнти з ФР ШКТ показують більш клінічно значимі психологічні розлади. Це пояснюється тим, що психосоціальні травми (наприклад, пережите сексуальне або фізичне насильство) частіше зустрічаються в спеціалізованих медичних центрах, ніж у ланці невідкладної медичної допомоги, що може знизити поріг болю в симптомах, а також асоціюється з гіршими клінічними результатами (Drossman et al., 1996). Зазначені фактори можуть бути ослаблені або пом'якшені адаптивними навичками подолання труднощів і соціальної підтримки. Таким чином, це означає, що психосоціальна реакція сім'ї, суспільства і культури також може мати паліативний ефект на перебіг хвороби.

3. Функціональні шлунково-кишкові розлади можуть мати психосоціальні наслідки. Будь-яке хронічне захворювання має психосоціальні наслідки на самопочуття, щоденний статус функції і відчуття контролю над симптомами, а також наслідки хвороби з точки зору майбутнього функціонування на роботі і вдома. Це зрозуміло з точки зору якості життя, пов'язаного зі здоров'ям.

4. Психосоціальні наслідки хвороби, а саме емоційний стрес і недостатньо адаптовані когнітивні функції, можуть повернутися назад, щоб закріпити і посилити симптоми. У пацієнтів з важкими симптомами можуть розвиватися хворобливий песимізм і безпорадність, а також вибіркова стурбованість і надпильність щодо своїх симптомів, що призводить до вісцеральної тривоги, зниження порогу відчуття і припущення власної гідності. У цих випадках необхідне поведінкове втручання, щоб допомогти відновити психологічний субстрат для покращення стану здоров'я.

Слід також звернути увагу на те, що різноманітні фізіологічні процеси можуть призвести до шлунково-кишкових симптомів, а якщо вони переважають, то й до функціональних шлунково-кишкових розладів.

Патологічна моторика

Порушена шлунково-кишкова моторика може викликати симптоми нудоти, блювання, діареї, гострий абдомінальний біль, нетримання сечі та ін. Крім того, в здорових осіб, тим більше в пацієнтів з ФР ШКТ, сильні емоції або екологічний стрес через вісь «головний мозок — кишечник» можуть призвести до розладу моторики в усьому ШКТ. У пацієнтів з ФР ШКТ в порівнянні зі здоровими людьми реакція моторики на стресові фактори є ще більш вираженою (Camilleri, 2012). Проте ці моторні реакції тільки частково корелюють із симптомами і є недостатніми для того, щоб пояснити скарги на хронічний або рецидивуючий абдомінальний біль.

Вісцеральна гіперчутливість

Слабкий зв'язок болю із шлунково-кишковою моторикою і великою кількістю ФР ШКТ (наприклад, функціональний біль у грудній клітці, функціональна диспепсія — епігастральний больовий синдром, СПК і т. ін.) пояснюється концепцією вісцеральної гіперчутливості (Mayer, Gebhart, 1994). Ці пацієнти мають більш низький поріг больової чутливості через балонне розтягування кишечника (вісцеральна гіпералгезія) або підвищену чутливість навіть за нормальної функції кишечника (наприклад, алодинія). Вісцеральна гіперчутливість може бути посилена у пацієнтів з ФР ШКТ: багаторазове повторення балонного здуття в товстій кишці призводить до прогресуючого, хоча й короткочасного підвищення інтенсивності болю в здорових людей і більш тривалого — у хворих з ФР ШКТ. Гіперчутливість і сенсibiлізація можуть бути посилені на всіх рівнях

осі «головний мозок — кишечник» через фактори, зазначені нижче.

Імунна дерегуляція, запалення і бар'єрна дисфункція. Опрацювання проблематики постінфекційного СПК і диспепсії було пов'язане з підвищеним інтересом до проникності мембрани слизової оболонки через зміни щільних контактів (Piche, 2014), кишкову флору і змінену імунну функцію слизової оболонки. Ці зв'язки розширюють доступ до внутрішньопросвітних антигенів у підслизовій оболонці, пов'язаних зі слабко вираженою активацією мастоцитів і збільшеним вивільненням запальних цитокінів (Ohman, Simren, 2010). Подібні дії змінюють чутливість рецепторів у слизовій оболонці кишечника та мієнтеричному сплетінні, забезпечуючи вісцеральну гіперчутливість. Фактори сприяння включають генетику, психологічний стрес через активацію мастоцитів, а також змінену чутливість рецепторів у слизовій оболонці кишечника та мієнтеричному сплетінні. Це посилюється за рахунок зміни бактеріального середовища або прямої інфекції.

Мікробіом. Мікробіом — сукупність мікроорганізмів, що утворюється за допомогою таких факторів хазяїна, як генетика і поживні речовини, проте, своєю чергою, може впливати на його здоров'я і хвороби. Мікробіом став одним з основних напрямів досліджень у галузі функціонування кишечника з ФР ШКТ; крім того, виникає концепція осі «мікробіом — кишечник — головний мозок» (Pigrau et al., 2016). Відмінності серед пацієнтів із СПК у бактеріальній композиції кишечника (наприклад, збільшення *Firmicutes* і зменшення *Bacteroidetes* і *Bifidobacter*) і в зниженій фекальній мікробній різноманітності в порівнянні з такими в здорових осіб свідчать про причинну роль у виникненні і підтримці СПК. Це підтверджується невеликим ефектом пробіотиків і більш істотною користю періодичного лікування антибіотиками в покращенні симптомів СПК. Проте необхідні подальші дослідження, щоб повністю зрозуміти місце бактеріальної флори в патогенезі ФР ШКТ.

Продукти харчування, раціон і внутрішньопросвітні чинники. Недавнє доповнення щодо розуміння ФР ШКТ стосується продуктів харчування і дієти, а також їх зв'язку з кишковою мікробіотою (Rajilic-Stojanovic et al., 2015). Деякі специфічні зміни в раціоні, такі як оліго-, ди- і моносахариди та поліоли з низьким рівнем ферментації або обмеження клейковини у деяких пацієнтів, можуть принести користь у результаті зниження осмотичних ефектів або змін у слизовій оболонці кишечника. При цьому жодна дієта не має особливого значення, лікування повинно бути індивідуальним. Крім того, дієта забезпечує субстрати для мікробної ферментації, і, оскільки при СПК склад кишкової мікробіоти змінюється, зв'язок між їжею і раціоном, складом мікробіоти і продуктами ферментації може відігравати важливу роль у патогенезі СПК. Це варте уваги, адже існує невідповідність між думкою пацієнтів і лікарів про вплив їжі на симптоми ФР ШКТ: пацієнти вважають ефект більш актуальним (Halpert et al., 2007).

Вісь «головний мозок — кишечник». Вісь «головний мозок — кишечник» є нервово-анатомічним субстратом, у якому шойно описані психосоціальні чинники впливають на ШКТ і навпаки. Зв'язок між головним мозком і кишечником є складною інтегральною схемою, яка передає інформацію від емоційних і когнітивних центрів (що сприяють думкам, почуттям, спогадам і регуляції болю) головного мозку за допомогою нейромедіаторів (програме забезпечення) для периферійного

функціонування ШКТ і навпаки (Gaman, Kuo, 2008). За структурою існують прямі зв'язки між ЦНС і мієнтеричним сплетінням та вісцеральними м'язами й іншими структурами кінцевих органів, які впливають на сенсорні, моторні, ендокринні, вегетативні, імунні та запальні функції (Jones et al., 2006). Отже, такі емоції, як страх, гнів, тривога, больові стимули і фізичний стрес, можуть сповільнити спорожнення шлунка і кишковий транзит. Вони також здатні стимулювати ободову моторну функцію через зниження тривалості ободового транзиту, підвищену скоротливу активність, індукцію дефекації і симптоми діареї. Крім того, психологічний стрес може порушити поріг кишкового болю і погіршити секреторні і бар'єрні функції слизової оболонки, що пов'язано з переміщенням продуктів бактеріальних клітин, і тим самим призвести до шлунково-кишкового болю та діареї, як і в разі СПК. З іншого боку, посилена моторика, вісцеральне запалення і ушкодження можуть посилити висхідний вісцеральний шлях і вплинути на ділянки мозку, що зумовлює виникнення більш вираженого болю і зміну психічного функціонування, включно з тривогою і депресією. Власне, взаємовідносини, які називаються віссю «головний мозок — кишечник», є нервово-анатомічним і нейрофізіологічним субстратом для клінічного застосування систем або біопсихосоціальної моделі (Mayer et al., 2015).

Таким чином, у біопсихосоціальної моделі розвитку ФР ШКТ виділяються два тісно взаємодіючі функціональні рівні: ЦНС і психічна сфера, з одного боку, і ШКТ — з іншого, — кожен з яких по-своєму контактує із зовнішнім середовищем (Акопян А.Н. та співавт., 2014). Нервова система через психічну сферу перебуває під впливом соціальних факторів, а ШКТ — аліментарних. На рівні психіки визначається, які саме аліментарні фактори будуть представлені органам травлення, а стан ШКТ формує не тільки характер інформації, що надходить до нервової системи, а й потік нутрієнтів, необхідних для її функціонування, як, утім, і для існування організму в цілому (Акопян А.Н. та співавт., 2014).

Отже, мукозальний гомеостаз є необхідною умовою забезпечення гомеостазу системного, хоча і перебуває під контролем вищих нервових і гуморальних факторів. Водночас порушення регуляторного ланцюжка може призводити до ФР ШКТ, причому ці порушення іноді розвиваються як на центральному, так і на периферичному рівні. Наприклад, їх причиною може бути вісцеральна гіперчутливість, зумовлена дисфункцією кишкової мікробіоти, що призводить до відповідної реакції нервової системи з розвитком гіпермоторики (Акопян А.Н. та співавт., 2014). Можлива також неадекватна реакція нервової системи на інформацію про стан органів травлення, що надходить з периферії, з розвитком такої ж гіпермоторної реакції і неадекватним її відображенням у психоемоційній сфері.

Таким чином, за результатами обговорення біопсихосоціальної моделі з'ясовано, що психосоціальні чинники є сильними факторами, які визначають використання ліків, візити в лікарню, функціональну здатність, втрату робочого часу, а також витрати на медичну допомогу. Усі ці фактори можуть бути розглянуті і потенційно змінені незалежно від діагностичного стану, якщо лікар має ефективні навички спілкування. Представлена модель визначає необхідність комплексного підходу до корекції ФР ШКТ з обов'язковим урахуванням соціальних факторів,

Продовження на стор. 54.

В.Г. Майданник, академік НАМН України, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Функціональні гастроінтестинальні розлади в дітей: що нового?

Продовження. Початок на стор. 52.

характеру харчування, психоемоційної сфери, вегетативного статусу і власне стану органів травлення та порушення мукозального гомеостазу. З даної концепції випливає також очевидність генералізованого характеру патологічного процесу, тобто залучення, хоча і різною мірою, всіх відділів ШКТ.

Класифікація ФР ШКТ та Римські критерії IV

Класифікація ФР ШКТ, розробка якої була ініційована організацією Rome Foundation, ґрунтується головним чином на симптомах, а не на фізіологічних критеріях (Drossman et al., 1990). Цьому сприяла її корисність в медичній допомозі, а обмежені дані про фізіологічні порушення (наприклад, моторики) повною мірою пояснювали симптоми пацієнта; крім того, симптоматика змушувала пацієнтів звертатися за медичною допомогою. Проте фізіологічні критерії, якщо вони підвищують точність діагностики, до сьогодні використовуються, як і у випадку аноректальних розладів. Drossman (2016) вважає, що в майбутньому в критерії будуть включені біомаркери (якщо вони зможуть підвищити прогностичну цінність).

Класифікація розладів за анатомічними областями (стравохідна, гастродуоденальна, кишкова, жовчовивідна й аноректальна) передбачає поєднання функцій, що лежать в основі діагностики і терапії та мають відношення до місцезнаходження цих органів. Таким чином, функціональна печія відноситься до стравоходу, нетримання калу — до аноректальної частини, а розлад сфінктера Одді (РСО) — до біліарної системи. Проте локалізації симптомів недостатньо, особливо нелегко локалізувати ФР ШКТ з боєм (наприклад, СПК, функціональну диспепсію і центрально-опосередкований больовий абдомінальний синдром), на які більше впливають загальні ефекти, зумовлені дерегуляцією шляхів контролю ЦНС над симптомами ентеральної нервової системи.

У таблиці зазначені 33 дорослі і 20 дитячих ФР ШКТ для Римських критеріїв IV. У цій статті ми переважно зупинимось на обговоренні діагностичних ознак (включно з Римськими критеріями IV) і деяких аспектів лікування.

Зміни в Римських критеріях IV

Після всебічного обговорення до Римських критеріїв IV було внесено цілу низку доповнень та уточнень.

1. Експерти вважають за необхідне усунення по можливості термінологічного означення «функціональний» у назві патологічних станів (Drossman, 2016). Слід зазначити, що дебати щодо цього питання точилися протягом багатьох десятиліть. Однак це означення настільки вкоренилося в нозології, що його неможливо легко замінити. Проте слово «функціональний» є неспецифічним, тож має обмеження. Таким чином, експерти надали більш точне визначення ФР ШКТ. На їхню думку, надалі коректною буде наступна термінологія: «порушення цереброінтестинальної взаємодії» (disorders of gut-brain interaction), тобто порушення взаємодії кишечника і головного мозку

(Drossman, 2016). І хоча вимовляти це словосполучення складніше, воно більш точно відображає суть патогенезу змін, що виникають в організмі. Крім того, експерти усунили слово «функціональний» із назв порушень (наприклад, «розлади стравоходу», а не «функціональні розлади стравоходу») і з деяких діагнозів (наприклад, «нетримання калу» замість «функціональне нетримання калу»), як це було в Римських критеріях III. Крім того, визначення «функціональний синдром абдомінального болю» було замінено на «центрально-опосередкований синдром абдомінального болю», щоб більш адекватно вирішувати патогенез розладу, мінімізувати таврування терміну «функціональний» і відобразити нову інформацію про взаємодію кишечника і головного мозку. Разом із тим у назвах деяких клінічних порушень (наприклад, «функціональна діарея», «функціональна печія») термін зберігся, щоб відрізнити їх від порушень, які мають подібні симптоми, але з чіткою структурною етіологією.

2. До класифікації додані нові діагнози з відомою етіологією. Зокрема, було додано опіюїдну дисфункцію кишечника («опіюїдіндукована шлунково-кишкова гіпералгезія» — opioind-induced gastrointestinal hyperalgesia) до рубрики «Центрально-опосередковані розлади шлунково-кишкового болю», «опіюїдіндукований закреп» був доданий до рубрики «Розлади кишечника»,

а «синдром канабіноїдного нестримного блювання» — до рубрики «Гастродуоденальні розлади» (Drossman, 2016). Ці діагнози відрізняються від інших ФР ШКТ наявністю речовин (опіати і канабіноїди), вживання яких сприяє появі симптомів, відповідно, їх уникнення може привести до нормалізації. Оскільки ці діагнози є результатом відомих етіологічних чинників, то вони не є по-справжньому функціональними, проте їх включили в Римські критерії IV, оскільки вони відповідають новому визначенню: розлади взаємодії кишечника і головного мозку (Drossman, 2016). Ці розлади також характеризуються зміненою функцією ЦНС або ентеральної нервової системи; їх клінічні прояви аналогічні таким ФР ШКТ (Drossman, 2016). Отже, зазначені діагнози слід розрізняти, при цьому вони поки ще не є належним чином охарактеризованими або не досягли рівня розгляду як окремі розлади (такі як непереносимість лактози, мікроскопічний коліт), проте вони також були включені до списку нових термінів, незважаючи на те що функціональність їх походження викликає певні сумніви. З іншого ж боку, новий озвучений підхід «порушення цереброваскулярної взаємодії» набагато ближчий за змістом у випадку застосування наркотичних засобів, ніж «функціональні порушення».

3. Доповнено та внесено поправки до деяких рубрик. Наприклад, нова рубрика

«Кишкове мікросередовище і функціональні розлади шлунково-кишкового тракту» (Intestinal Microenvironment and the Functional Gastrointestinal Disorders) об'єднує дані про мікробіом, раціон та способи харчування для покращеного розуміння процесів внутрішньопорожнинного (люмінального) шлунково-кишкового травлення (Drossman, 2016). Стосовно аспектів функціональних шлунково-кишкових розладів з фармакологічних і фармакокінетичних фокус змінено на фармакологічні, фармакокінетичні та фармакогеномні, щоб включити роль генетики в клінічну реакцію на фармацевтичне лікування. Такі чинники з Римських критеріїв III, як стать, вік, соціальне оточення, культура і точка зору пацієнта, були розділені на 2 статті, щоб відобразити швидке зростання обсягу знань у цих областях. Термін «психосоціальні аспекти ФР КШТ» змінено на «біопсихосоціальні аспекти ФР КШТ», щоб відобразити багатозначний характер цих процесів. Назву рубрики «Синдром функціонального абдомінального болю» з Римських критеріїв III у новій редакції змінено на «Центрально-опосередковані розлади шлунково-кишкового болю», щоб відобразити домінуючий внесок ЦНС у розвиток симптомів.

4. Змінено порогові величини для критеріїв діагностики. Через обмежену інформацію про частоту симптомів у здорового кишечника і недостатні дані літератури щодо частоти шлунково-кишкових симптомів з використанням Римських критеріїв організація дослідила нормативні симптоми, тому комітети з розробки глав змогли включити порогові величини на основі фактичних даних для оцінки симптомів навіть за межами нормального діапазону. Комітет з анкетування організації Rome Foundation провів опитування про фізичні симптоми, включно із симптомами ФР ШКТ, у доклінічній загальнонаціональній вибірці в США. З використанням отриманої в ході опитування інформації було визначено порогові величини частоти для критеріїв діагностики, які відрізнялися від загальних частот вибірки.

5. До класифікації додано новий офіційний діагноз для хворих з порушеннями цереброваскулярної взаємодії — «рефлюксна гіперчутливість», або «гіперчутливий рефлюкс» (Drossman, 2016). У Римських критеріях III функціональна печія визначалася симптоми печії за відсутності доказів того, що печія пов'язана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Проте у деяких пацієнтів рефлюкс має місце при нормальних рівнях кислоти, але вони чутливі до фізіологічного рефлюксу, і таким чином розвивається печія. У Римських критеріях IV ця ситуація описана в розділі «Рефлюксна гіперчутливість» (A3), її слід відрізнити від функціональної печії (A2). До того ж тепер у медичній практиці можна використовувати такі назви синдромів, як «синдром хронічної нудоти» та «синдром хронічного блювання» (Drossman, 2016).

6. У нових рекомендаціях переглянуто критерії РСО (Drossman, 2016). Дисфункція сфінктера Одді тепер виключає органічну патологію, проте досі враховує вади розвитку та ферментативні порушення як основу патології. Внесено зміни і в терапевтичні підходи. Зокрема, рекомендації щодо проведення біліарної сфінктеротомії на підставі клінічних критеріїв (біліарної дилатації і підвищеної біохімії печінки або підвищених рівнів ферментів підшлункової залози) для передбачуваного болю сфінктера Одді не мали переконливої доказової бази (Geenen et al., 1989). Таким чином, врівноваження переваг полегшення симптомів з потенційними ризиками панкреатиту, кровотечі

Таблиця. ФР ШКТ: розлади взаємодії кишечника з головним мозком

А. Стравохідні розлади	
A1 Функціональний біль у грудній клітці	A4 Ком у горлі
A2 Функціональна печія	A5 Функціональна дисфагія
A3 Рефлюксна гіперчутливість	
В. Гастродуоденальні розлади	
B1 Функціональна диспепсія	B3 Розлади нудоти і блювання
• B1a Постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС)	• B3a Хронічний синдром нудоти і блювання
• B1b Епігастральний больовий синдром (ЕБС)	• B3b Синдром циклічного блювання
B2 Розлад відрижки	• B3c Синдром канабіноїдного нестримного блювання
• B2a Надмірна супрагастральна відрижка	B4 Синдром відрижки
• B2b Надмірна гастральна відрижка	
С. Розлади кишечника	
C1 Синдром подразненого кишечника (СПК)	C2 Функціональний закреп
• СПК з переважанням закрепі (СПК-З)	C3 Функціональна діарея
• СПК з переважанням діареї (СПК-Д)	C4 Функціональне здуття живота
• СПК зі змішаними ритмами дефекації (СПК-ЗМ)	C5 Невизначений розлад кишечника
• СПК без класифікації	C6 Опіюїдіндукований закреп
Д. Центрально-опосередкований розлад шлунково-кишкового болю	
D1 Центрально-опосередкований больовий абдомінальний синдром (ЦОБАС)	
D2 Опіюїдна дисфункція кишечника (ОДК) / опіюїдіндукована шлунково-кишкова гіпералгезія	
Е. Розлади жовчного міхура і сфінктера Одді (СО)	
E1 Біліарний біль	
• E1a Функціональний розлад жовчного міхура	
• E1b Функціональний біліарний розлад СО	
E2 Функціональний панкреатичний розлад СО	
Ф. Аноректальні розлади	
F1 Нетримання калу	• F2c Швидкоплинна прокталгія
F2 Функціональний аноректальний біль	
• F2a Синдром леватора заднього проходу	
• F2b Невизначений функціональний аноректальний біль	F3 Функціональний розлад дефекації
	• F3a Порушена дефекаторна перистальтика
	• F3b Асинергічна дефекація
Г. Дитячі шлунково-шлункові розлади: новонароджені/малюки	
G1 Відрижка у немовлят	G5 Функціональна діарея
G2 Синдром відрижки	G6 Дитяча дисхезія
G3 Синдром циклічного блювання (СЦБ)	G7 Функціональний закреп
G4 Дитяча коліка	
Н. Дитячі шлунково-шлункові розлади: дитина/підліток	
H1 Функціональний розлад нудоти і блювання	✓ H2a1 Постпрандіальний дистрес-синдром
• H1a Синдром циклічного блювання (СЦБ)	✓ H2a2 Епігастральний больовий синдром
• H1b Функціональна нудота і функціональне блювання	• H2b Синдром подразненого кишечника (СПК)
• H1b1 Функціональна нудота	• H2c Абдомінальна мігрень
• H1b2 Функціональне блювання	• H2d Функціональний абдомінальний біль — органонеспецифічний
• H1b Синдром румінації (відрижки)	H3 Функціональні розлади дефекації
• H1d Аерофагія	• H3a Функціональний закреп
H2 Функціональні розлади абдомінального болю	• H3b Нетримання калу без закрепу
• H2a Функціональна диспепсія	

і перфорації було складним завданням, як належні рекомендації Римські критерії ІІІ для цих розладів не були особливо корисні. Тепер на основі доказів, які розвивають значення сфінктеротомії для РСО ІІІ типу (Cotton et al., 2014), комітет з розробки критеріїв розладів жовчного міхура і сфінктера Одді переніс ці порушення в іншу категорію, тим самим забезпечивши більш раціональний алгоритм лікування. Попередня категоризація РСО ІІІ типу згідно з Мілуокською класифікацією була видалена, тому пацієнтам без ознак обструкції жовчних проток не слід призначати ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію з вимірюванням тиску для можливої сфінктеротомії. Замість цього їх потрібно лікувати симптоматично. Крім того, при лікуванні функціонального розладу біліарного сфінктера Одді у пацієнтів тільки з помірними об'єктивними ознаками біліарної обструкції слід розглянути інші варіанти обстеження до прийняття рішення щодо сфінктеротомії (Drossman, 2016).

7. Наразі функціональні розлади кишечника перебувають в області симптоматичних проявів. Для позначення цих розладів найчастіше використовується діагноз СПК (Irritable bowel syndrome — IBS). Крім того, СПК має підтипи: із переважанням закрепів, діареї, змішаних розладів і без класифікації. В новій класифікації вказані підтипи більше не розглядаються як різні. Тепер вони існують у зв'язку з патофізіологічними функціями, які мінливо проявляються у відмінностях конкретного пацієнта, а саме в кількості, інтенсивності і тяжкості симптомів у клінічному аспекті. Цей перетин клінічних ознак добре спостерігається в разі СПК з переважанням закрепів і хронічних закрепів, при якому категорії можуть перетинатися залежно від ступеня болю і підкласів СПК, пов'язаних

зі зміною випорожнень протягом тривалого часу (Drossman et al., 2005; 2008; Wong et al., 2010; Shekhar et al., 2013). Це також може відбуватися при СПК з функціональною диспепсією або функціональними закрепами з диссинергією діафрагми таза. У клінічних випробуваннях специфічні критерії діагностики необхідні для оцінки цільових ефектів препаратів, проте на етапах медичної допомоги пацієнтам можуть змінювати діагноз з одного на інший або на комбінацію діагнозів, за якої необхідне комплексне лікування (наприклад, антидепресанти від болю між декількома діагнозами).

8. Експертним комітетом внесені зміни в ідентифікацію підтипів СПК. Класифікація Римських критеріїв ІІІ для підтипів СПК необхідна для того, щоб кількісний показник від загального числа випорожнень з використанням Брістольської шкали форми калу застосовувався для класифікації СПК з переважанням діареї (>25% частий/водянистий, <25% твердий/кусковий), СПК з переважанням закрепів (>25% твердий/кусковий, <25% частий/водянистий), СПК змішаного типу (>25% частий/водянистий, >25% твердий/кусковий) і СПК без класифікації (<25% частий/водянистий, <25% твердий/кусковий). Але в пацієнтів тривалий час може спостерігатися нормальна консистенція випорожнень, тому у великій кількості випадків йдеться про підтип СПК без класифікації по відношенню до інших груп (Dorn et al., 2009; Engsbro et al., 2012). Грунтуючись на цьому спостереженні і результатах дослідження з нормативних симптомів, проведеного Rome Foundation, критерії підтипів СПК були змінені і наразі стосуються кількісних показників симптоматичних випорожнень (тобто частий/водянистий і твердий/кусковий), а не всіх випорожнень (в тому числі нормальних). Унаслідок

цього група без класифікації помітно зменшилася.

9. Експертна група вилучила термін «дискомфорт» з критеріїв діагнозу СПК. У Римських критеріях ІІІ для СПК використовували поняття абдомінального болю або дискомфорту, припускаючи, що ці терміни існують у діапазоні від важкого ступеня (біль) до менш важкого (дискомфорт). Проте більш пізні дані (Spiegel et al., 2010) показали, що пацієнти вважають ці два терміни якісно іншими, і дискомфорт може включати в себе різні симптоми. Крім того, термін «дискомфорт» має різні значення (Shah et al., 2001). Тому, щоб уникнути симптоматичної і культурної гетерогенності, використовується тільки термін «біль» як основний діагностичний критерій для СПК. Таким чином, вилучено поняття дискомфорту, яке, на думку експертів, не має діагностично важливого значення і нерідко дезорієнтує хворих. Тепер дане поняття пояснює конкретно біль у момент дефекації.

10. Експерти також звернули увагу на комбінований розлад нудоти і блювання як новий діагноз В3а у Римських критеріях ІV для дорослих. Розділ «Хронічний синдром нудоти і блювання» об'єднує попередні розділи з Римських критеріїв ІІІ «Хронічна ідіопатична нудота» і «Функціональне блювання». Це пояснюється відсутністю доказів розмежування різних діагностичних підходів і лікування нудоти в порівнянні з блюванням. Відповідно з клінічними спостереженнями ці два симптоми зазвичай пов'язані. Хоча експерти визнають, що в пацієнтів може мати місце лише нудота, клінічний підхід до діагностики та лікування залишається таким, як і раніше (Drossman, 2016). У дітей відповідно до класифікації зазначені стани залишилися розмежованими (Hyams et al., 2016).

Що стосується дітей і підлітків, то зміни критеріїв будуть представлені дещо пізніше. Можна лише зазначити, що є дві статті, які охоплюють ФР ШКТ у новонароджених/малюків (Benninga et al., 2016) і дітей/підлітків (Hyams et al., 2016). При цьому Benninga і співавт. (2016) запропонували більше нейробіологічних доказів на підтримку розуміння шлунково-кишкового болю в немовлят і дітей молодшого дошкільного віку та надають систему класифікації для 7 ФР ШКТ. І нарешті, Hyams і співавт. (2016) переглянули чинні діагностичні критерії, які тісніше наближаються до таких для дорослих розладів, включно з підтипами постпрандіального дистрес-синдрому й епігастрального болювого синдрому функціональної диспепсії. Автори описали два нових розлади, зокрема функціональну нудоту і функціональне блювання, замінили термін «абдомінальний біль, пов'язаний з функціональними шлунково-кишковими розладами» на «функціональний розлад абдомінального болю» і ввели новий термін «функціональний абдомінальний біль — без додаткових уточнень» для опису розладів у дітей, які не вписуються в рамки конкретного розладу, такого як СПК, функціональна диспепсія або абдомінальний біль. Також незначні зміни були внесені в кілька інших ФР ШКТ.

Зважаючи на масштабність поправок, ми акцентували увагу на найбільш значимих змінах у Римських критеріях ІV. Вважаємо, що клінічне використання нових запропонованих критеріїв дозволить суттєво покращити надання медичної допомоги хворим з патологією ШКТ.

Список літератури знаходиться в редакції.



Міністерство Охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Українська асоціація боротьби з інсультом

10-12

листопада

2016 року

Академія Інсульту
НАУКОВО-ОСВІТНІЙ ФОРУМ

М. Київ
вул.
Дорогожицька, 9
НМАПО
імені П.Л. Шупика

Інформаційно-освітній форум для фахівців

АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ – 2016

ПРОГРАМА ФОРУМУ

10 листопада

- Ініціатива **ANGELS** в Україні:
Лікування інсульту в стаціонарі: ключові аспекти організації допомоги
- Засідання фахових Клубів:**
Клуб фахівців тромболізу
Клуб фахівців нейрореабілітації
- Школа для лікарів загальної практики та сімейної медицини:**
Профілактика інсульту: клінічні настанови – 2016

11 листопада

- Проект ESO EAST: етапи реалізації проекту в Україні:
Стандартизація надання медичної допомоги при інсульті. Спільне пленарне засідання Української асоціації боротьби з інсультом та Європейської інсультної організації (ESO)
- Школа об'єктивної неврології:**
Діагностичні шкали та доказові методи діагностики в інсультології
- Освітня програма для медичних сестер:**
Європейська школа медсестринства: стандарти та клінічні протоколи надання допомоги важкохворим пацієнтам

12 листопада

- Освітня програма «Інсульт для фахівців»:**
Мультидисциплінарна команда інсультного відділення: спільні зусилля задля кращого результату. Клінічний розбір пацієнтів.
Генеральний медичний партнер проекту МЦ «Універсальна клініка «Оберіг»

Партнери:

Генеральний інформаційний партнер:

Координатор Проекту – Марина Віталівна Гуляєва
тел./факс +38 (044) 558-16-82, моб. +38 (067) 465-56-61, mngulyayeva@gmail.com

Інформація щодо участі в форумі – на сайті **www.uabi.org.ua**

III МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС

З ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

06.10.16 - 07.10.16 Київ

Шановні колеги!

6-7 ЖОВТНЯ у м. Києві відбудеться **III МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ**, який стане однією із найбільших наукових подій 2016 року.

До участі в роботі Конгресу запрошуємо лікарів загальної практики / сімейної медицини, терапевтів, гастроентерологів, педіатрів, інфекціоністів, хірургів, онкологів, анестезіологів, трансфузіологів і докторів інших спеціальностей, а також медичних сестер. У роботі Конгресу візьмуть участь провідні вчені та головні спеціалісти усіх рівнів практичної медицини з України, ближнього та дальнього зарубіжжя.

НАУКОВА ТЕМАТИКА КОНГРЕСУ:

- Сучасні досягнення та принципи інтенсивної інфузійної терапії.
- Актуальні питання інфузійної терапії в різних галузях медицини:
 - на етапах медичної евакуації поранених;
 - в терапії болю;
 - в терапії інтоксикаційного синдрому;
 - при корекції порушень мікроциркуляції;
 - при септичних і критичних станах.

- Інфузійна антибіотикотерапія.
- Експериментальна та промислова трансфузіологія.
- Посттрансфузійні реакції побічні реакції та ускладнення інфузійної терапії.

on-line реєстрація

www.infusiontherapy.org

ТЕЛЕФОН ГАРЯЧОЇ ЛІНІЇ:
0800-400-405
Дзвінки зі стаціонарних та мобільних телефонів у межах України безкоштовні

ОРГКОМІТЕТ КОНГРЕСУ:
ДУ «Національний Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України»
79044, м. Львів
вул. Генерала Чупринки, 45

Обзор рекомендаций по лечению пневмонии у детей

Успехи в лечении пневмонии у детей, без преувеличения, являются одними из значимых достижений медицины последних десятилетий. Пневмония с верхних строчек списка наиболее частых причин детской смертности переместилась в конец перечня. Однако, несмотря на заметный прогресс в этой области, проблема пневмонии детского возраста не стала менее актуальной. Высокая распространенность, диагностические ошибки, несвоевременность оказания медицинской помощи, возрастающая роль атипичной флоры в качестве этиологического фактора и, наконец, вопрос антибиотикорезистентности – все эти факторы не позволяют рассматривать пневмонию у детей в качестве рядовой и решенной проблемы.

Внедрение в отечественную практику принципа доказательной медицины, безусловно, не обошло стороной педиатрию. С одной стороны, систематизация накопленных врачами всего мира знаний об этиологии и эффективных методах терапии пневмонии призвана помочь практикующему врачу. Однако если этиология, патогенез и диагностические критерии пневмонии описаны в современных руководствах достаточно однозначно, то вопрос терапии оставляет для практикующего врача широкое поле выбора лекарственных препаратов, прежде всего антибактериальных. Важно помнить, что этиотропное лечение в случае пневмонии – ключ к выздоровлению, поэтому рациональный выбор антибиотика при бактериальных формах заболевания является важнейшей и первоочередной задачей.

Что же такое пневмония? Несмотря на изменившиеся в последние годы взгляды на многие фундаментальные вопросы этиологии, патогенеза и тактики лечения этой болезни, классическое определение родом из 80-х годов прошлого столетия остается востребованным и сегодня. **Итак, внегоспитальная (внебольничная) пневмония (ВП) представляет собой острое инфекционное заболевание легких различной, преимущественно бактериальной, этиологии, развившееся вне больницы или в первые 48-72 ч госпитализации, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель и физикальные данные), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме. Важно отметить, что ВП – это острое инфекционное заболевание, поэтому определение «острая» перед диагнозом «пневмония» является излишним.** В соответствии с классификацией МКБ-10 по этиологии выделяют следующие формы пневмонии: бактериальная, вирусная, грибковая, паразитарная, хламидийная, микоплазменная, смешанная (J12-J18). Низкая информативность и значительная продолжительность микробиологических исследований, а также практика приема антибактериальных препаратов (АБП) до обращения за медицинской помощью, широко распространенная в нашей стране ввиду безрецептурного отпуска любых антибиотиков в аптеках, становятся причинами фактического отсутствия этиологического диагноза у 70% и более детей с ВП. Несмотря на попытки многих авторов систематизировать дифференциальные признаки пневмонии той или иной этиологии, широкого применения такое разделение не получило. Тем не менее, ввиду необходимости эмпирического назначения антибиотика, этиология ВП – вопрос, который встает перед каждым врачом, имеющим дело с пневмонией.

Итак, фактом остается утверждение, что на момент назначения лечения возбудитель пневмонии почти всегда не идентифицирован. **Исходя из этого утверждения, решение о назначении антибиотика должно определяться двумя факторами:**

- **распространенностью патогенов у детей различных возрастных категорий;**
- **определенными клиническими признаками, характерными для специфических патогенов.**

Многие специалисты сегодня констатируют наличие определенной зависимости между возрастом ребенка и восприимчивостью к тем или иным возбудителям пневмонии.

Так, по данным В.К. Таточенко (2008) и А.Г. Чучалина (2011), ВП у детей 6 мес – 5 лет чаще всего (70-88%) ассоциирована со *Streptococcus pneumoniae*. *Haemophilus influenzae* типа b выявляют значительно реже – до 10% случаев; вместе с пневмококком она обуславливает большинство случаев пневмоний, осложненных легочной деструкцией и плевритом. Стафилококки выделяют относительно редко. Атипичные пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, наблюдают у 15% больных, а вызванные *Chlamydia pneumoniae*, – у 3-7%. Из вирусов в этом возрасте чаще всего выявляют респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), вирусы гриппа и парагриппа, рино- и аденовирусы, часто в ассоциации с бактериальными возбудителями. При смешанной вирусно-бактериальной инфекции вирус, очевидно, выступает как фактор, способствующий инфицированию нижних дыхательных путей бактериальной флорой. Именно поэтому многие авторы сегодня рассматривают вирусную пневмонию в качестве более раннего этапа бактериальной ВП.

У детей старше 5 лет *Streptococcus pneumoniae* также остается ведущим возбудителем пневмонии – 35-40% всех случаев ВП, но в то же время возрастает роль и атипичной микрофлоры – атипичные пневмонии, вызванные *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, выявляют у 23-44% и 15-30% соответственно. *H. influenzae* типа b практически не выявляют, в редких случаях пневмонию вызывает гемолитический стрептококк, распространяющийся лимфогенно из очага в миндалинах. По данным некоторых авторов, *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* чаще всего вызывают пневмонию у детей школьного возраста (Crawford S.E., Daum R.S., 2008; Бруснигина Н.Ф., Мазепа В.Н. и др., 2009; Чучалин А.Г. и др., 2011). К редким (3-5%) возбудителям ВП у детей этой возрастной группы относятся: *H. influenzae*, *S. aureus* и *K. pneumoniae*. В очень редких случаях ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом). Значительная часть случаев ВП (8-40%) обусловлена смешанной вирусно-бактериальной инфекцией. Необычную этиологию ВП (*Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Pneumocystis jirovecii*) следует предполагать у ВИЧ-инфицированных детей, а также у получавших иммуносупрессивную терапию или поступающих в тяжелом состоянии. Риск граммотрицательной этиологии или полирезистентного возбудителя высок при подозрении на аспирацию, антибактериальную терапию в предшествующие три месяца у детей, посещающих детские дошкольные учреждения, а также имеющих хронические заболевания респираторной системы. В целом независимо от тяжести больных в этиологии ВП доминирует *S. pneumoniae*, однако по мере нарастания тяжести увеличивается удельный вес *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *H. influenzae* и энтеробактерий, а значение *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* уменьшается (Don M., Canciani M., Korppi M., 2010). Резистентность патогенной флоры к антибиотикам является серьезной проблемой современной медицины. У больных с ВП этот вопрос особенно остро стоит в случаях наличия хронических заболеваний с частым применением антибиотиков в анамнезе, а также у детей, пребывающих в закрытых коллективах (интернат, дом ребенка). Говоря об уровнях устойчивости пневмококков к основным АБП (амоксикаллин, амоксикаллин/клавуланат,

цефтриаксон, макролиды), важно отметить, что, несмотря на пристальное внимание к вопросу, резистентность не превышает 0,3-6,7% (Чучалин А.Г., Синопальников А.И. и др., 2010), при этом в большинстве случаев выявляются умереннорезистентные штаммы.

Переходя к вопросу эмпирического назначения АБП при ВП, важно подчеркнуть, что необходимо учитывать не только возраст ребенка и природную активность препаратов к предполагаемым патогенам, но и распространенность и характер резистентности возбудителей (табл. 1).

В руководстве «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика» (2011) содержится ряд рекомендаций по выбору АБП с учетом вышеописанных критериев. Так, препаратами выбора для лечения **пневмококковой ВП** являются β-лактамы: аминопенициллины (амоксикаллин – внутрь, ампициллин парентерально только у новорожденных), в том числе ингибиторозащищенные (амоксикаллин/клавуланат), а также цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон). Пневмококки лишены способности продуцировать β-лактамазы; механизм их резистентности к β-лактамам антибиотикам обусловлен модификацией пенициллинсвязывающего белка, в результате чего повышается минимальная подавляющая концентрация (МПК) этих препаратов и снижается клиническая эффективность. Карбапенемы и цефалоспорины III-IV поколения для парентерального применения в тяжелых и осложненных ситуациях, как правило, сохраняют высокую активность в стандартных дозах. Амoxicillin также сохраняет активность против пенициллинрезистентных пневмококков, но для надежного клинического эффекта целесообразно использование высоких доз препарата. Макролидные антибиотики являются альтернативными препаратами (в частности, при аллергии на β-лактамы). Респираторные фторхинолоны могут использоваться только с учетом возрастных ограничений. Аминогликозиды не имеют клинически значимой активности в отношении *S. pneumoniae* и не должны использоваться в стартовой терапии ВП у больных старше 6 месяцев. Препаратами выбора для лечения ВП, **вызванной *H. influenzae***, являются аминопенициллины (амоксикаллин внутрь) и АБП, активные в отношении штаммов, продуцирующих β-лактамазы (амоксикаллин/клавуланат, амoxicillin/сульбактам, цефалоспорины II-III поколения), карбапенемы. Наибольшей природной активностью в отношении **атипичных возбудителей ВП** обладают макролиды. Тетрациклины (доксициклин) и респираторные фторхинолоны имеют возрастные ограничения и могут ограниченно использоваться лишь у подростков. Препаратом выбора **при стафилококковых пневмониях** является оксациллин, альтернативой могут быть амoxicillin/клавуланат, амoxicillin/сульбактам, цефалоспорины I поколения, линкозамиды.

Выбирая АБП, важно учитывать способ введения того или иного препарата. Сегодня, когда современные таблетированные формы препаратов не уступают по биодоступности парентеральным, безусловно, предпочтение следует отдавать средствам для приема внутрь. В тяжелых случаях ВП, требующих парентерального введения АБП, нельзя забывать о возможностях ступенчатой терапии, основная идея которой заключается в уменьшении длительности парентеральной антибиотикотерапии, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания ребенка в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности. Оптимальным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же антибиотика, что обеспечивает преемственность лечения. Однако абсолютно допустимо последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам и с одинаковым уровнем приобретенной устойчивости (например, ампициллин на амoxicillin; цефотаксим, цефтриаксон на цефиксим). Переход с парентерального на пероральный антибиотик осуществляют при стабилизации состояния пациента, нормализации температуры и улучшении клинической картины ВП, обычно через 2-3 дня после начала лечения.

Оценка эффективности назначенного АБП проводится через 24-48 часов от начала терапии. Лечение пневмонии требует использования достаточных доз эффективного антибиотика в течение оптимального периода времени. В большинстве случаев продолжительность лечения колеблется в пределах от 7 до 14 дней. Длительность АБТ должна определяться наличием сопутствующих заболеваний и/или бактериемии, тяжестью и особенностями течения заболевания. При пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, оптимальная длительность терапии составляет 7-10 дней, *M. pneumoniae* – 10-14 дней (Community Acquired Pneumonia, Guideline 14, 2005). АБТ может быть завершена

Таблица 1. Этиология пневмонии у детей и эмпирический выбор АБП (Чучалин А.Г. и соавт., 2011)			
Возраст больного	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Новорожденные	Стрептококк группы В, <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> и др.)	Ампициллин + гентамицин амoxicillin/клавуланат	Цефотаксим ± гентамицин ± ампициллин, имипенем
От 1 до 3 месяцев	Вирусы (РС, парагриппа, энтеровирусы), <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> и др.), <i>H. influenzae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>S. aureus</i>	Амoxicillin/клавуланат ампициллин ± макролид	Цефалоспорины II-III поколения
От 3 месяцев до 5 лет	Вирусы, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Внутрь: амoxicillin амoxicillin/клавуланат макролид	Внутрь: цефуроксим ± макролид Парентерально: ампициллин, цефалоспорины II-IV поколения, карбапенемы
Старше 5 лет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	Внутрь: амoxicillin макролиды	Внутрь: амoxicillin/клавуланат, цефуроксим Парентерально: цефалоспорины II-IV поколения, карбапенем, линкозамид
Пневмония, осложненная плевритом и/или деструкцией	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S. aureus</i>	Парентерально: амoxicillin/клавуланат амoxicillin/сульбактам	Парентерально: цефалоспорины II-IV поколения, цефазолин + аминогликозиды, линкозамид + аминогликозиды, карбапенем

при устойчивой нормализации температуры тела на протяжении 3–4 дней (Чучалин А.Г., Синопальников А.И. и др., 2010). В последние годы наблюдается тенденция к сокращению сроков использования АБП даже при тяжелом варианте течения ВП (Таточенко В.К., 2005). Однако эксперты ATS/IDSA предлагают минимальную продолжительность потенциально эффективной АБТ в течение 5 дней. Индикаторами качества медицинской помощи у госпитализированных больных с ВП являются: у всех больных — обязательное рентгенологическое исследование в течение 24 часов с момента госпитализации, исследование мокроты; при тяжелой ВП до начала АБТ: бактериологическое исследование крови, введение АБП в первые два часа с момента госпитализации, ступенчатая терапия, рекомендации по вакцинации больных групп риска (Чучалин А.Г., Синопальников А.И. и др., 2010; 2011). Не рекомендуется для оценки качества использовать показатели летальности, длительности лечения, частоты осложнений (Community Acquired Pneumonia, Guideline 14, 2005). Типичные ошибки в назначениях АБП резюмированы в таблице 2.

В 2011 г. Британским торакальным обществом были опубликованы рекомендации по ведению детей с ВП (British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children).

Опорные рекомендации руководства:

- амоксициллин рекомендован в качестве перорального АБТ выбора в лечении ВП у детей, поскольку он эффективен в отношении большинства возможных патогенов, хорошо переносится, имеет невысокую стоимость. Альтернативой

амоксциллину являются амоксициллина клавуланат, цефаклор, макролиды;

- макролиды могут быть включены в терапию ВП у детей любого возраста в случаях неэффективности препаратов первой линии;

- макролиды должны быть использованы при подозрении на наличие атипичных патогенов, а также в случаях тяжелого течения ВП;

- при смешанных ВП (бактериальные ассоциации с вирусами) препаратом выбора является амоксициллин/клавулатат;

- пероральные формы АБП эффективны и безопасны даже при тяжелых формах ВП, следовательно, предпочтение должно быть отдано именно таким формам;

- парентеральное использование АБП при ВП оправдано в случаях невозможности использования пероральных средств (например, нарушение всасывания, выраженная рвота), а также при наличии признаков септикемии или осложнений пневмонии;

• к парентеральному использованию при ВП могут быть рекомендованы амоксициллин, амоксицилина клавуланат, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон;

- переход от парентеральных антибиотиков к пероральным должен быть осуществлен в клинически оправданные, но максимально ранние сроки.

Эксперты ВОЗ (бюллетень 2015 г.) предпочтительным антибиотиком для лечения пневмонии называют амоксициллин в диспергируемых таблетках. С клинической точки зрения диспергируемая лекарственная форма обеспечивает

стабильное и прогнозируемое терапевтическое действие и снижает вероятность побочных реакций, в частности развитие диареи и диспепсических расстройств. Контролируемое высвобождение активного вещества обеспечивает также и маскировку его вкуса, что повышает приверженность пациентов лечению. Из состава наполнителей таблеток Солютаб исключены сахар, глютен, что снимает ограничения у пациентов с соответствующей патологией. Диспергируемые таблетки в форме Солютаб обеспечивают удобство применения: суспензия готовится из таблетки непосредственно перед каждым применением, в отличие от традиционных суспензий. Традиционно приготовленные суспензии зачастую требуют специальных условий хранения (в холодильнике, темном месте), что нередко не соблюдается родителями. Неправильное приготовление и хранение готовой суспензии может снижать эффективность антибактериальной терапии. Именно поэтому эксперты ВОЗ отдают предпочтение диспергируемым таблеткам, с их помощью антибактериальный препарат легко дозировать, готовить и хранить.

Национальные рекомендации, утвержденные МЗ Украины, по лечению ВП в качестве препаратов стартовой терапии ВП называют полусинтетические пенициллины — амоксициллин, в качестве альтернативы — амоксициллина клавуланат, макролиды. При этом макролидные антибиотики следует назначать не только в случаях аллергии на пенициллины, но и для лечения детей (прежде всего школьников и подростков) с признаками респираторной атипичной инфекции (микоплазмы, хламидии, легионеллы). С учетом рекомендованных сроков лечения (не менее 5 дней), вопросов безопасности и профилактики селекции резистентности макролидными антибиотиками выбора можно считать 16-членные препараты (прежде всего джозамицин).

Исходя из вышеизложенного, вполне логично, что в амбулаторной практике для лечения пневмонии наиболее применимыми в Украине и Европе АБП являются амоксициллин, амоксициллин/клавулатат для перорального применения.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что определяющими для благоприятного течения и исхода ВП у детей являются ранняя диагностика заболевания, а также своевременно, обоснованно и разумно назначенный антибактериальный препарат, являющийся основой этиологического лечения пневмонии.

Підготувала **Александра Меркулова**



Назначение	Комментарии
Назначение гентамицина	Аминогликозиды не активны в отношении пневмококка, внутриклеточных возбудителей
Назначение ампициллина внутрь	Низкая биодоступность при приеме внутрь
Назначение ко-тримоксазола	Высокая резистентность <i>S. pneumoniae</i> и <i>H. influenzae</i> , опасные кожные аллергические реакции, наличие более безопасных препаратов
Назначение фторхинолонов	Детям противопоказаны
Рутинное сочетание антибиотиков с нистатином	Отсутствие доказательств профилактической эффективности, необоснованные затраты
Сочетание антибиотиков с антигистаминными препаратами	Отсутствие доказательств профилактической эффективности, необоснованные затраты
Частая смена антибиотиков при лечении из-за опасности развития резистентности	Показания для замены антибиотиков: а) клиническая неэффективность, о которой можно судить через 48 ч терапии; б) развитие тяжелых нежелательных реакций, требующих отмены антибиотика; в) высокая потенциальная токсичность антибиотика
Продолжение антибиотикотерапии до полного исчезновения рентгенологических и/или лабораторных изменений	Основным критерием отмены антибиотиков является регресс клинических симптомов. Сохранение отдельных лабораторных и/или рентгенологических изменений не является основанием к продолжению антибиотикотерапии

AHOHC

Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
Харківський національний медичний університет
Харківське медичне товариство

Науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів

Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє

4 листопада, м. Харків

Місце проведення: ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої
Національної академії медичних наук України».

Початок: 10:00.

Тематичні напрями:

- фактори та предиктори ризику неінфекційних захворювань (НІЗ);
- епідеміологія НІЗ;
- сучасні клінічні, лабораторні та інструментальні методи діагностики НІЗ у медичній практиці;
- ускладнення та наслідки;
- заходи щодо попередження, раннього виявлення та зниження ризику НІЗ;
- персоналізована первинна і вторинна профілактика НІЗ;
- комплексна профілактика НІЗ на всіх рівнях медичної допомоги населенню;
- інноваційні підходи до вирішення проблеми;
- сучасні аспекти та пріоритетні напрями сучасної профілактики НІЗ;
- наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів.

Телефони для довідок: факс/тел. (057) 370-61-79, (057) 373-90-28.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині - здоров'я нації

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної науки
у практику охорони здоров'я України

За підтримки: Президента України	Офіційна підтримка: - Кабінету Міністрів України - Міністерства охорони здоров'я України - Київської міської державної адміністрації	Організатори: - Національна академія медичних наук України - НМАПО імені П. Л. Шуплика - LMT Компанія LMT
Під патронатом: Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я		Генеральний партнер: TOSHIBA Leading Innovation >


МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я


МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

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

КРАїн	« 30 »	25–27 КВІТНЯ 2017	60 »	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	« 350 »	Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б	750 »	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	« 11 000 »	ukraine.ua 	100 »	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний стратегічний партнер:



Генеральний інформаційний партнер:



Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO:



Офіційні інформаційні партнери:






Генеральний інтернет-партнер:



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

WWW.MEDFORUM.IN.UA

В.И. Попович, д.м.н., профессор, Ивано-Франковский национальный медицинский университет;
С.П. Кривоустов, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца;
Г.В. Бекетова, д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Острый поствирусный риносинусит у детей: в фокусе внимания — фитотерапия с доказанной эффективностью

Острый риносинусит (ОРС) определяется как воспалительный процесс слизистой оболочки (СО) носа и околоносовых пазух. Важно помнить, что СО пазух является продолжением СО носа, поэтому синусит не развивается без предшествующего ринита. Изолированное поражение пазух практически не встречается, за исключением одонтогенного синусита [1-3].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Традиционно воспаление синусов, как правило, связывали с наличием инфекции, в основном бактериальной. В соответствии с современной информацией о патогенезе и течении ОРС стало очевидным, что в основе данного патологического процесса доминирует именно воспаление СО носа и околоносовых пазух. Определяющая этиологическая роль инфекции остается в генезе острого вирусного или острого бактериального риносинусита (ОБРС), но все же сам термин «риносинусит» используется прежде всего для описания воспаления. Современная классификация выделяет особый вариант ОРС, который в различных странах именуется как острый невирусный или поствирусный риносинусит (ОПВРС) [2]. Данная проблема является междисциплинарной, поэтому ею занимаются педиатры, семейные врачи, оториноларингологи и другие специалисты.

✓ **Острый риносинусит этиологически в значительном количестве случаев связан с острыми респираторными вирусными инфекциями — ОРВИ [6, 10].**

Вирусная инфекция запускает патогенетический каскад воспаления, однако этот этиологический фактор довольно быстро теряет ведущую роль. Нередко острые вирусные риносинуситы (ОВРС) трансформируются в поствирусные, из них только небольшая часть обусловлена бактериями (то есть имеет место ОБРС). При этом именно дисфункция соустьев околоносовых пазух с нарушением реологических свойств назального секрета и элиминации патологических выделений являются ключевым моментом, который характеризует сложный каскад звеньев патогенеза ОРС [7].

Бесспорно, ведущим патогенетическим фактором ОПВРС является отек СО полости носа, остеомастального комплекса и околоносовых пазух, что вызвано

провоцирующими факторами (вирусы, переохлаждение и др.). В результате активации клеток, участвующих в воспалении, высвобождается целый спектр его медиаторов, нарастают воспалительные изменения, особенно отек СО носа и околоносовых пазух. Толщина СО носовой полости, в первую очередь остеомастального комплекса и околоносовых пазух, увеличивается. На фоне нарастающего отека усиливается дисфункция соустья [1, 2, 17].

В контексте сопоставления новых и традиционных взглядов указанная стадия ОРС (ОПВРС) соответствует острому катаральному процессу, отделяемое в пазухе отсутствует [17].

На фоне нарастающего отека СО, дисфункции соустья с пазухой и уменьшения эвакуации слизи из пазух за счет нарушения функции мукоцилиарного транспорта [20] увеличивается продукция патологически измененного секрета, обусловленная воспалением, происходит его накопление в синусе, что соответствует серозному синуситу согласно традиционным классификационным подходам [20].

Поскольку воспалительные нарушения при ОПВРС касаются поверхностного эпителиального слоя СО, то ее воспалительные морфологические изменения характеризуются как эпителиит [7].

Таким образом, реактивные изменения СО полости носа и околоносовых пазух, вызванные различными провоцирующими факторами (вирусы, переохлаждение и др.), запускают патогенетический каскад ОПВРС. Его особенность в том, что вирусная инфекция уже не значима, а бактериальная — еще не актуальна. Основными звеньями патогенеза ОПВРС являются воспаление (прежде всего отек СО), нарушение реологии секрета и его элиминации (снижаются вентиляция и дренаж околоносовых пазух), что приводит к застою [1, 2].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ОРС подтверждается совокупностью типичных клинических признаков, временными критериями (сроки возникновения и продолжительности симптомов), а также оценкой степени тяжести заболевания [7].

Основные клинические симптомы в соответствии с Infectious Diseases Society of America (IDSA, 2012) перечислены в таблице 1 [7].

Таблица 1. Типичные клинические симптомы ОРС, на которые следует ориентироваться при проведении диагностики	
Большие симптомы	Малые симптомы
- Боль или распирание в области лица (пораженной пазухи) - Нарушение носового дыхания - Стекание отделяемого по задней стенке глотки - Нарушение обоняния - Слизисто-гнойное отделяемое из носа - Повышенная температура тела	- Головная боль - Утомляемость - Неприятный запах изо рта - Зубная боль - Кашель - Боль / ощущение заложенности в ухе

В целом диагноз ОРС устанавливается при наличии у больного ≥ 2 больших симптомов или 1 большого и ≥ 2 малых симптомов.

✓ **Анализ и оценка субъективных проявлений заболевания особенно актуальны для врачей всех специальностей: оториноларингологов, общей практики семейной медицины, педиатров, поскольку именно оценка клинической симптоматики — основа диагностики ОРС.**

При внешнем осмотре пациента обращают внимание на состояние мягких тканей лица (часто отмечается легкий симметричный отек тканей орбит). Также проводят пальпацию передней и нижней стенок лобных пазух, внутреннего угла глазницы, передней стенки верхнечелюстных пазух, а также места выхода п. n. supra- и infraorbitalis. При ОПВРС пальпация и перкуссия в проекции пазух безболезненны, а в точках выхода п. n. supra- и infraorbitalis — слегка болезненны. Лимфатические узлы шеи не увеличены.

При орофарингоскопии обращают внимание на состояние мягкого неба, миндалин, боковых отделов и задней стенки глотки. У больных с ОПВРС часто

обнаруживают стекание выделений по задней стенке. Передняя риноскопия проводится оториноларингологом.

✓ **Патогномоничных симптомов, характерных для ОПВРС, не существует [2]. В диагностике ОПВРС важным является то, что симптомы и признаки риносинусита сохраняются после возникновения заболевания ≥ 10 дней или же, в случае усиления выраженности симптомов, после 5-го дня заболевания, особенно после предыдущего улучшения состояния больного.**

С целью адекватной интерпретации полученных данных и разработки лечебной тактики важно определить степень тяжести течения ОРС. В основу шкалы оценки положены основные локальные и общие симптомы ОРС.

Согласно международным согласительным документам (EPOS, 2012) определение степени тяжести ОРС должно также основываться на субъективной оценке своего состояния пациентом по визуально-аналоговой шкале — ВАШ [1, 2, 7].

Максимальная оценка тяжести симптомов составляет 10 баллов. Чаще всего при ОПВРС состояние пациентов оценивается в 4-6 баллов по ВАШ, что соответствует легкой и средней тяжести патологии, реже — в 8-10 баллов, что свидетельствует о тяжелом течении заболевания.

Согласно рекомендациям EPOS (2012) ни рентгенография околоносовых пазух, ни спиральная компьютерная или магнитно-резонансная томография, ни диагностическая пункция, ни микробиологическое исследование не считаются необходимыми для подтверждения диагноза ОРС; в рутинной клинической практике использование этих методов не показано. Их рекомендуют при необходимости оперативного вмешательства; на фоне неэффективности эмпирической лечебной тактики; в случае рецидивирующего течения заболевания [7].

Таблица 2. Степень тяжести ОРС	
Легкое течение	Тяжелое течение
- Слизистая или гнойная ринорея - Кашель в дневное время - Температура тела нормальная или незначительно повышена - Наличие неприятного запаха изо рта (галитоз) - Иногда отек ткани орбиты	- То же самое + - Высокая температура тела ($\geq 39^\circ\text{C}$) - Нарушение общего самочувствия - Головная боль

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ОПВРС базирується на основних звеньях патогенеза (воспаление, в том числе отек СО, нарушение реологии секрета, частичная блокада соустьев околоносовых пазух и др.). Учитывая отсутствие инфекционного этиологического фактора в развитии именно ОПВРС, противовирусные или антибактериальные препараты не назначают.

✓ **Патогенетически обоснованное лечение требует использования препаратов прежде всего с противоотечным, противовоспалительным, секретолитическим и иммунотропным действием [1, 2, 5].**

В повседневной практике предпочтение следует отдавать препаратам с комплексным действием, критериями назначения которых являются доказанная эффективность и безопасность. Средством с подтвержденной эффективностью, рационально сочетающим фармакологические эффекты, необходимые для комплексного лечения ОПВРС, признан фитониринговый препарат Синупрет®. Согласно инструкции он разрешен к использованию у детей с 2-летнего возраста [3, 4, 8, 9, 11-16, 19, 20].



Синупрет® реализует комплексное — противовоспалительное, противоотечное, иммуностимулирующее — влияние при лечении ОПВРС у детей. Препарат регулирует секрецию и нормализует вязкость слизи, облегчает ее отхождение, восстанавливает дренаж и вентиляцию околоносовых пазух, повышает защитную функцию эпителия дыхательных путей [9].

Хорошо изучен противовоспалительный эффект Синупрета in vivo, в частности в тесте с карагинаниндуцированным отеком лапки крысы. В тесте на модели острого воспаления — плеврита у крыс — с использованием индометацина в качестве контроля показано выраженное дозозависимое противовоспалительное действие Синупрета при пероральном введении, включая уменьшение объема экссудата, количества полиморфноядерных лейкоцитов в плевральной жидкости, уровня простагландина E2 в экссудате, ингибирование экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в легких [9, 12, 15, 16]. Противовоспалительный эффект in vitro обуславливается, в частности, подавлением ферментов, участвующих в воспалительной реакции, — ЦОГ-2, 5-липоксигеназы, индуцированной NO-синтазы [4].

Для пациентов с ОПВРС особенно важно, что Синупрет® регулирует секрецию и снижает вязкость слизи, устраняет мукостаз, облегчает отхождение слизи и мокроты, восстанавливает дренаж и вентиляцию околоносовых пазух, нормализует защитную функцию эпителия дыхательных путей.

Секретолитический эффект Синупрета был подтвержден в эксперименте на стандартных моделях Перри и Бойда. Первое плацебо-контролируемое клиническое испытание препарата Синупрет® было осуществлено на базе оториноларингологической клиники в г. Фрайбурге (Германия) еще в 1979 г. Примечательно, что Синупрет® не только продемонстрировал сопоставимую эффективность в сравнении с N-ацетилцистеином и амброксолом, но по некоторым клиническим параметрам и показателям безопасности превосходил их (Braun A. et al., 1990; Pinnow et al., 1991; Pape H., Simm K., 1991; Wahls M., Maerz R., 1990). Убедительно доказана способность Синупрета улучшать мукоцилиарный клиренс [20].

В 2010 г. профессор Pontus Stiernä из Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция) опубликовал результаты экспериментального изучения влияния Синупрета (BNO 101) на транспорт хлоридов с использованием клеточных культур эпителия носовой полости мышей. Синупрет® увеличивает секрецию хлоридов эпителием респираторного тракта благодаря биофлавоноидам, повышающим проницаемость CFTR-каналов (cystic fibrosis transmembrane regulator). Это достоверно улучшает гидратацию золь-фазы, нормализует вязкость секрета и активирует мукоцилиарный клиренс. В последующем повышение секреции хлоридов под влиянием Синупрета было подтверждено в работах Kreindler и соавт. [11] и др. Установлено, что препарат дозозависимо увеличивает трансэпителиальную секрецию хлоридов [18], способствуя гидратации и разжижению секрета.

Кроме того, в рамках изучения секретомоторного действия Синупрета обнаружено, что он увеличивает частоту мерцания ресничек in vitro [19]. **Важно, что его способность стимулировать движение ресничек эпителиальных клеток зависит от дозы [11].**

Под влиянием Синупрета отмечается стимуляция механизмов неспецифической защиты организма, увеличивается количество фагоцитов, активность нейтрофильных гранулоцитов и тканевых макрофагов, различных популяций лимфоцитов, ускоряется продукция α- и γ-интерферонов (Shwenk U., 1997; Shwenk U., 1997; Wagner H. et al., 1997; др.).

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) в редакции 2012 г. в лечении ОПВРС у детей (с 12-летнего

возраста) рассматривает топические интраназальные глюкокортикоиды (уровень доказательности Ia, уровень рекомендаций A). В частности, известны исследования применения мометазона фуората, оказывающего местное противовоспалительное действие [6]. Он тормозит высвобождение медиаторов воспаления, в частности приводит к угнетению синтеза продуктов метаболизма арахидоновой кислоты — простагландинов.

Кроме того, в терапии ОПВРС у детей широко применяются ирригационные процедуры с использованием солевых растворов (IV, D), что указано в EPOS (2012) [7, 8]. Ирригационная терапия (промывание полости носа, назальный душ) физиологическим или гипертоническим солевым раствором способствует увлажнению СО, нормализации реологических характеристик назального секрета, улучшению его эвакуации путем механического удаления, уменьшению отека СО.

Адекватное увлажнение поверхности СО — важнейшее условие для выполнения ее биологической защитной роли, активной работы механизмов «смыывания», неспецифической и специфической защиты, включая мукозальный иммунитет.

К критериям эффективности лечения относятся нормализация общего состояния и температуры тела ребенка; восстановление носового дыхания; исчезновение гнойно-слизистого отделяемого и воспалительных явлений в полости носа.

Лечение ОПВРС у детей должно быть патогенетически обоснованным, что требует от врача семейной медицины знаний относительно современной концепции патогенеза заболевания. При этом в терапевтических схемах целесообразно использовать возможности фитотерапии с доказанной эффективностью [3-5]. Назначая профилактические мероприятия, принципиально важно учитывать то обстоятельство, что ОПВРС является продолжением острого вирусного риносинусита, своевременное и эффективное лечение которого является ключевой превентивной стратегией ОПВРС.

Список литературы находится в редакции.


Bionorica®

Нежить? Синусит?

Синупрет®



- усуває нежить¹
- полегшує носове дихання²
- запобігає ускладненням³



Розкриваючи силу рослин

Синупрет®. Показання для застосування: Гострі та хронічні запалення придаткових пазух носа (синусити, гайморити). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі та діти від 12 років – 2 таблетки або 50 крапель 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 25 крапель або 1 таблетка 3 рази на день. Діти від 2 до 5 років – по 15 крапель 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** При дотриманні режиму дозування і під лікарським контролем препарат можна застосовувати у період вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

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

Синупрет® сироп: Р.П. №UA/4373/03/01 від 24.07.15. **Синупрет® форте:** Р.П. №UA/4373/04/01 від 24.07.15. **Синупрет® краплі:** Р.П. №UA/4373/02/01 від 31.03.16. **Синупрет® таблетки:** Р.П. №UA/4373/01/01 від 06.04.16. ТОВ «Біоноріка», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

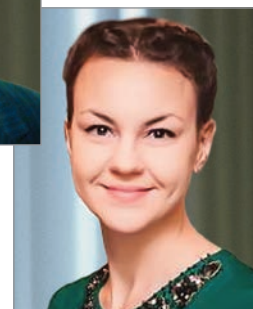
В.И. Попович, д.м.н., профессор, И.В. Кошель, к.м.н., кафедра оториноларингологии с курсом хирургии головы и шеи
Ивано-Франковского национального медицинского университета

ОРВИ и острый риносинусит: взаимосвязанные звенья одного процесса

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – группа заболеваний, этиологическим фактором которых являются различные возбудители. Для ОРЗ характерна схожесть эпидемиологии, патогенеза и особенностей клиники.



В.И. Попович



И.В. Кошель

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – это группа острых заболеваний дыхательной системы, обусловленных исключительно вирусами. ОРВИ являются неотъемлемой частью понятия острые респираторные заболевания (ОРЗ). Традиционно сложилось, что к ОРВИ относят только те заболевания, при которых поражение респираторного тракта является ведущим синдромом.

ОРВИ – это группа острых вирусных инфекций, вызываемых более чем 200 типами вирусов, поражающих различные отделы респираторного тракта и имеющих сходную клиническую картину. Наиболее изученными являются эпителиотропные (риновирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, реовирус) и лимфотропные (аденовирус) вирусы. Заболевание, обусловленное каждым из перечисленных возбудителей, имеет свои особенности с учетом избирательного поражения определенных отделов респираторного тракта: риновирусы и коронавирусы поражают преимущественно полость носа, реовирусы – полость носа и глотки, вирусы парагриппа – трахею, респираторно-синцитиальный вирус – бронхи и бронхиолы, аденовирусы – лимфоидную ткань глотки и конъюнктивы. В то же время эта избирательность носит условный характер, поэтому можно говорить лишь о большей или меньшей частоте встречаемости конкретных симптомов, но не об их патогномности; важно понимать, что острый риносинусит (РС) может быть вызван любым из этих вирусов.

Чаше всего острый РС развивается на фоне ОРВИ. Результаты исследований подтверждают, что острый РС вирусной этиологии связан в основном с теми же респираторными вирусами, что и ОРВИ. Считается, что практически при любом ОРВИ в процесс в той или иной степени вовлекаются околоносовые пазухи. Исследование с использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии позволяет выявить признаки синусита в 95% случаев ОРЗ, однако лишь в 1-2% случаев течение ОРЗ осложняется бактериальным синуситом. Тем не менее эти 2% в натуральном выражении описываются весьма внушительными цифрами: например, по статистике, в США это порядка 20 млн случаев в год.

Спектр возбудителей острого бактериального РС остается относительно постоянным, наиболее часто встречаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Реже возбудителями могут быть *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, анаэробы. *M. catarrhalis* чаще является причиной острого РС у детей.

До 15% взрослого населения в мире страдает различными формами РС. Это один из 10 наиболее распространенных диагнозов в амбулаторной практике; у детей встречается еще чаще. РС занимает 5-е место среди заболеваний, по поводу которых назначается антибиотикотерапия. Реальное количество больных РС в несколько раз выше указанных цифр, т. к. многие пациенты не обращаются к врачу при относительно легких формах заболевания. По мнению ряда авторов, в структуре амбулаторных заболеваний ЛОР-органов синусит составляет от 50-55% случаев, в стационарах – от 15 до 36%. Для острого РС характерны те же сезонные тенденции, что и для ОРВИ.

В зависимости от длительности течения воспалительного процесса слизистой оболочки носа и его придаточных пазух выделяют острый, затяжной и хронический РС. При остром воспалительный процесс длится не более 4 нед, при хроническом – более 3 мес. Промежуточной формой является затяжной РС, когда воспаление продолжается от 4 до 12 нед. Наличие в течение года от 2 до 4 эпизодов острого РС указывает

на рецидивирующее течение заболевания. О латентном РС говорят, когда клиническая симптоматика стертая и выявляется только при целенаправленном осмотре.

Этиопатогенез острого РС преимущественно обусловлен риногенным инфицированием околоносовых пазух через естественные соустья, посредством которых осуществляется аэрация и дренирование пазух. Под воздействием вируса на мерцательный эпителий полости носа и околоносовых пазух эпителиальные клетки теряют реснички, эпителий становится рыхлым, развиваются отек слизистой оболочки, воспаление. В случае острого воспаления толщина слизистой оболочки пораженной пазухи, которая в норме сопоставима с таковой папиросной бумаги, увеличивается в 20-100 раз, блокируя естественные соустья (рис. 1). Вследствие этого нарушается аэрация синусов, отмечаются нарушения мукоцилиарного клиренса и скопление серозного экссудата в просвете синусов. Уменьшение скорости, а затем и прекращение функционирования мукоцилиарного транспорта снижает естественную резистентность и на фоне удлинения контакта патогенов со слизистой оболочкой способствует ее бактериальному инфицированию. При вирусном, а затем и бактериальном воспалении обычно одновременно поражаются несколько пазух (полисинусит).

Конкретные формы острого РС в зависимости от локализации воспалительного процесса выделить довольно сложно. Дело в том, что в отличие от хронических острые изолированные поражения отдельных пазух редки, и более 80% случаев воспалительного процесса протекают в форме полисинусита, т. е. в той или иной степени охватывают одновременно несколько

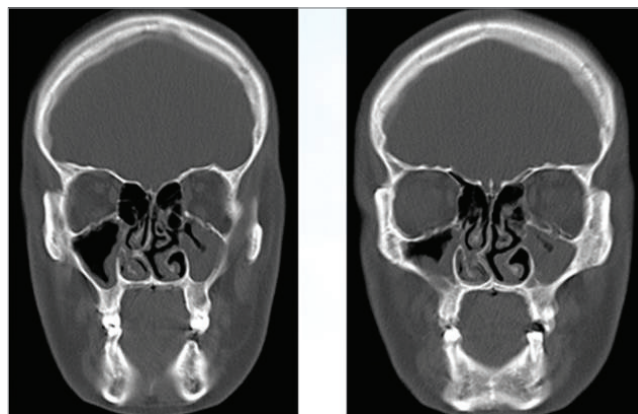


Рис. 1

пазух (либо все). Скорее следует говорить о формах с преимущественным поражением одной из пазух (верхнечелюстной, лобной и т. д.). Изолированное поражение одной пазухи (моносинусит) характерно для специфических форм синусита, в частности грибкового и одонтогенного.

Для детей разных возрастных групп характерна та или иная локализация воспалительного процесса в синусах. В первые 2 года жизни наиболее частой формой синуситов (80-92% случаев) являются этмоидиты. Это связано с тем, что к моменту рождения ребенка только решетчатый лабиринт можно считать практически сформированным. В дальнейшем увеличивается лишь объем его клеток. После прорезывания зубов постепенно формируются гайморовы пазухи, поэтому в популяции 1,5-2 лет увеличивается удельный вес верхнечелюстных синуситов (гайморитов). С этого возраста нередко встречается комбинированное поражение слизистой оболочки верхнечелюстных пазух и решетчатого лабиринта. В связи с более поздним формированием фронтальных и сфеноидальных синусов их воспаление возможно преимущественно у детей 5-12-летнего

возраста. После 12 лет воспалительные изменения могут возникнуть в любом из синусов или даже в нескольких. Особенности острого РС у детей:

- высокая распространенность, прежде всего в раннем детском возрасте;
- внезапное начало, часто агрессивное, с высокой степенью интоксикации вследствие быстрого образования гнойного экссудата;
- высокая вероятность распространения процесса на близлежащие органы и ткани (орбиту, мозговые оболочки, клетчаточные пространства шеи и т. д.);
- частое рецидивирование;
- латентное течение в подростковом возрасте (не менее 50% всех случаев).

Предрасполагающие факторы развития острого РС как у взрослых, так и у детей можно разделить на две категории: общие и местные. К общим относятся не состоятельность локального (чаще) либо общего (реже) иммунитета, наличие хронических соматических заболеваний, вредные привычки, неблагоприятные бытовые и производственные условия, переохлаждение, частые (более 3-4 раз в год) эпизоды ОРВИ. Местные факторы – анатомические аномалии носовой перегородки и носовых раковин, наличие хронического воспалительного очага в полости носа и носоглотке – также могут обусловить предрасположенность к развитию острого РС. **В любом случае заболевание начинается с острого ринита как основного проявления ОРВИ и при наличии тех или иных предрасполагающих факторов может прогрессировать до синуситов различной локализации.**

Диагностика острого РС базируется на сборе анамнеза и данных объективного осмотра. Целями обследования больного являются подтверждение диагноза синусита и уточнение формы заболевания. Диагноз синусита устанавливается на основании совокупности типичных клинических симптомов заболевания. Рентгенография околоносовых пазух, диагностическая пункция верхнечелюстной пазухи в настоящее время не считаются необходимыми для подтверждения этого диагноза (EP³OS 2012). В клиническом плане наиболее важно уточнение степени тяжести заболевания и, в какой-то мере, его этиологии, что позволяет решить вопрос о тактике лечения. Микробиологическое исследование в рутинных случаях острого РС также не считается необходимым, и дифференциальная диагностика между вирусной и бактериальной формами проводится на основании клинических данных. Проблема заключается в том, что клинические проявления острого РС и ОРВИ очень схожи, что часто приводит к гипердиагностике. В любой клинической ситуации необходимо проводить дифференциальную диагностику между острым ринитом как проявлением ОРВИ либо острого РС.

Общие симптомы ОРВИ и острого РС включают классические признаки воспаления слизистой оболочки полости носа и, за исключением боли, ограничиваются местными проявлениями (затруднение носового дыхания, выделения из носа слизистого, реже – слизисто-гнойного характера, нарушение обоняния). При присоединении болевого синдрома (головная (лицевая) боль в области лба либо в области проекции пазухи) необходимо заподозрить развитие РС (особенно в случае усиления боли при наклоне головы). В рекомендациях IDSA 2012 выделены две группы симптомов, важных для клинической диагностики острого РС, – большие и малые. К первой группе относятся лицевая боль или ощущение распирания в проекции пазух, нарушение носового дыхания, слизисто-гнойное отделяемое в полости носа, стекание отделяемого по задней стенке глотки, нарушение обоняния, повышение температуры

тела (особенно повторный подъем к 3-4-му дню заболевания). Малые симптомы — головная боль, утомляемость, неприятный запах изо рта, боль в зубах, кашель, боль или ощущение содержимого в ухе.

Диагноз острого РС устанавливается в случае наличия ≥ 2 больших симптомов либо сочетания 1 большого и ≥ 2 малых симптомов.

Синусит можно заподозрить, если:

- наступает ухудшение течения симптомов ОРВИ после 5-го дня заболевания, особенно после предшествующего улучшения;

- симптомы ОРВИ сохраняются в течение ≥ 10 дней.

Основным методом объективной диагностики РС является передняя риноскопия, при которой на фоне диффузной застойной гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа выявляется патогномичный признак синусита — наличие патологического отделяемого в области выводящих отверстий пораженных околоносовых пазух (рис. 2, 3). При поражении верхнечелюстной, решетчатой и лобной пазух такое отделяемое можно увидеть в среднем, а при сфеноидите — в верхнем носовом ходе. Патологические изменения в среднем и верхнем носовых ходах лучше видны после анемизации слизистой оболочки, которая достигается

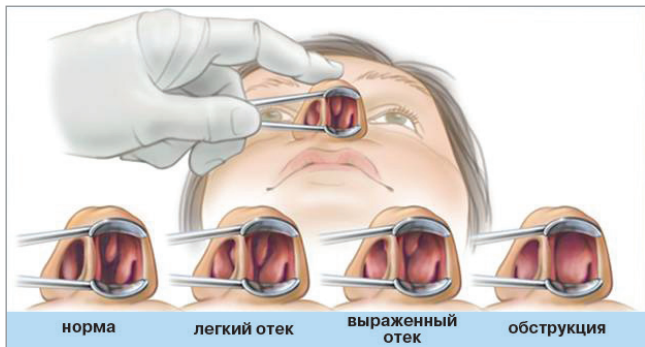


Рис. 2

аппликацией 0,1% раствора адреналина или распылением 0,1% раствора ксилометазолина либо оксиметазолина. Патологический секрет может быть выявлен и на задней стенке глотки при фарингоскопии.

По степени тяжести выделяют синусит легкого течения (обычно катаральный, вирусный), среднетяжелый и тяжелый. Последние, как правило, являются гнойными и вызываются бактериальной флорой. В каждом конкретном случае степень тяжести оценивается по совокупной выраженности всех симптомов заболевания. Согласно международным согласительным документам (EP³OS 2012), определение степени тяжести острого РС должно базироваться на субъективной оценке пациентом состояния по 10-балльной визуально-аналоговой шкале. На этой шкале пациент сам указывает точку, соответствующую выраженности симптомов заболевания. Значения от 0 до 3 баллов соответствуют легкой степени заболевания, 4-7 — среднетяжелой, 8-10 баллов — тяжелой форме заболевания.

При легком течении острого РС отсутствуют или незначительно выражены признаки интоксикации, температура остается нормальной либо субфебрильной. При средней тяжести и тяжелом остром РС, помимо местных, выражены признаки общей интоксикации. У таких больных отмечается повышение температуры тела до 38 °C и выше, их беспокоит интенсивная головная боль, выражена болезненность в местах проекции пазух, могут иметь место реактивный отек век, легкая отечность мягких тканей лица. **Особенностью бактериального синусита является не только более тяжелое течение, но и возможность развития орбитальных и внутричерепных осложнений, а также переход заболевания в хроническую форму.**

Характер течения острого РС у детей зависит от этиологии заболевания, а также от возраста пациента. Так, если синусит вызван вирусом гриппа, характерными являются носовые кровотечения, фарингит, ларингит, трахеит. При скарлатине наблюдается некротическое поражение придаточных пазух носа. Особенностью течения острого РС любой этиологии у детей раннего (грудного) возраста является острый ринофарингит с распространением процесса на гортань, трахеобронхиальное дерево и даже легочную ткань.

Лечение острого РС, как правило, не предусматривает госпитализации больного и проводится в амбулаторном режиме. Традиционно эффективная терапия предполагает воздействие на все (либо на ключевые) звенья патологического процесса и направлена на устранение явлений воспаления, восстановление проходимости

соустий, эвакуацию отделяемого из пазух (восстановление мукоцилиарного транспорта), ликвидацию очага инфекции. Важное значение также имеет местная иммуномодулирующая терапия.

Можно выделить три подхода к лечению острого РС: этиологический, патогенетический и симптоматический. Отдельно можно обозначить хирургическое лечение (пункцию околоносовых пазух), поскольку оно иногда выступает в качестве патогенетической терапии, в ряде случаев — симптоматической, а иногда — комбинации указанных подходов.

Этиологическое лечение любых заболеваний является оптимальным, поскольку влияет на первопричину патологии. При обосновании фармакотерапии острого РС принципиально важным является положение о том, что ведущий этиологический фактор — это вирусная (чаще) либо бактериальная (реже) инфекция. Вследствие вирусного инфицирования развивается отек слизистой оболочки с последующим блоком естественных соустьев околоносовых пазух, что, в свою очередь, является причиной бактериального инфицирования. К сожалению, сложности этиотропной терапии острого РС очевидны, поскольку вирусная инфекция необычайно быстро запускает воспалительный каскад и как ведущий фактор патогенеза актуальна в основном в первые часы и — реже — дни заболевания.

Противовирусные средства используются при тяжелом либо среднетяжелом течении ОРВИ и эффективны в основном в первые 48 ч от начала заболевания. Наибольшей эффективностью характеризуются препараты, ведущим механизмом действия которых является стимуляция образования эндогенного интерферона. Они могут применяться для лечения большинства ОРВИ. К ним относятся тилорон, кагоцел, арбидол, амизон, мефенаминовая кислота.

Целью антибактериальной терапии является эрадикация бактериальной инфекции в очаге воспаления. Основным показанием для назначения антибиотиков является острый гнойный (бактериальный) РС. **Использование антибиотиков для профилактики бактериальных инфекций при ОРВИ запрещается, т. к. данные исследований не подтвердили наличия у указанных препаратов профилактического действия ввиду отсутствия влияния на вирусную инфекцию. Вместо этого антибактериальные средства угнетают иммунную реактивность и увеличивают степень вирусного повреждения слизистой верхних дыхательных путей.**

Необходимым условием реализации патогенетического подхода является расшифровка основных звеньев и этапов развития заболевания.

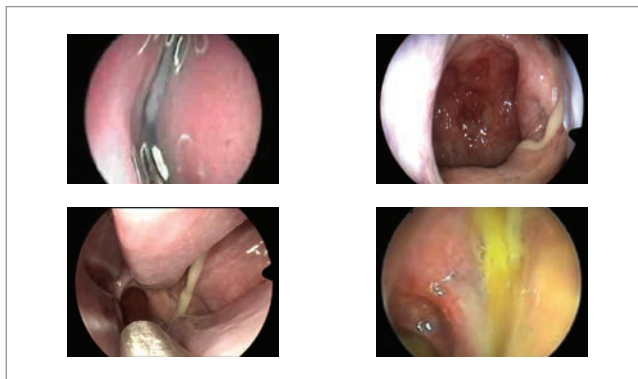


Рис. 3

Не следует недооценивать значение общих рекомендаций. Здесь нужно учитывать следующий факт: мукоцилиарный транспорт может нормально функционировать только в условиях достаточной относительной влажности (на уровне 40-60%). Во время работы центрального отопления, особенно в панельных домах, показатель относительной влажности воздуха в большинстве квартир не поднимается и до 10%. Все это обязывает принимать меры по искусственному увлажнению воздуха и обеспечению усиленного питьевого режима.

Естественно, что именно на этой основе можно добиться успеха в лечении. Общеизвестно, что ведущими патогенетическими факторами острого РС являются отек слизистой оболочки с последующей блокадой естественных соустьев околоносовых пазух в результате вирусного инфицирования, нарушение мукоцилиарного транспорта. Как следствие, развивается бактериальное воспаление. Поэтому восстановление функции пазушных соустьев, мукоцилиарного транспорта является залогом успеха терапии.

С этих позиций лучший лечебный эффект дает сочетание этиотропной (противовирусной,

антибактериальной) терапии с патогенетическим лечением, направленным на пораженный орган — слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух. В таких случаях оправданно кратковременное применение назальных деконгестантов. Последние оказывают двойное действие, поскольку не только облегчают носовое дыхание (обеспечивают симптоматический эффект), но и способствуют уменьшению обструкции естественных соустьев пазух (патогенетический эффект). С точки зрения симптоматической терапии показано применение препаратов в виде капель либо спрея. Более практичны назальные спреи, поскольку позволяют уменьшить дозу препарата за счет более равномерного его распределения по слизистой оболочке полости носа.

С позиций влияния на патогенез показано применение системных деконгестантов, поскольку топические препараты не могут повлиять на отек слизистой оболочки пазух. При этом по возможности нужно ограничить применение деконгестантов коротким периодом (3-4 дня) в минимальных дозах, т. к. они способны ухудшать мукоцилиарный транспорт.

Желание оказать влияние на все звенья этиопатогенеза приводит к назначению 4-5, а иногда и большего количества препаратов. Это чаще прослеживается при использовании неинвазивных методов лечения, поскольку существует ошибочное мнение, что отказ от пункции пазухи должен компенсироваться усиленной фармакотерапией. **Вместе с тем полипрагмазия часто сопровождается развитием нежелательных побочных эффектов, причем не только медицинского, но и фармако-экономического характера. В связи с этим предпочтение следует отдавать препаратам с комплексным действием, что позволяет влиять на основные звенья патогенеза.**

Острый РС легкого течения имеет выраженную тенденцию к быстрому разрешению, его лечение обычно ограничивается приемом симптоматических и патогенетических средств, назначаемых при ОРВИ, в частности комплексных фитопрепаратов. Лишь при прогрессировании симптомов или сохранении их на протяжении длительного времени (более 5 дней) следует думать о присоединении бактериальной флоры и системном назначении антибиотиков. Средняя длительность лечения острого неосложненного РС составляет 7-10 дней. Основными критериями эффективности терапии являются нормализация общего состояния, температуры тела; восстановление носового дыхания; исчезновение патологического отделяемого из носа; ликвидация явлений воспаления в полости носа.

Как известно, вирусная контаминация трансформируется в бактериальный инфекционный процесс слизистой оболочки полости носа на фоне локального снижения защитных механизмов, обусловленного неблагоприятными факторами внешней и внутренней среды. К ним относятся наличие вредных привычек, неблагоприятные бытовые и производственные условия, переохлаждение, хронические заболевания, в первую очередь дыхательного тракта, ослабленность организма, анатомические аномалии носовой перегородки и носовых раковин, хронический воспалительный очаг в полости носа и носоглотке. Пациенты с наличием таких факторов составляют группу риска, поскольку у них ОРВИ очень быстро трансформируется в острый РС. Таким образом, вторичная профилактика синуситов у пациентов с ОРВИ, составляющих группу риска, имеет особое значение.

В случае ОРВИ таким больным рекомендуется:

- избегать воздействия факторов, которые могут спровоцировать развитие синусита (сухого пыльного воздуха в помещении, табачного дыма, других загрязняющих веществ);
- не переносить простуду на ногах, не допускать дополнительного переохлаждения организма;
- употреблять большое количество жидкости и поддерживать необходимую влажность воздуха в помещении (это приводит к разжижению секрета и облегчению его эвакуации из полости носа);
- в плановом порядке устранять, в т. ч. хирургическими методами, разнообразные анатомические деформации в полости носа и носоглотке (искривления, аденоидные вегетации), затрудняющие нормальное носовое дыхание и приводящие к нарушению мукоцилиарного транспорта и дренирования околоносовых пазух;
- включать в комплекс лечения ОРВИ современные растительные секретолитики с противовоспалительными свойствами, повышающие неспецифическую устойчивость организма к инфекции.

Мефенамінка

Мефенамінова кислота 500 мг

При грипі та ГРВІ

Ударна сила!



МЕФЕНОМЕНАЛЬНО!

дозволено дітям з **5** років

Склад: діюча речовина: mefenamic acid; 1 таблетка містить мефенамінової кислоти 500 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, натрію лаурилсульфат, повідон, кросповідон, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, тальк, магнію стеарат, опадрай 200 білий. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01A G01. **Показання.** Гострі респіраторні вірусні інфекції та грип. Біль низької та середньої інтенсивності: м'язовий, суглобовий, травматичний, зубний, головний біль різної етіології, післяопераційний і післяпологовий біль. Первинна дисменорея. Дисфункціональні менорагії, у тому числі спричинені наявністю внутрішньоматкових контрацептивів, за відсутності патології тазових органів. Запальні захворювання опорно-рухового апарату: ревматоїдний артрит, ревматизм, хвороба Бехтерева. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Бронхоспазм, набряк Квінке, риніт, бронхіальна астма або кропив'янка в анамнезі, що виникли після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Одночасний прийом специфічних інгібіторів ЦОГ-2. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, у тому числі в анамнезі, запальні захворювання кишечника, захворювання органів кровотворення, тяжка серцева недостатність, тяжкі порушення функції печінки або нирок, шлунково-кишкові кровотечі або перфорації, спричинені прийомом нестероїдних протизапальних засобів. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Р.п. Мефенімка МОЗ України № UA/14487/01/01

Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мефенамінка. Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Синергизм жаропонижающего и иммуномодулирующего эффекта: в центре внимания мефенаминовая кислота

С наступлением холодного времени года вопросы профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), как всегда, приобретают повышенную актуальность. Лето осталось позади, а значит, рост заболеваемости ОРВИ не за горами. Пока фармацевтические компании выводят на рынок все новые «волшебные» средства от простуды, а аптеки наращивают продажи дорогостоящих противовирусных препаратов, некоторые врачи и пациенты по-прежнему слишком доверяют рекламе и все еще верят мифам об эффективности тех или иных средств. Вместе с тем наибольшую популярность в «сезон ОРВИ» завоевали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Чем же обусловлен такой стабильный спрос и каким НПВП следует отдавать предпочтение?

По данным ВОЗ, ежегодно в мире гриппом и ОРВИ заболевают до 100 млн человек, из которых почти 4 млн умирают от осложнений. При массовых вспышках гриппа инфекция может охватывать 5-10% популяции (Uphoff H. et al., 2003). В Украине ежедневно заболевает гриппом в среднем ~2 тыс. человек (от 3 человек в августе, до 11416 – в феврале). Об этом говорится в исследовании «Ретроспективный анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ в Украине», проведенном Центром гриппа и ОРВИ в 2013 г. Каждый год в нашей стране фиксируется >9 млн случаев гриппа и острых инфекций верхних дыхательных путей, из которых первенство принадлежит последним (Абатуров А.Е., 2010). Как известно, вакцинация не обеспечивает достаточной защиты от гриппа и ОРВИ вследствие быстрой изменчивости вирусных антигенов. Кроме того, на сегодня известно >200 видов возбудителей ОРВИ (Rothberg M.B., Haessler S.D., Brown R.B., 2008). Антигенная вариабельность вируса гриппа настолько велика, что человеческий организм не может выработать стойкий иммунитет ко всем существующим штаммам. По сути, вакцинация зашла в тупик из-за огромного многообразия возможных возбудителей. Кроме того, при проведении вакцинации необходимо учитывать иммунный статус пациента, наличие противопоказаний и возможные осложнения, что также значительно ограничивает потенциал этого метода профилактики. Другие методы предупреждения распространения инфекции (частое мытье рук с мылом и обработка их гелем с 65% этиловым спиртом, употребление витаминов С и D) имеют крайне ограниченную доказательную базу (Moyad M.A., 2009; Douglas R.M. et al., 2004; Cannell J.J. et al., 2006).

Основными целями лечения ОРВИ являются уменьшение выраженности симптомов, ускорение выздоровления и предупреждение развития осложнений. В настоящее время в терапии ОРВИ ведущая роль в качестве жаропонижающих и обезболивающих средств принадлежит именно НПВП. Перспективным выглядит также сочетание НПВП и средств с иммуномодулирующим действием (Gwaltney J.M. Jr. et al., 2002; Eccles R. et al., 2010). Следует отметить, что в Западной Европе и США достаточно редко проводятся исследования лекарственных средств с противовирусным и иммуномодулирующим действием (за исключением ингибиторов нейраминидазы при гриппе) в лечении различных ОРВИ, что подтверждается малым количеством научных публикаций по этому вопросу. Ряд зарубежных и украинских специалистов сходятся во мнении, что эффективность противовирусных средств при ОРВИ ограничивается несколькими часами от начала заболевания. Как бы то ни было, в Украине к медицинскому применению разрешен впечатляющий список препаратов с заявленным противовирусным действием. Тем не менее статистика показывает: НПВП в сезон ОРВИ

позиций не сдают. Одним из лидеров назначений в этой группе препаратов является мефенаминовая кислота, которая обладает, как и другие НПВП, противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим свойством и одним существенным «бонусом» в виде иммуномодулирующего действия.

Пожалуй, одним из наиболее дискуссионных вопросов в терапии ОРВИ является необходимость борьбы с лихорадкой. Считается, что применение жаропонижающих средств блокирует иммунные процессы в организме, а это, в конечном итоге, усугубляет течение болезни. Для понимания механизма влияния НПВП на иммунокомпетентные клетки и цитокины следует вначале обратиться к патогенезу лихорадки. Итак, пирогенный эффект возникает под действием многих стимулов – как экзо-, так и эндогенных. Одной из наиболее распространенных причин лихорадки являются вирусы и бактерии, напрямую стимулирующие выработку эндогенных пирогенов – провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF, интерферон). Эти вещества запускают продукцию простагландинов (E1 и E2) в переднем гипоталамусе, сдвигая установочную точку температурного гомеостаза. При этом нормальная температура тела начинает восприниматься гипоталамусом как пониженная, в результате чего активизируются симпатические центры, ограничивающие теплоотдачу и стимулирующие термогенез (Blatteis C.M., 2007).

Защитный потенциал лихорадки обеспечивается тем, что ускоряется фагоцитоз и образование иммуноглобулинов, генерируются интерфероны и интерлейкины, стимулирующие защитные функции макрофагов, лимфоцитов и гранулоцитов, ускоряется окислительная нейтрализация токсинов. На другой чаще весов лежат «плохие эффекты», например понижение доставки железа в ткани (которое приводит у длительно и часто лихорадящих больных к анемии и железодефициту), увеличение нагрузки на сердечно-сосудистую систему, повышение риска ряда системных осложнений – кетоза, судорог, аритмий, коллапса. Многие ученые сообщают о снижении местного иммунитета слизистых оболочек ЛОР-органов вследствие дегидратации, что дает возможность развиваться патогенной микрофлоре, вызывающей стоматиты, ангины, риниты и т. д. (Войтенко Н.Г., 2011). Напротив, уменьшение выраженности лихорадки замедляет процессы катаболизма, снижает нагрузку на сердечно-сосудистую систему, уменьшает вероятность развития некоторых осложнений. Кроме того, преимуществом поддержания нормальной температуры тела во время инфекционного процесса является улучшение самочувствия и аппетита больного (Wahba H., 2004).

НПВП реализуют жаропонижающую активность, блокируя гипоталамические ферменты семейства циклооксигеназ (ЦОГ) и предупреждая, таким образом, синтез простагландина E2 из арахидоновой кислоты. Поскольку они не подавляют IL-2,

то и не уменьшают пролиферацию Т-хелперов, следовательно, не угнетают противoinфекционную защиту (Cameron P. et al., 2006).

Мефенаминовая кислота является производным антралиновой кислоты, сходной по химической структуре с ацетилсалициловой кислотой. Она характеризуется четко выраженными анальгезирующим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами. Анальгезирующая активность мефенаминовой кислоты сходна с таковой бутадиона и превосходит салицилаты, а по антипиретическому действию равна этим препаратам (Ловягин А.Н., 2004). Механизм противовоспалительного действия мефенаминовой кислоты обусловлен способностью угнетать синтез медиаторов воспаления (простагландинов, серотонина, кининов и др.), снижать активность лизосомальных ферментов, принимающих участие в воспалительной реакции. Мефенаминовая кислота стабилизирует белковые ультраструктуры и мембраны клеток, уменьшает проницаемость сосудов, угнетает синтез мукополисахаридов, тормозит пролиферацию клеток в очаге воспаления, повышает резистентность клеток и стимулирует заживление ран. Жаропонижающие свойства мефенаминовой кислоты связаны с ее способностью замедлять синтез простагландинов и одновременно воздействовать на центр терморегуляции в головном мозге. В механизме обезболивающего действия мефенаминовой кислоты, наряду с влиянием на центральные механизмы болевой чувствительности, существенную роль играет местное воздействие на очаг воспаления и способность тормозить образование в нем альгогенов (Фролов В.М., 2010).

Мефенаминовая кислота обладает выраженным и продолжительным жаропонижающим эффектом. Так, в контролируемом рандомизированном исследовании с участием детей в группе принимавших мефенаминовую кислоту температура тела в подмышечной впадине по истечении 4 ч снизилась в среднем на 1,9 °C, принимавших ибупрофен – на 1,6 °C, а парацетамол – на 1,36 °C (Khubchandani R.P., 1995). По данным исследования К.М. Dabholkar (2002), выраженный жаропонижающий эффект у лихорадящих детей в среднем отмечается к концу 1-го часа от момента приема, к 3-му часу температура нормализуется, антипиретическое действие мефенаминовой кислоты сохраняется не менее 8 ч.

Иммуномодулирующие свойства мефенаминовой кислоты начали широко изучаться с середины 1980-х гг., однако исследования продолжают до настоящего времени. В отличие от большинства других НПВП мефенаминовая кислота стимулирует выработку в организме интерферона – мощного фактора противовирусной защиты. Кроме того, средство способствует повышению функциональной активности Т-лимфоцитов, а также нормализации иммунорегуляторного индекса, выражающегося соотношением клеток CD4 (Т-хелперов) и CD8 (Т-супрессоров) (Кузнецова А.В.,

2007). Применение мефенаминовой кислоты в комплексной терапии осложнений гриппа и ОРВИ способствует уменьшению длительности симптомов и более редкому развитию затяжных форм заболевания (Trinus E.K. et al., 1988). Также мефенаминовая кислота эффективнее, чем левамизол и ремантадин, предупреждает развитие осложнений гриппа (Frolov A.F. et al., 1984). В исследовании В.М. Фролова (2010) были изучены иммуномодулирующие свойства мефенаминовой кислоты, в том числе в сочетании с иммуномодулятором при ОРВИ. По результатам исследования были сделаны выводы о том, что **мефенаминовая кислота в комплексной терапии ОРВИ не только обеспечивает быстрое уменьшение выраженности симптомов заболевания на фоне хорошей переносимости, но и вызывает активный интерферогенез, что, наряду с улучшением показателей клеточного иммунитета, позволяет достичь более быстрого выздоровления. Это способствует снижению риска развития осложнений ОРВИ и частоты развития респираторных вирусных инфекций в период повышенной заболеваемости/эпидемии.** Кроме того, мефенаминовая кислота, в отличие от других НПВП, обеспечивает фармакологическую защиту печени (Drogovoz S.M., 1989), ускоряя репаративные процессы в гепатоцитах (Абатуров А.Е., 2010).

Украинское врачебное сообщество постепенно выходит на новый этап, который выражается во внедрении в клиническую практику принципов доказательной медицины. Эффективность использования мефенаминовой кислоты при ОРВИ и гриппе не просто отражена в огромном количестве исследований, но и зафиксирована в актуальных рекомендательных документах. Так, применение мефенаминовой кислоты рекомендовано приказом МЗ Украины от 20.05.2009 № 189 («Протокол диагностики и лечения нового гриппа А (H1/N1) (Калифорния) у взрослых»), а также Унифицированным клиническим протоколом оказания первичной медицинской помощи взрослым и детям «Острые респираторные инфекции» (приказ МЗ Украины от 16.07.2014 № 499).

В Украине мефенаминовая кислота выпускается фармацевтической фирмой «Дарница» (г. Киев). Мефенаминка® доступна в таблетках по 500 мг в упаковках по 10 и 20 шт. Средняя дозировка для взрослых составляет 750-2000 мг/сут (250-500 мг 3-4 р/сут). Мефенаминка® также разрешена к применению у детей старше 5 лет (по 250 мг 3-4 р/сут). Хорошая переносимость и высокая безопасность препарата обеспечивают широкий терапевтический коридор – максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 3000 мг/сут.

Лечение и профилактика гриппа и ОРВИ представляют собой комплекс методов, направленных на снижение частоты осложнений и смертельных исходов. Комплексное лечение может включать симптоматическую терапию в сочетании с иммуномодуляторами. Оба указанных эффекта присущи «необычному» НПВП – Мефенаминке, которая является не только безопасным антипиретиком и анальгетиком, но и мощным иммуномодулятором. Применение Мефенаминки позволяет уменьшить длительность острого периода ОРВИ и гриппа, снизить риск осложнений, улучшить самочувствие пациентов, сократить сроки нетрудоспособности и избежать полипрагмазии.

Подготовила **Александра Меркулова**



Здоров'я для двох: в Україні відсвяткували Всесвітній тиждень грудного вигодовування

Цього року, вже вшосте поспіль, відбулася загальнонаціональна акція «Тиждень грудного вигодовування в Україні». Її гасло спрямовує активність учасників у заданому організаторами напрямі: «Грудне вигодовування – ключовий фактор сталого розвитку». Щороку за ініціативи Всесвітньої організації з охорони здоров'я в 170 країнах світу з 1 по 7 серпня, тобто протягом 40-го тижня року (що співпадає з фізіологічною тривалістю вагітності), відзначають подію, мета якої – привернути увагу до проблеми грудного вигодовування.

Ініціатором акції, спрямованої на популяризацію та просвітницьку діяльність щодо грудного вигодовування малюків як природного засобу забезпечення фізичного і психічного здоров'я, виступила неурядова міжнародна організація «Всесвітній альянс за грудне вигодовування» (WABA). Серед партнерів – Дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ), Швейцарське бюро співробітництва, Київський міський моніторинговий центр підтримки грудного вигодовування, «Національний рух на підтримку грудного вигодовування «Молочні ріки України».

Грудне вигодовування – ключовий фактор сталого розвитку

Переваги та шляхи популяризації грудного вигодовування обговорювалися в рамках тематичного круглого столу (4 серпня, ІА «Укрінформ», м. Київ) за участю законодавців, представників медичної спільноти та волонтерів, серед яких Катерина Булавінова, представник ЮНІСЕФ; Анастасія Думчева, представник ВООЗ; Ірина Сисоєнко, заступник голови Комітету Верховної Ради (ВР) України з питань охорони здоров'я, народний депутат; Анастасія Стасюк, координатор благодійного фонду Life for kids; Ксенія Соловей та Маргарита Лежнекова, «Національний рух на підтримку грудного вигодовування «Молочні ріки України»; Єлизавета Шунько, завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; Ольга Шлемкевич, керівник регіонального центру підтримки грудного вигодовування, представник IBFAN-group (м. Львів); Людмила Тутченко, національний викладач-тренер родопомічних закладів; Назарій Гичка, головний лікар Київського міського полового будинку № 3; Наталія Муравйова, лікар-консультант методично-організаційного моніторингового центру НДСЛ «Охматит»; Олена Барановська, лікар-неонатолог вищої категорії, заступник головного лікаря з дитинства та пологової допомоги Перинатального центру м. Києва; Тетяна Гавриленко, лікар Київського міського моніторингового центру підтримки грудного вигодовування.

«Саме грудне вигодовування закладає основу здоров'я дитини на все її подальше життя, тому цей спосіб слід максимально популяризувати, – наголосила під час зустрічі І. Сисоєнко. – У 2015 р. завершилася програма «Репродуктивне здоров'я нації». Важливо якнайшвидше відновити її або започаткувати нову програму, що максимально відповідатиме сучасним потребам».

Цікаве та корисне

Урочистості, присвячені події, відбулися 7 серпня в столичному парку ім. Т. Шевченка. Гостей заходу чекала насичена програма, що поєднувала корисні й пізнавальні лекції («Як звільнити руки та почати жити», Ніна Зайченко, засновник центру консультацій для батьків «Слінгопарк»; «Любити – це дієслово!», Роман та Тетяна Корж, засновники учбового проекту «Азбука взаємовідносин»; «Тонкощі спілкування з дитиною під час вагітності», Олена Бичкова, автор проекту HoneyMama; «Мама працює та годує: фантастика чи реальність?», Олена Любіва, консультант з грудного вигодовування ГО «Національний рух на підтримку грудного вигодовування «Молочні ріки України»; «Три кити грудного вигодовування, або Правила успішної лактації», Ірина Власова, консультант з грудного вигодовування ГО «Національний рух на підтримку грудного вигодовування «Молочні ріки України»; «Годування грудьми, якщо мама хворіє: як не наступити на улюблені граблі», Тетяна Гавриленко, Київський міський моніторинговий центр підтримки грудного вигодовування; «Вагітність та пологи в зоні комфорту», Сергій Бакшеев, кандидат медичних наук; «Шлях до природних пологів», Наталія Якубчик, автор проекту «Твій гінеколог», ін.) із захоплюючими розвагами (імпрізовани міні-уроки Kindermusik – міжнародна програма, що пропонує навчати дітей англійської мови за допомогою веселих рухливих вправ, танцювальний конкурс «Слінготато», Вулик ідей, численні майстер-класи, вікторини і т. ін.).

Відвідувачі заходу мали змогу ознайомитися з цікавими даними щодо способів уникнути синдрому емоційного вигорання, можливостей саморозвитку під час декретної відпустки, варіантів домашньої освіти, особливостей відновлення після пологів, секретів «вдалого фінішу» в грудному вигодовуванні та ін.

Флешмоб #ПишаюсяМатеринством: від серця до серця

Перевагу грудному вигодовуванню, користь якого для здоров'я малюків є беззаперечною, надають такі зіркові мами, як Міла Куніс, Жізель Бюндхен, Наталія Водянова, Лів Тайлер, Гвен Стефані, Pink, та тисячі жінок в усьому світі. На думку експертів, щонайменше в перші 6 міс життя дитини цей вид харчування є обов'язковим, проте в Україні (на відміну від європейських держав, де функціонують спеціальні зони для усамітнення з дитини) належні умови для грудного годування поза домівкою досі не створені.

«Родзинкою» Тижня грудного вигодовування в Україні – 2016 стала активна підтримка проекту користувачами соціальних мереж: своїми історіями щасливого материнства й особистими фото поділилися понад 3 тис. жінок – відомі політики, телеведучі, представниці шоу-бізнесу та ін. Флешмоб у Facebook й Instagram привернув увагу більш ніж 600-тисячної аудиторії (90% жінок і 10% чоловіків).

Дописи з мережі Facebook*



Щастя бути мамою

Грудне годування для мене – найбільш приємна тема. Чим би в житті не займалась жінка – була економістом чи вчителем, гарною домогосподиною чи політиком, кожна мріє про одне: щоб її діти були здоровими!!! Грудне годування на все життя закладає фундамент імунітету дитини, зберігає емоційний зв'язок з мамою, передає її любов та ніжність. Я годувала свого сина майже до 2 років і пишаюсь тим, що мала таку можливість. В той же час багато працювала.

Дуже важливо, що саме це питання здоров'я дитини залежить ВИКЛЮЧНО від МАМИ, а не від держави чи будь-якої іншої особи... Держава повинна популяризувати грудне годування, контролювати інформаційний простір та етичність реклами суміші, яка в великій кількості звучить з телебачення, а головне – створювати комфортні умови для годуючих мам!

Я довго думала, як підтримати працюючих мам, і зрозуміла, що і в цьому питанні є місце законодавчій ініціативі... Поданий мною до ВР законопроект передбачає зменшення тривалості робочого тижня з 40 до 36 годин для вагітних та жінок, що мають дітей до 3 років. Також керівники підприємств, установ, організацій повинні створити умови та надати жінці, що працює, можливість погодувати дитину.

У європейських країнах в торговельних мережах, місцях загального користування передбачені спеціальні зони для мам. У нашій країні тільки з'являються місця з пеленальними столами на заправках, у деяких торговельних мережах та ресторанах, але цього замало...

І насамкінець економічний аргумент для чоловіків на користь грудного годування: в родині, в якій жінка сама годує дитину, економія коштів на суміші, пляшечках, сосках становить від 2500 грн/міс.

Тож бути мамою – це щастя, а грудне годування – це щастя всієї родини!!!

Ірина Сисоєнко, народний депутат від партії «Самопоміч», заступник голови Комітету ВР з питань охорони здоров'я

Я – мама, яка годує грудьми. Нашій дитині майже 10 місяців. Годування – це не лише про їжу та здоров'я, це насамперед про любов, тепло близьких, про підтримку і розвиток



Святкування Тижня грудного вигодовування – 2016 у м. Києві

у дитини довіри до світу. Якщо жінка має можливість годувати, то нею точно варто скористатися

Ірина Снітинська, засновник і провідний тренер Школи риторики і ораторства «АГРУС»

Грудне вигодовування – це перш за все природно
Марина Сподарюк

Грудне вигодовування – період, один із найбільш приємних і щасливих у моєму житті. Контакт, близькість, емоційність, тепло, затишок... І здоровий задоволений малюк:) Daria Palamarchuk

Грудне вигодовування було одним із найприємніших досвідів у моєму житті. Я годувала Данусю до 1,7 – усюди. Вдома (читаючи книжки), в дорозі (усіма можливими видами транспорту, крім космічного, – наземним, повітряним, водним), між презентаціями, в кафе, в церкві, на прогулянках, у горах і над морем, під Колізеєм і на Монте-Титано, на траві, у гостях... Всюди. Носила спеціальний одяг, шукала затишні місця подаль від людей (якщо була така змога), але годувала. Не боялася мандрувати з малючком, адже свіжа й тепла їжа завжди була поруч. Якщо хтось робив зауваження – не ображалася, ховалася ще ретельніше. Але не переставала мандрувати й вести звичне активне життя. При цьому брала з собою дитину й продовжувала годувати. [...] Я дуже вдячна Богу за цей досвід, за цю близькість з дитиною, за радість і спокій, які вони приносили. Зізнаюся: одна з причин, чому я хочу ще дітей (багато), – мати змогу знову годувати грудьми

Надія Гербіш, українська письменниця та перекладач, автор книги «Теплі історії до кави»

Мені Бог дав одразу двох неймовірних, здорових немовлят. Сонячний недільний ранок 19 жовтня я не забуду ніколи. Народила сама, за декілька годин, без ускладнень. Але це не завадило нашим пострадянським лікарям у картці з полового зафіксувати – «старороженіє с патологічеськімі родамі». Мені було 25, а патологія полягала у тому, що дітей було двоє!

Годувала скільки було сил – до 9 місяців (інколи двох одразу, інколи по конвеєру), і до праці повернулася, коли малечі було всього три місяці. Думаю, що саме материнське молоко сприяло міцному імунітету. Сьогодні моїм гарним і мудрим донькам майже 19. Ми ніколи не приймали антибіотики, лікувалися природними засобами і, слава богу, не мали серйозних захворювань

Мирослава Гонгадзе, керівник Української служби «Голос Америки»

Для мене годування грудьми – це особливий зв'язок, який є лише між мамою і її малям. Це те, що робить мене добрішою, дбайливішою та спокійнішою. Грудне вигодовування – це прекрасно! А ще завдяки йому подорожувати з малюком легко, зручно і дуже комфортно!

Kateryna Shkut

...і нехай весь світ почекає

Ксенія Гувовська

В Азії дуже скромні і сором'язливі люди, але я жодного разу не чула зауваження та не бачила косоного погляду щодо того, що годую малюка у людному місці.

Jane Kuznetsova

Кожен робить свій вибір самостійно. Але якщо є така змога – годувати дитину грудьми, то це найкращий спосіб дати їй свій захист, підтримку, увагу. Я не знаю, як кому, – мені це в задоволення, а Северинку тим паче

Marjana Savka, головний редактор «Видавництва Старого Лева»

* Авторський стиль збережено.



Кімнати, призначені для годування груддю, у місцях загального користування м. Тайбей (Тайвань)
та на території аеропорту м. Нью-Йорк (США)



Фотопроект «Прогулянки материнства», Tammy Nicole,
м. Мюнхен (Німеччина)

Цікаво знати

- Властивості грудного молока були описані Галеном і древніми єгиптянами.
- Грудне молоко на 87% складається з води. Вміст поліненасичених жирних кислот у ньому приблизно удвічі перевищує аналогічний показник для коров'ячого молока.
- У середньому протягом доби продукується 750 мл грудного молока.
- Світовими лідерами за прихильністю до грудного вигодовування вважаються Швеція та Фінляндія: йому надають перевагу понад 95% молодих мам.
- У 1956 році в штаті Іллінойс (США) розпочала діяльність Ла Лече Ліга — міжнародна громадська некомерційна організація для підтримки жінок, які обирають грудне вигодовування, та його популяризації в суспільстві. Назва походить від іспанської святині — Nuestra Señora de la Leche у Buen Parto (з іспанськ. Богоматір млека в достатку і під час родів помічниця, la leche — молоко). На першому зібранні були присутні 5 вагітних і 7 засновниць волонтерського руху. Наразі філіали організації відкрито в 68 державах, у тому числі в Україні.
- Доведено здатність грудного вигодовування попереджувати розвиток раку грудної залози, знижувати ризик остеопорозу та зменшувати вагу в жінок, а також його сприятливий вплив на рівень артеріального тиску, показники академічної успішності та здібності до вивчення мов, масу тіла в дітей (у віддаленій перспективі).

- Австралійський учений Марк Крегган виявив, що в грудному молоці містяться клітини, позитивні до тесту маркера стовбурових клітин нестину. За словами дослідника, деякі з клітин грудного молока фактично мають здатність трансформуватися в різні типи клітин, тобто стати будь-якою тканиною людського організму.
- Цікавий висновок зроблено вченими К.К. Nischal (США) та S. Harding (Великобританія) у 2013 році: грудне молоко може застосовуватися як ліки при гонококовій офтальмії новонароджених у країнах, що розвиваються.
- Дослідники з Торонто (Канада) Teresa To та Sharon Dell довели, що грудне вигодовування захищає дитину від виникнення бронхіальної астми. Виявлена пряма залежність між вираженістю превентивного впливу і тривалістю такого виду харчування (оптимально — не менше 9 міс).
- Продукцію грудного молока стимулюють адигейський сир, бринза, фенхель, морква, соняшникове насіння, горіхи, приправи (імбир, кмин), гарячий свіжозаварений зелений чай (у тому числі з молоком), кисломолочні напої, сік чорної смородини, сироп із волоських горіхів.
- Перша суміш для штучного вигодовування з'явилася у 1897 році. Її винахідником вважається син франкфуртського скляра Генріх (Анрі) Нестле, який стикнувся з подібною проблемою після народження первістка. Дипломований фармацевт, який керував аптекою в маленькому швейцарському містечку Ве́ве, виготовив суміш із сухого

коров'ячого молока, пшеничного борошна та цукру, що отримала назву «Молочне борошно Анрі Нестле». У розведеному вигляді суміш ставала придатною до споживання. Першим її випробував на собі син однієї з працівниць місцевої фабрики — малюк народився передчасно і потребував додаткової підтримки. Згодом консервоване «молочне борошно» Nestle (з німецьк. гніздо), логотипом якого стало гніздечко з пташенятами, з'явилося в усіх європейських столицях.

Нині світовий ринок дитячого харчування демонструє надзвичайно швидкий ріст, однак жоден штучний аналог материнського молока не може вважатися повноцінним заміною грудному вигодовуванню.

Грудне вигодовування не випадково називають «біологічною пуповиною»: воно закладає основу для ефективної діяльності імунної системи, забезпечує здатність дитини протистояти хворобам у зрілому віці. Саме з молоком матері малюк отримує в подарунок природний захист, ніжність і турботу.

Хочеться вірити, що в найближчому майбутньому в Україні буде створено належні умови для годування дитини поза домівною, завдяки чому виконувати роль «молочної феї» молодим мамам буде не лише приємно, а й комфортно.

Підготувала **Ольга Радучич**

Урядовий вісник: про проблеми та шляхи їх вирішення

7 вересня відбулося перше засідання Комітету Верховної Ради (ВР) з питань охорони здоров'я (далі — Комітету) після парламентських канікул. У ньому взяли участь в. о. міністра охорони здоров'я Уляна Супрун, заступник міністра охорони здоров'я Роман Романович Ілик (відповідає за питання фармацевтичної діяльності, ліцензування, контролю якості надання медичної допомоги, взаємодії з профільним Комітетом) та новопризначені заступники — Павло Ковтонюк (контролює напрям реформ, проект Світового банку та фінансовий сегмент) й Олександр Лінчевський (сфера впливу — медичний департамент, управління екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, відділ освіти та науки).

Уже традиційно першим питанням експерти розглянули звіт представників МОЗ щодо стану поставок у регіони лікарських засобів, імунобіологічних препаратів і медичних виробів, закуплених через спеціалізовані міжнародні організації за кошти Державного бюджету України у 2015 р. На 7.09.2016 р. ПРООН було поставлено 93% закуплених препаратів, ЮНІСЕФ — 64%, Crown Agents — 61%.

За словами заступника голови Комітету Ірини Володимирівни Сисосенко, ситуацію щодо забезпеченості населення України вакцинами можна оцінити як критичну. За інформацією МОЗ, станом на 1 серпня рівні охоплення дітей першого року життя щепленнями проти ключових інфекцій є такими:

- туберкульоз — 13,1%;
- поліомієліт — 39,8%;
- кашлюк, дифтерія, правець — 2,3%;
- гемофільна інфекція — 7,3%;
- кір, паротит, краснуха — 37,8%;
- гепатит В — 28,8%.

Згідно з даними представників МОЗ, на 26.08.2016 р. між регіонами розподілено декілька вакцин, зокрема для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), поліомієліту та захворювань, спричинених Haemophilus influenzae типу b (Пентаксим; 417 700 доз); гепатиту В (350 000 доз); захворювань, спричинених Haemophilus influenzae типу b (519 950 доз); кору, паротиту та краснухи (277 000 доз); дифтерії та правця в дорослих (АДП-м; 1 599 000 доз). До регіонів уже надійшло 91 390 доз вакцини для профілактики сказу, закупленої ЮНІСЕФ. 26 серпня здійснено поставки в Україну 2,5 млн доз вакцини

проти туберкульозу, що, як очікується, поповнять арсенал лікарів у всіх областях протягом 7-10 днів.

На думку члена Комітету Олексія Миколайовича Кириченка, можливий варіант вирішення проблеми хронічного дефіциту вакцин — затвердження 5-річної програми вакцинації в Україні. Це дозволить попередньо визначити обсяг закупівель конкретних вакцин, сформувати відповідні пропозиції до виробників/дистрибуторів, укласти довготривалі контракти та замовляти препарати у виробника.

Лише нещодавно МОЗ розпочав процедуру закупівель на 2016 р. (Наказом МОЗ України від 02.06.2016 № 504 затверджено номенклатуру лікарських засобів, що закуповуватимуться на виконання державних цільових програм та комплексних заходів програмного характеру за державні кошти у 2016 р.) Очікується, що процес буде завершено у жовтні поточного року. Члени Комітету наголосили на необхідності якомога більш оперативного аналізу потреб регіонів у ліках й ініціації діяльності щодо закупівель-2017.

Відповідаючи на питання депутатів щодо доцільності продовження закупівель за допомогою міжнародних організацій, Уляна Супрун зазначила: «Законодавство вимагає від нас цієї співпраці. Ми проаналізували проблеми, які виникли під час закупівель-2015, і працюємо над їх усуненням разом з міжнародними організаціями. Сподіваюся, що вже наступного року система функціонуватиме набагато краще. Наразі задля покращення ситуації працюють 15 осіб, більшість із яких — юристи та фінансисти».

«На жаль, щороку охорона здоров'я залишається недофінансованою. Ми повинні якомога раніше почати формувати потреби за кожною програмою, це дозволить вплинути на збільшення державного бюджету наступного року», — наголосила І.В. Сисосенко.

У ході аналізу ефективності виконання МОЗ України у 2016 р. бюджетної програми «Лікування громадян України за кордоном» особливу увагу присутні сфокусували на необхідності виділення МОЗ у поточному році додаткових коштів у сумі 183,8 млн грн.

За результатами засідання затверджено план роботи Комітету на період п'ятої сесії ВР України VIII скликання та схвалено ініціативу щодо проведення круглого столу «Опікова травма в Україні: лікування та профілактика. Вивчення міжнародного досвіду» (захід відбудеться 15 вересня у Львові).

Одним рядком

- 12 жовтня відбудуться парламентські слухання «Права дитини в Україні».

5 вересня законопроекти № 1332 та № 1164, що передбачають збільшення заробітної плати медичним працівникам, було внесено до порядку денного ВР України. Про це у Facebook повідомила І.В. Сисосенко. Раніше народний депутат неодноразово зверталася до уряду і голови парламенту з проханням розглянути законопроекти та врахувати необхідність внесення додаткових коштів при формуванні бюджету-2017.

Згідно із законопроектом № 1332 «Про внесення змін до Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» медичні працівники зможуть отримувати:

- надбавки за вислугу років залежно від стажу роботи в державних і комунальних закладах охорони здоров'я;
- щорічну грошову винагороду за сумлінну працю, зразкове виконання службових обов'язків;
- матеріальну допомогу на оздоровлення під час щорічної відпустки;
- доплати до посадового окладу за роботу в державних і комунальних закладах охорони здоров'я, розташованих у сільській місцевості та селищах міського типу.

Схвалення законопроекту № 1164 «Про внесення змін до Закону України «Про екстрену медичну допомогу» дозволить виплачувати підвищені посадові оклади, надбавки за особливий характер праці і вислугу років, інші доплати, премії і винагороди водіям бригад екстреної медичної допомоги та ін.

- Київська обласна рада схвалила програму «Вдосконалення екстреної медичної допомоги в Київській області на 2016-2018 рр.», серед ключових завдань якої — покращення доступності екстреної медичної допомоги (ЕМД) для населення; забезпечення дотримання нормативу прибуття бригад до пацієнтів у межах 10 хв у містах та 20 хв у сільській місцевості; створення єдиної оперативно-диспетчерської служби та її укомплектування; покращення транспортної доступності, обсягів і якості надання ЕМД населенню області; обладнання автомобілів служби ЕМД GPS-навігаторами і датчиками контролю витрат пального; реорганізація приймальних відділень центральних районних та багатопрофільних міських лікарень у сучасні відділення медичної допомоги.

Підготувала **Ольга Радучич**



ICAR 2016 — IV Международная конференция по антимикробным исследованиям

Одно из наиболее значимых научных мероприятий в области назначения антибиотикотерапии – IV Международная конференция по антимикробным исследованиям (International Conference on Antimicrobial Research, ICAR 2016) – проходило с 29 июня по 1 июля. Конференции ICAR проводятся один раз в два года и объединяют специалистов, занимающихся вопросами разработки, синтеза и клинического применения веществ, обладающих противомикробными свойствами. Предыдущая сессия ICAR состоялась в 2014 г. в столице Испании – Мадриде; на этот раз местом проведения мероприятия был выбран популярный курорт на побережье Коста-дель-Соль – небольшой испанский городок Торремолинос.

На протяжении трех дней более 200 делегатов из 42 стран мира напряженно и плодотворно работали, успев за небольшой отрезок времени рассмотреть и обсудить множество актуальных проблем.

Тематические разделы конференции освещали различные аспекты современных антибактериальных исследований:

- противомикробные свойства натуральных продуктов;
- биоконтроль и биосинтез антибактериальных веществ;
- бактериофаги, биопленки, антисептики;
- антибактериальное материаловедение и коллоидная химия;
- антимикробная химия и физика;
- клиническая и медицинская микробиология, инфекционные заболевания и общественное здоровье;
- укрепление иммунной системы и ослабление вирулентности микроорганизмов как возможные антимикробные стратегии;
- антибиотики и антибиотикорезистентность, механизмы действия противомикробных препаратов.

Почетное право открыть научную работу конгресса и прочесть первую пленарную лекцию на тему «Диагностика и терапия заболеваний на основании знаний о врожденном неспецифическом иммунитете» было предоставлено профессору Gautam Gupta (США). Он подчеркнул, что врожденный неспецифический иммунитет является первой линией защиты против патогенных микроорганизмов. Возбудители, в свою очередь, выработали различные механизмы, позволяющие им преодолеть барьеры, создаваемые иммунной системой. В борьбе с патогенами можно выделить два основных направления. Одно из них заключается в идентификации биомаркеров, активирующихся еще до появления первых симптомов заболевания (например, генов врожденного иммунитета, экспрессия которых значительно возрастает на первой стадии (<24 часов) развития инфекции); второе – в разработке терапии, направленной на усиление врожденной защиты организма (в частности, получение химерных белков, которые могут принять участие в распознавании и лизисе патогенов).

В качестве примера G. Gupta привел собственные данные по диагностике и лечению одного из самых губительных заболеваний цитрусовых деревьев, известного как пожелтение цитрусовых, или Huanglongbing (HLB). Эта патология вызывается бактериями *Candidatus liberibacter*, которые распространяет крошечная азиатская цитрусовая тля. Апельсиновое дерево, инфицированное этими бактериями, дает горькие, неароматные, бесформенные, несъедобные плоды, которые так и не достигают спелости, оставаясь зелеными; само растение в большинстве случаев погибает. Как правило, HLB диагностируется на основании обнаружения типичных симптомов – появления желтых пятен на листьях. Однако визуальные признаки HLB возникают только через несколько лет после первоначального инфицирования *C. liberibacter*, когда специфическое лечение не способно обеспечить хороший результат. За это время возбудитель успевает повредить большую часть деревьев в плодовом саду. Это предопределяет особую роль продromальной диагностики (верификации патогенного микроорганизма до появления первых визуальных признаков заболевания). Приняв во внимание тот факт, что при инфицировании *C. liberibacter* иммунная система цитрусовых активируется достаточно рано, группой ученых под руководством G. Gupta проведен целый ряд транскриптомных исследований (секвенирование РНК и количественную полимеразную цепную реакцию), чтобы обнаружить и валидировать гены цитрусовых, которые индуцируются непосредственно после инфицирования *C. liberibacter*. Контролируя уровень экспрессии

этих генов, а также сравнивая его с образцами, взятыми из различных частей растения, можно получить информацию о состоянии здоровья дерева: инфицировано ли оно, есть ли продromальная стадия заболевания и т. д.

Американские ученые считают, что обнаружение указанных биомаркеров цитрусовых значительно облегчит раннюю (до появления первых симптомов заражения растения) диагностику HLB. «Мы сможем разработать эффективную терапию HLB, которое в настоящее время считается неизлечимой патологией, – подчеркнул докладчик. – Для этой цели синтезирован химерный белок, способный принимать участие в ключевых этапах работы врожденного иммунитета: распознавании и лизисе *C. liberibacter*». Ученые вывели трансгенные цитрусовые деревья, экспрессирующие химерные белки, обладающие специфическими антибактериальными свойствами в отношении *C. liberibacter* и локализирующиеся в лубяных волокнах – месте излюбленной колонизации возбудителей. Вегетационные исследования доказали, что трансгенные цитрусовые деревья, экспрессирующие химерные белки, не болеют HLB. В настоящее время успешно проходят испытания химерные белки нового поколения. Таким образом, американские ученые убедительно продемонстрировали, что разработка ранней диагностики и эффективного лечения HLB основывается на изучении особенностей функционирования врожденного иммунитета цитрусовых. «Усиление иммунного ответа организма хозяина открывает новые возможности терапии заболеваний, вызванных бактериями, устойчивыми к воздействию антибактериальных препаратов», – резюмировал G. Gupta.

Одной из наиболее масштабных секций ICAR 2016 стал раздел, посвященный клинической и медицинской микробиологии, инфекционным заболеваниям и общественному здоровью. В рамках этой сессии было представлено множество докладов, освещавших различные аспекты клинического применения антибиотиков и веществ, обладающих антибактериальными свойствами. Среди представленных сообщений следует выделить несколько докладов, которые вызвали наиболее пристальное внимание у участников конгресса.

Одна из таких работ – исследование, посвященное изучению антибактериальной активности комбинации энрофлоксацина с различными эфирными маслами. A. Solarte (Испания) отметил, что контроль над различными инфекционными заболеваниями, как правило, достигается посредством использования антибактериальных препаратов, в том числе фторхинолонов, обладающих широким спектром действия. На протяжении последних нескольких лет количество микроорганизмов, резистентных к воздействию антибиотиков, значительно возросло. В то же время в ходе ранее проведенных исследований было доказано, что эфирные масла корицы, гвоздики, орегано и чабреца обладают антимикробной активностью в отношении представителей рода *Salmonella*. Именно поэтому испанские ученые решили изучить *in vitro* противомикробные свойства энрофлоксацина в комбинации с эфирными маслами корицы, гвоздики, орегано, красного тимьяна и тимьяна обыкновенного. В исследовании использовались два штамма *S. typhimurium*: ATCC 14028, чувствительный к указанному фторхинолону, и штамм, резистентный к данному антибиотику.

Ученые использовали в работе растворы эфирных масел и энрофлоксацина, концентрации которых в два или три раза превышали минимальную подавляющую концентрацию (МПК). Рассчитав фракционную подавляющую концентрацию (ФПК), исследователи определили значения этого показателя, при котором наблюдался полный (ФПК<0,5) или частичный синергизм (ФПК=0,5-1) действия исследованных веществ, а также индифферентный (ФПК=1-4) или антагонистический (ФПК>4) результат их

влияния. Наиболее выраженные противомикробные свойства в отношении резистентного штамма *S. typhimurium* были зарегистрированы у комбинации энрофлоксацина с эфирным маслом корицы (ФПК=0,53; частичный синергизм); применение этого фармакологического сочетания сопровождалось значительным снижением индивидуальных МПК как для корицы (с 1250 до 625 мкг/мл), так и для антибиотика (с 2 до 0,0625 мкг/мл).

Несколько иная картина зафиксирована в отношении штамма сальмонелл, чувствительных к энрофлоксацину: МПК антибиотика уменьшилась с 0,125 до 0,0039 мкг/мл, тогда как МПК эфирного масла корицы осталась неизменной – 625 мкг/мл (ФПК=1,03; индифферентное действие). Несмотря на то что при сочетанном применении энрофлоксацина и гвоздики наблюдались неубедительные результаты, ни одна из исследуемых комбинаций не проявляла антагонистических свойств. Основываясь на полученных данных, A. Solarte и коллеги предположили, что совместное использование эфирного масла корицы и энрофлоксацина может быть эффективным способом лечения инфекций, вызванных *S. typhimurium*, в том числе при инфицировании штаммами, резистентными к фторхинолонам. Испанские ученые воодушевлены полученными результатами и надеются в ближайшее время продолжить свои исследования в условиях *in vivo* с участием лабораторных животных для изучения профиля безопасности и токсичности указанной комбинации.

Новой информацией о противомикробных свойствах фотодинамической терапии поделился с участниками конференции A. Almeida (Португалия). Начиная свой доклад, ученый подчеркнул, что антимикробная фотодинамическая инактивация (АФИ) основывается на комбинированном воздействии света, кислорода и вспомогательного средства – фотосенсибилизирующего агента. Эти три компонента взаимодействуют между собой с образованием цитотоксического изотопа кислорода, который необратимо повреждает жизненно важные элементы микробной клетки и в конечном итоге приводит к гибели бактерии. В настоящее время считается, что АФИ может стать эффективной альтернативой антибиотикам в уничтожении целого ряда патогенных микроорганизмов, в том числе *Staphylococcus aureus*. Португальские исследователи решили изучить влияние АФИ на факторы вирулентности *S. aureus* и установить вероятность развития резистентности указанного микроорганизма к данному способу лечения. В работе они использовали шесть штаммов *S. aureus*, пять из которых синтезировали энтеротоксин: один референтный штамм, один штамм, продуцирующий один энтеротоксин, два штамма, синтезирующие три типа энтеротоксина, и два метициллинрезистентных штамма. Колонии микроорганизмов, выжившие после первого курса АФИ, были собраны с плотной питательной среды и подвергнуты девяти последовательным курсам АФИ. Подвергая *S. aureus* воздействию АФИ, A. Almeida и коллеги анализировали активность микробной каталазы, липазы, термонуклеазы, коагулазы и энтеротоксина, а также способность возбудителя вызывать гемолиз и оставаться устойчивым к воздействию метициллина.

Тщательно изучив полученные результаты, ученые установили, что штаммы *S. aureus*, продуцирующие энтеротоксины, более чувствительны к АФИ, чем нетоксигенные штаммы. Фотодинамическая терапия вызвала гибель большинства представителей микробной популяции, при этом немногочисленные выжившие бактерии утратили многие факторы вирулентности и оказались лишены свойства устойчивости к антибиотикам. Докладчик подчеркнул еще один значимый факт: после 10 последовательных циклов фотодинамической терапии резистентность к данному виду воздействия у микроорганизмов не развивалась. «АФИ, в отличие от традиционных антибактериальных препаратов, ингибирует различные факторы вирулентности бактерий, тем самым эффективно инактивируя высоко- и низковирулентные штаммы *S. aureus*, в том числе штаммы, устойчивые к воздействию антибиотиков», – утверждает португальский ученый. Основываясь на полученных данных, A. Almeida предполагает, что АФИ станет альтернативой стандартной антибактериальной терапии, а внедрение этого метода лечения в клиническую практику позволит успешно контролировать рост патогенных микроорганизмов.

Подготовила **Лада Матвеева**



Ін'єкційна ефективність в таблетках*

при циститах
і пієлонефритах¹



Супракс® Солютаб® цефіксим

Препарат вибору для терапії неускладнених ІСШ
в умовах зростаючої резистентності до фторхінолонів^{2,4}

- Висока активність у відношенні *E. coli*³⁻⁵
- Висока концентрація в сечі та тканинах⁶⁻⁸
- Зручний режим дозування 1 раз на день¹



UA/11912/01/01

Список літератури:

1. Інструкція по застосуванню лікарського препарату Супракс® Солютаб®
2. Синякова Л. А., Косова И. В. Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей. *Consilium medicum*, 2014 (16), №7, с. 29–33.
3. Kresken M. et al. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: 63.e1–63.e5.
4. Яковлев С. В., Рафальский В. В., Сидоренко С. В. и соавт. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Москва: Издательство «Пре100 принт», 2014. 121 с.

5. Палагин И. С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012, Том 14, № 4, с. 280–302.
 6. Гаджиева З. К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. *Урология*, 2013, №3, с. 84–91.
 7. Stone J. W. et al. Cefixime, in-vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1989) 23, 221–228.
 8. Leroy A. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995. 39 (6): 1240–1242.
- * Яковлев С. В., Довгань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. *Справочник поликлинического врача.* №6, 2014 г., стр. 4–6.

Коротка інформація з інструкції по застосуванню:

Склад. Діюча речовина: цефіксим; 1 таблетка містить 400 мг цефіксиму (у вигляді цефіксиму тригідрату). **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотик групи цефалоспоринів III покоління. Код АТХ J01D D08. **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 цефіксиму або компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів. Хворі на порфірію. Дитячий вік до 12 років (рекомендуються прийом суспензії для точного дозування). Супракс® 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 мож-на 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 і/або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48-72 годин. З метою запобігання ускладненням застосування цефіксиму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай про-довжується 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 виникнення пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше ніж 10 днів. При неускладненій гонореї препарат призначають у дозі 400 мг одноразово. При неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів у жінок препарат може застосовуватися протягом 1-3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну < 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.** транзиторна лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія або еозинофілія. Відзначалися окремі випадки порушень згортання крові. алергійні реакції (наприклад кропив'янка, свербіж шкіри). синдром Лайелла (у цьому випадку препарат варто негайно відмінити); інші алергійні реакції, зв'язані із сенсibilізацією (зокрема лікарська гарячка, сироваткоподібний синдром, гемолітична анемія та інтерстиціальний нефрит; мультиформна еритема, синдром Стівена-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз). головний біль, запаморочення, дисфорія. Реакції з боку травного тракту. біль у животі, порушення травлення, нудота, блювання, діарея, метеоризм. псевдомембранозний коліт. підвищення рівня лужної фосфатази і трансаміназ. окремі випадки гепатиту і холестатичної жовтяниці. невелике підвищення рівня сечовини або креатиніну в сироватці крові, гематурія. генітальний свербіж, вагініти, моніліаз.

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел. (044) 490-68-25, факс (044) 490-68-26 SUS/2016/0010/UA

Існують протипоказання. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЬ З ІНСТРУКЦІЄЮ ПО МЕДИЧНОМУ ЗАСТОСУВАННЮ www.drlz.com.ua

Еффективность и безопасность урсодезоксихолевой кислоты при внутрипеченочном холестазах беременных

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) применяется в терапии внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ), однако в клинической практике все еще наблюдаются тенденции к неназначению УДХК беременным женщинам. Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность применения УДХК при ВХБ.

Методы. В проведенном ретроспективном многоцентровом исследовании оценивались данные пациенток с ВХБ (n=191), получавших терапию УДХК. В ходе исследования отслеживались любые негативные влияния УДХК на плод или организм матери. В контрольную группу вошли 256 здоровых беременных женщин.

Результаты. У большинства пациенток терапия УДХК приводила к улучшению клинической картины патологии печени (86,1%) и хорошо переносилась беременными. Побочными эффектами были только незначительные кожные реакции (0,5%) и легкая диарея (4,7%). Не было выявлено осложнений в отношении жизнедеятельности плода, родов и раннего неонатального периода, ассоциированных с терапией УДХК.

Выводы. Полученные в ходе данного исследования результаты подтверждают высокую эффективность и безопасность применения УДХК во время беременности. Терапия УДХК безопасна как для матери, так и для вынашиваемого ею ребенка.

Parizek A. et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Hepatol.* 2016 Sep-Oct;15 (5): 757-761.

Безопасность длительной высокодозовой терапии УДХК у пациентов с муковисцидозом и сопутствующей патологией печени

УДХК широко применяется в лечении поражений печени различного генеза. До недавнего времени высказывались опасения по поводу длительной терапии высокими дозами УДХК у пациентов с муковисцидозом и сопутствующей патологией печени. Эти опасения были основаны на гипотезе, согласно которой в организме больных, получающих высокие дозы УДХК, может повышаться концентрация ее гепатотоксичного метаболита – литохолевой кислоты. Целью настоящего исследования было оценить взаимосвязь между сывороточными концентрациями УДХК и литохолевой кислоты у пациентов с муковисцидозом и сопутствующей патологией печени и, таким образом, определить способность УДХК к биотрансформации в указанный гепатотоксичный метаболит.

Методы. В исследовании приняли участие 20 пациентов с муковисцидозом и сопутствующей патологией печени, получающих терапию УДХК в течение последних двух лет. Серологические уровни желчных кислот оценивались с помощью масс-спектрометрии в образцах, полученных натощак и спустя 2 ч после приема пищи во время длительной терапии УДХК в дозе 20 мг/кг/сут. Средний возраст участников составил 16 лет (от 2,4 года до 35 лет).

Результаты. Во время длительного приема УДХК (средняя продолжительность – 8 лет, межквартильный диапазон (МД) – 6-16) сывороточная концентрация последней была доминирующей у всех пациентов по сравнению с другими желчными кислотами (средняя концентрация (СК) 3,17 мкмоль/л, МД – 1,25-5,56). Причем концентрация хенодезоксихолевой кислоты была выше, чем таковая холевой (СК – 1,86, МД – 1,00-4,70 мкмоль/л vs СК – 0,40, МД – 0,24-2,71 мкмоль/л). Производные желчных кислот, такие как дезоксихолевая и литохолевая кислоты, были выявлены в очень низких концентрациях в образцах, полученных натощак (<0,05 мкмоль/л). Постприандиальные концентрации УДХК и хенодезоксихолевой кислоты были значительно повышены у пациентов, получавших терапию, что, тем не менее, не приводило к статистически значимому повышению постприандиальной концентрации литохолевой кислоты.

Выводы. Результаты данного исследования не поддерживают гипотезу о том, что у пациентов с муковисцидозом и сопутствующей патологией печени, получающих относительно высокие дозы УДХК, может наблюдаться усиление биотрансформации последней в литохолевую кислоту, обладающую гепатотоксичностью.

Colombo C. et al. Long-Term Ursodeoxycholic Acid Therapy Does Not Alter Lithocholic Acid Levels in Patients with Cystic Fibrosis with Associated Liver Disease. *J. Pediatr.* 2016 Jun 10.

Эффективность терапии УДХК у пациентов с прогрессирующей поликистозной болезнью печени

Современные подходы к терапии прогрессирующей поликистозной болезни печени (ППБП) высокоинвазивны и сопряжены со значительным риском рецидива заболевания. В связи с этим поиск эффективных и малоинвазивных терапевтических подходов, снижающих этот риск, сохраняет свою актуальность. В исследовании in vitro было показано, что терапия УДХК способна ингибировать пролиферацию поликистозных холангиоцитов человека. Аналогичные результаты были получены в ходе последующего эксперимента на животных. Целью осуществленного международного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования было определить, способна ли терапия УДХК положительно влиять на объем печени у пациентов с ППБП.

Методы. В исследовании приняли участие пациенты (n=34) с ППБП и общим объемом печени (ООП) >2500 мл. Участников рандомизировали в 2 группы – лечения и контроля. Пациенты 1-й группы в течение 24 нед принимали УДХК в дозе 15-20 мг/кг/сут; пациенты контрольной группы терапию не получали. В качестве первичной конечной точки исследования рассматривалось пропорциональное изменение ООП, а в качестве вторичных конечных точек – изменение симптоматики и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья. Был проведен также ретроспективный анализ влияния УДХК на объем кисты печени (ОКП). Из общего количества участников провести оценку первичной конечной точки удалось у 32.

Результаты. У одной половины больных (n=16) была выявлена аутосомно-доминантная поликистозная болезнь печени, у другой (n=16) – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. Пропорциональное увеличение ООП после терапии УДХК в течение 24 нед составило 4,6±7,7% (среднее повышение ООП с 6697 до 6954 мл) vs 3,1±3,8% (среднее повышение ООП с 5512 до 5724 мл) в контрольной группе (p=0,493). Анализ полученных данных по группам показал,

что терапия УДХК ингибировала рост ОКП у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек по сравнению с контрольной группой (p=0,049).

Выводы. Терапия УДХК в течение 24 нед не привела к уменьшению ООП у пациентов с ППБП. Однако у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, получавших УДХК, наблюдалось уменьшение ОКП по сравнению с участниками, не получавшими терапию. Следующие клинические испытания следует направить на изучение различий в терапевтическом эффекте УДХК у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью печени и аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек.

D'Agnolo H. M. et al. Ursodeoxycholic acid in advanced polycystic liver disease: A phase 2 multicenter randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2016 Sep; 65 (3): 601-607.

Взаимосвязь между антимитохондриальными антителами иммуноглобулина G и биохимическим ответом на терапию УДХК при первичном билиарном циррозе

Антимитохондриальные антитела (АМА) считаются индикаторами развития первичного билиарного цирроза (ПБЦ). Терапия УДХК широко применяется в лечении различных патологий печени, однако ее влияние на уровень АМА при ПБЦ недостаточно изучено. Целью данного исследования было оценить влияние УДХК на титры АМА и факторы, связанные с продуцированием последних.

Методы. В исследовании приняли участие: пациенты с ПБЦ, часть из которых в течение 24 нед получала терапию УДХК, пациенты с гепатитом В, аутоиммунным гепатитом, а также здоровые добровольцы. У испытуемых измерялись серологические уровни АМА иммуноглобулинов А, М и G, фактора активации В-лимфоцитов семейства фактора некроза опухоли (ФНО) и циркулирующих плазмобластов. У здоровых добровольцев и пациентов с ПБЦ был проведен иммуногистохимический анализ с целью выявления маркеров CD38+, IgA+, IgM+ и IgG+.

Результаты. Только у больных ПБЦ с биохимическим ответом на терапию УДХК было выявлено значительное снижение титра АМА иммуноглобулина G (p=0,005). На 24-й нед терапии УДХК аналогичная взаимосвязь наблюдалась по таким показателям, как количество циркулирующих плазмобластов (p=0,025) и серологический уровень В-лимфоцитов семейства ФНО (p=0,013). У пациентов с ПБЦ наблюдалась положительная корреляция между уровнем В-лимфоцитов семейства ФНО и АМА иммуноглобулина G, а также были выявлены клетки CD38+ и IgG+ в портальных трактах печени.

Выводы. Сниженные титры АМА иммуноглобулина G ассоциируются с биохимическим ответом на лечение УДХК. Таким образом, АМА иммуноглобулина G могут использоваться в качестве маркера для оценки ответа на лечение и положительного влияния УДХК на гуморальный иммунитет пациентов с ПБЦ.

Tang L. et al. Evidence for the association between IgG-antimitochondrial antibody and biochemical response to ursodeoxycholic acid treatment in primary biliary cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Aug 16. doi: 10.1111/jgh.13534.

Подготовил Игорь Кравченко

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ

50/100 КАПСУЛ

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ¹

ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ¹

ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗИ¹

УРСОХОЛ®. Склад: діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодезоксихолевої кислоти 250 мг; Лікарська форма. Капсули, Фармакогепатетична група. Засоби, що застосовуються при біліярній патології. Код АТС A05A A02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС A05B. **Показання:** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незалежною на присутність у ньому жовчногіглі каменів(ів). Лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Гостре запалення жовчного міхура, гостре запалення або непрохідність жовчних проток. Застосування жовчних і жовчних міхурок, що не візуалізуються рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями жовчного міхура, з порушенням скоротливості жовчного міхура, з частими жовчними коликами. Цироз печінки у стадії декомпенсації. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодезоксихолевої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодезоксихолева кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними даними вважають, що ефект урсодезоксихолевої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною замінюю ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитотропністю неіонічної урсодезоксихолевої кислоти, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та виморегулювальними процесами. **Побічні реакції:** Пастороподібні випорожнення або діарея, при лікуванні первинного біліарного цирозу – м'який абдомінальний біль з локалізацією у правому підбер'ї, кальцифікація жовчних каменів, при терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу – декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування, реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. Рестораційне посвідчення МОЗ України № UA/9018/01/01 від 13.09.2013. Інформація приведена в скороченні. Більш детально інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: ¹ Інструкція для медичного застосування препарату УРСОХОЛ®

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

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины, г. Киев

Функциональная диспепсия
 в свете Римских критериев IV



С.М. Ткач

Данными многочисленных исследований установлено, что примерно 20% всей человеческой популяции имеют хронические симптомы, связанные с нарушением гастродуоденальной функции, причем со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) каких-либо структурных изменений у большинства из этих людей нет. Согласно Римским критериям IV функциональные гастродуоденальные расстройства классифицируются по 4 категориям: функциональная диспепсия (ФД), расстройства отрыгивания, тошнотные и рвотные расстройства и руминационный синдром. В свою очередь, ФД подразделяется на постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и эпигастральный болевой синдром (ЭБС), расстройства отрыгивания – на чрезмерные супрагастральные и желудочные отрыжки, а рвотные и тошнотные расстройства – на синдром хронической тошноты и рвоты, циклический рвотный синдром и синдром чрезмерной каннабиоидной рвоты [3].

Функциональная диспепсия: определение

Согласно предыдущим Римским критериям ФД рассматривалась как заболевание, значительно влияющее на повседневную активность пациентов и характеризующееся одним или более из следующих симптомов: раннее насыщение, эпигастральная боль и/или эпигастральное жжение, которые нельзя объяснить при помощи рутинного клинического обследования [10]. Симптомное определение ФД оставалось слишком неопределенным и трудным для восприятия как пациентами, так и врачами или исследователями. Поэтому Римский комитет предложил детализировать определение ФД путем более подробной характеристики симптомов.

В Римских критериях IV рекомендуется рассматривать ФД как широкое понятие, охватывающее пациентов с ПДС, характеризующимся возникновением диспепсической симптоматики, индуцированной приемом пищи; пациентов с ЭБС, при котором эпигастральная боль или эпигастральное жжение могут возникать не только исключительно сразу после приема пищи, а и во время еды или же даже уменьшаться при приеме пищи; а также пациентов с перекрестом симптомов ПДС и ЭБС (оверлэп ЭБС и ПДС), при котором отмечаются как

диспепсические симптомы, индуцированные приемом пищи, так и эпигастральная боль и/или жжение (табл. 1).

Неисследованная и исследованная диспепсия

С этиологической точки зрения, все пациенты с диспепсическими симптомами могут быть разделены на 2 основные группы:

1. Пациенты с органическими, системными или метаболическими причинами диспепсической симптоматики, которые могут быть идентифицированы во время проведения традиционных диагностических процедур (пептические язвы, злокачественные опухоли, панкреатобилиарная патология, эндокринные расстройства, прием гастротоксичных медикаментов). При соответствующем лечении или выeliminировании симптомов диспепсии уменьшаются или полностью исчезают. Такое состояние трактуется как *вторичная диспепсия* вследствие известных причин, включая инфекцию *Helicobacter pylori* [6,10].

2. Пациенты, у которых имеющаяся симптоматика не может быть объяснена при помощи традиционных диагностических методов, рассматриваются как имеющие функциональную диспепсию,

представляющую собой своеобразный терминологический «зонтик».

Эпидемиология

Проведенные широкомасштабные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что ФД страдают от 10 до 30% всего населения земного шара [4]. Распространенность ФД в разных популяциях сильно варьирует, что связано с различной интерпретацией и выраженностью симптомов, различными диагностическими критериями, факторами окружающей среды, локальной распространенностью органических заболеваний, таких как пептические язвы или рак желудка. У пациентов с ФД сильно страдает качество жизни, что связано с эмоциональным дистрессом вследствие постоянных симптомов, расходами на приобретение лекарств и снижением трудоспособности. Во многих исследованиях идентифицировали различные факторы риска развития диспепсии (женский пол, возраст, низкий социально-экономический статус, инфицирование *H. pylori*, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), низкий образовательный уровень, стрессы и некоторые другие). Примечательно, что курение лишь частично ассоциировалось с диспепсией, в то время как прием алкоголя и кофе – нет [4, 10].

Отличие от предыдущих диагностических критериев

По сравнению с Римскими критериями III в последнюю версию внесены лишь минимальные изменения, касающиеся улучшения определения понятия ФД. Как уже было сказано, ФД по-прежнему остается терминологическим «зонтиком» для пациентов, отвечающих диагностическим критериям ПДС и/или ЭБС. Такое разделение первоначально базировалось на многофакторном анализе диспепсии в общей популяции и определении ФД, данном еще в Римских критериях II, – оно идентифицировало различные факторы возникновения симптомов, индуцированных приемом пищи, и эпигастральной боли, а позже было поддержано эпидемиологическими исследованиями с применением верхней эндоскопии [8,13]. Последующие исследования по изучению эффективности эрадикации *H. pylori*, антисекреторных средств и прокинетиков подтвердили существование ПДС и ЭБС как различных подтипов ФД.

Патофизиологические исследования, изучавшие влияние приема пищи на возникновение симптомов, показали, что не только постпрандиальное чувство переполненности и раннее насыщение, но также и эпигастральная боль / жжение и тошнота могут усиливаться после приема пищи [8,14]. Поэтому дефиниция ПДС

Таблица 1. Диагностические критерии ФД и ее субтипов [10]

Диагностические критерииа			
B1. Функциональная диспепсия	Один или более из следующих симптомов	Надоедливое чувство переполнения после еды	
		Надоедливое чувство раннего насыщения	
		Надоедливая эпигастральная боль	
		Надоедливое эпигастральное жжение	
	Отсутствие доказательства структурной патологии (в том числе при проведении верхней эндоскопии), позволяющей объяснить имеющиеся симптомы		
B1a. Постпрандиальный дистресс-синдром	Должны включать один или более из следующих симптомов, возникающих по меньшей мере 1 раз в неделю	Надоедливое чувство переполнения после еды (влияющее на повседневную активность)	
		Надоедливое чувство раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)	
	Отсутствие доказательств органических, системных или метаболических заболеваний, позволяющих объяснить симптомы при проведении традиционных диагностических тестов, включая ЭГДС		
	Поддерживающие признаки	Постпрандиальная эпигастральная боль или жжение, вздутие в эпигастрии, чрезмерные отрыжки и тошнота также могут иметь место	
		Персистирующая рвота предполагает наличие других расстройств	
		Изжога не является диспепсическим симптомом, хотя часто присутствует	
		Симптомы, уменьшающиеся после дефекации или отхождения газов, не рассматриваются как часть диспепсии	
Другие симптомы, в частности характерные для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или синдрома раздраженного кишечника (СРК), часто могут сопутствовать ПДС			
B1в. Эпигастральный болевой синдром	Должны включать один или более из следующих симптомов, возникающих по меньшей мере 1 раз в неделю	Надоедливая эпигастральная боль (влияющая на повседневную активность) и/или	
		Надоедливое эпигастральное жжение (влияющее на повседневную активность)	
	Отсутствие доказательств органических, системных или метаболических заболеваний, позволяющих объяснить симптомы при проведении традиционных диагностических тестов, включая ЭГДС		
	Поддерживающие признаки	Боль может быть индуцирована приемом пищи, уменьшаться во время еды или сохраняться на всем протяжении принятия пищи	
		Могут также отмечаться постпрандиальное вздутие в эпигастрии, отрыжки и тошнота	
		Персистирующая рвота предполагает наличие других расстройств	
		Изжога не является диспепсическим симптомом, хотя часто присутствует	
		Боль не отвечает критериям функциональной билиарной боли	
		Симптомы, уменьшающиеся после дефекации или отхождения газов, не рассматриваются как часть диспепсии	
Другие симптомы, в частности характерные для ГЭРБ или СРК, часто могут сопутствовать ПДС			
Примечание: а – критерии определяются в течение последних 3 мес при начале симптоматики не менее чем за 6 мес до установления диагноза.			

Примечание: а – критерии определяются в течение последних 3 мес при начале симптоматики не менее чем за 6 мес до установления диагноза.

была слегка модифицирована, с тем чтобы подчеркнуть, что чувство переполненности и раннее насыщение всегда возникают после еды, а другие симптомы, включающие эпигастральную боль / жжение, также могут восприниматься пациентом как индуцированные или усиливающиеся приемом пищи. Постпрандиальное вздутие в эпигастрии, отрыжки и тошнота могут отмечаться и при ПДС, и при ЭБС, выступая дополнительными признаками этих двух подтипов. В то же время персистирующая рвота для них не характерна и предполагает наличие других расстройств, нуждающихся в соответствующей диагностике [10].

Хотя симптомы, уменьшающиеся после дефекации или отхождения газов, обычно указывают на вовлеченность нижних отделов кишечника, они не рассматриваются как часть диспепсии и поэтому не включены в основные диагностические критерии ФД. То же касается и изжоги, исключенной из диспепсических симптомов и определения ФД, хотя нередко присутствующей при ГЭРБ. Типичная билиарная боль, которая характеризуется выраженной интенсивностью, эпизодичностью и непредсказуемостью, также рассматривается отдельно и может быть легко отделена от ЭБС на основании анамнеза и физикального обследования [10].

Другие небольшие изменения касаются более точного определения минимального предела частоты и выраженности каждого индивидуального симптома. В частности, для идентификации выраженность симптома должна быть достаточной, поэтому она лингвистически определена как «надоедливая», а клинически — как «достаточная для влияния на повседневную активность». Для исследовательских целей понятие «надоедливая» определена как ≥ 2 балла по 5-балльной шкале симптомов [10]. В предыдущих Римских критериях частота симптомов не детализировалась. В нынешней версии она определена как «минимально 3 раза в неделю» для ПДС и «минимально 1 раз в неделю» для ЭБС. Этот порог частоты симптомов основывается на данных, показавших, что не более 5% всей нормальной популяции отмечают более частое возникновение симптомов [3,4,8].

Патофизиология ФД

Патофизиология ФД сложная, мультифакториальная и до конца не изученная. Ключевыми факторами считают моторную и сенсорную гастродуоденальную дисфункцию, ухудшение целостности слизистой, низкоинтенсивную иммунную активацию и воспаление, а также дисрегуляцию оси «желудочно-кишечный тракт — центральная нервная система» [10].

Опорожнение желудка. Замедленное опорожнение желудка отмечается в среднем у 25–35% всех пациентов с ФД, в то время как быстрое опорожнение желудка не является характерным и наблюдается не более чем у 5% пациентов [11]. Корреляция между скоростью опорожнения желудка и возникновением симптоматики остается неопределенной. Выраженное замедление скорости опорожнения желудка, диагностируемое как гастропарез, чаще проявляется тошнотой и рвотой, а также потерей аппетита, хотя может быть и асимптоматичным.

Ухудшение желудочной аккомодации. Желудочная аккомодация контролируется ваго-вагальным рефлексом, возникающим вследствие приема пищи и опосредованным путем активации нервных окончаний в стенке желудка. Для больных ФД характерно ненормальное распределение принятой пищи с преимущественным накоплением химуса в антральном отделе и уменьшением заполнения проксимальных отделов желудка [13]. Редуцирование релаксации желудка в ответ на прием пищи отмечается примерно у 30–35% больных ФД, причем чаще возникает после

перенесенных инфекционных гастроэнтеритов [15].

Желудочная и дуоденальная гиперсенситивность к растяжению, кислоте и другим интралюминальным стимулам. Гиперсенситивность желудка и 12-перстной кишки к механическим стимулам у больных ФД отмечается часто, хотя взаимоотношения между тошнотой гиперсенситивностью и появлением симптомов остаются неясными. Больные ФД также демонстрируют гиперсенситивность к химическим стимулам, таким как интралюминальная кислота или липиды [15]. Независимо от кислотозависимых эффектов ингибиторы протонной помпы (ИПП) могут уменьшать дуоденальную эозинофилию, а H_2 -гистаминоблокаторы могут работать благодаря антигистаминным эффектам (уменьшение поступления тучных клеток и их дегрануляции у части больных ФД) [10].

Инфекция *H. pylori*. *H. pylori* рассматривается как возможный причинный фактор ФД только при успешной эрадикации инфекции, сопровождающейся разрешением всех симптомов [5]. Предполагается, что под влиянием успешной эрадикации могут нормализоваться желудочная секреция и гормональный статус, хотя нельзя исключить и такие механизмы, как предотвращение ранее недиagnostированных пептических язв или модификация кишечной микрофлоры.

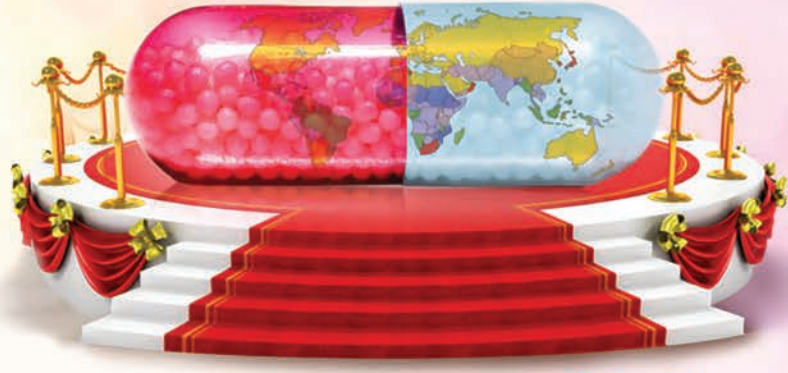
Низкоинтенсивное дуоденальное воспаление, повышение проницаемости слизистой и пищевые антигены. Слизистый барьер гастродуоденальной зоны выступает как первая линия защиты против патогенов и раздражающих субстанций, поступающих в просвет желудка [15]. У пациентов с ФД нередко встречается дуоденальная эозинофилия, причем она явно связана

с ощущением раннего насыщения [10]. В патогенезе воспаления дуоденальной слизистой и повышении ее проницаемости участвуют такие провоцирующие факторы, как инфекции, стрессы, кислота, курение и пищевая аллергия.

Воздействие факторов внешней среды. Острые инфекции могут вызывать верхние гастроинтестинальные симптомы у 10–20% инфицированных пациентов, хотя постинфекционная диспепсия протекает значительно короче и легче, чем постинфекционный СРК [13,15]. Развитие постинфекционной диспепсии обычно связано с особенностями инфекционных агентов и генетической предрасположенностью инфицированного пациента.

Продолжение на стр. 74.

Dr.Reddy's

Бренд омепразолу №1 у світі¹

ОМЕЗ® в світі допомагає 61,000,000 пацієнтів на рік²

Омез® — якість та впевненість у досягненні цільового рівня pH⁴

Висока технологічність Омезу забезпечує сталість та високу біодоступність омепразолу



Алюмінієвий блістер

✓ Сучасна Eudragit L 100-55-технологія покриття³

✓ Мікронізований омепразол відокремлений від оболонки

✓ Подвійний алюмінієвий блістер захищає Омез від руйнування світлом⁵



ОМЕПРАЗОЛ

КИШКОВОРОЗЧИННІ ПЕЛЕТИ

1. За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., серед брендів омепразолів, в уп.
 2. Опіючне споживання за даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в уп.
 3. Режим доступу: <http://pharmprice.kz/annotations/omez/>; дата звернення: 09.06.2016.
 4. Пасечников В.Д., Голузов Р.К., Пасечников Д.В. Сравнение кислотосупрессивного эффекта генериков омепразола. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 5, 2010 г.
 5. Инструкция для медицинского использования Омез 20 мг.

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.
 За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: Представництво в Україні «Др. Реддіс Лабораторіс Лімітед», Київ, Столичне шосе, 103, БЦ «Європа», 11-й поверх, офіс 11 Б. Тел.: 044-207-51-97
www.drreddys.com

* Згідно даних роздрібного аудиту Системи аналізу фармацевтичного ринку «ФармСтандарт», який є аналітичним продуктом АТ «Проксіма Рісерч», Омез®, Др. Реддіс Лабораторіс Лімітед, є брендом №1 у сегменті інгібіторів протонного насоса (A02BC класу) в аптеках України щорічно за період 2004 – 2014 рр. в упаковках в тис. доларів США.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ОМЕЗ

Склад: діюча речовина: омепразол;
 1 капсула містить омепразолу 20 мг.
 Фармакотерапевтична група.
 Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори «протонного насоса».
 Код АТС A02BC01.

Показання. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, в т.ч. пов'язана з прийомом нестероїдних протизапальних засобів; профілактика аспірації кислотного вмісту шлунка; ерадикація *Helicobacter pylori* (у складі комбінованої терапії з антибактеріальними засобами); синдром Золлінгера-Елісона; купірування диспептичних симптомів.

Протипоказання. Підвищена чутливість до омепразолу та/або інших компонентів препарату; дитячий вік до 5 років; період годування груддю; одночасне застосування з атазанавіром; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдром мальабсорбції глюкози та галактози, інші.

Побічні реакції. З боку травного тракту: часто — діарея, запор, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм, рідко — сухість у роті, стоматит, кандидоз травного тракту, відсутність апетиту, інші.

Категорія відпуску. За рецептом.

10ME-09/06/2016

Мільйони виправданих сподівань в контролі кислотності!

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины, г. Киев

Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV

Продолжение. Начало на стр. 72.

Психосоциальные факторы. Известна достаточно частая ассоциация между диспепсией и психическими расстройствами, особенно тревожностью, депрессией и невротизацией, что подтверждено данными метаанализа [13, 15]. Этому способствует психоэмоциональное перенапряжение и неспособность справляться с жизненными трудностями. Исследования с применением нейровизуализации показали, что когнитивные расстройства и эмоции могут влиять на восприятие симптомов пациентом.

Клиническое обследование и лечение

Стратегии ведения больных с неисследованной диспепсией основываются на тщательном сборе анамнеза, включая выявление «тревожных» симптомов и ятрогенных причин (например, прием НПВП), лечении сопутствующей и накладывающейся ГЭРБ, инфекции *H. pylori* (стратегия test and treat), особенно в регионах с ее высокой распространенностью, проведении верхней эндоскопии всем пациентам с «тревожными» симптомами (рис. 1) [7, 8].

Все больные ФД нуждаются во врачебном объяснении симптомов, модификации стиля жизни и диетических рекомендациях (частое дробное питание небольшими порциями, отказ от жирной пищи и т. д.). Больным необходимо избегать приема НПВП, рекомендуется исключить кофе, алкоголь и курение. Имеются доказательства небольшого, но достоверно значимого преимущества эрадикации инфекции *H. pylori* (число больных, нуждающихся в лечении, равняется 14). Как и Киотский консенсус, Римские критерии IV рекомендуют отдельно рассматривать *H. pylori*-ассоциированную диспепсию и ФД. Если у *H. pylori*-инфицированного больного с диспепсией при отсутствии структурных изменений со стороны слизистой оболочки желудка после эрадикационной терапии отмечается стойкое улучшение симптоматики (в течение 6-12 мес), то таких пациентов следует относить к категории пациентов с *H. pylori*-ассоциированной диспепсией [12]. Проведенные исследования показали, что эрадикация *H. pylori* у диспепсических больных может быть наиболее эффективной стратегией в экономическом плане по сравнению с другими, более длительными, методами лечения. До настоящего времени неясно, зависит ли клиническая эффективность от субтипа ФД. Всех пациентов, не давших первичный ответ на эрадикационную терапию или имеющих рецидив симптоматики, рекомендуется рассматривать как больных с ФД, требующих другого лечения (рис. 2) [12]. Если ставится диагноз ФД, то больные сразу должны быть разделены на пациентов с ЭБС и пациентов с ПДС (рис. 3) [2].

Препараты первой линии и резервные методы лечения ФД представлены в таблице 2 [10]. ИПП и H_2 -гистаминоблокаторы рассматриваются как эффективные средства для лечения ФД, в первую очередь ЭБС. Их эффективность превышает плацебо на 10-15%, что продемонстрировано несколькими рандомизированными клиническими исследованиями. Не исключено, что их эффективность может быть связана с недиагностированной ГЭРБ или перекрестом симптомов ФД и ГЭРБ. Как правило, ИПП при ПДС неэффективны [6, 7, 9, 16].

Прокинетики, такие как домперидон, в качестве препаратов первой линии лечения ФД рекомендуют применять при ПДС, причем желательно в тех случаях, когда замедление скорости опорожнения желудка подтверждено данными соответствующих исследований (сцинтиграфия



Рис. 1. Алгоритм ведения больных с верхними гастроинтестинальными симптомами

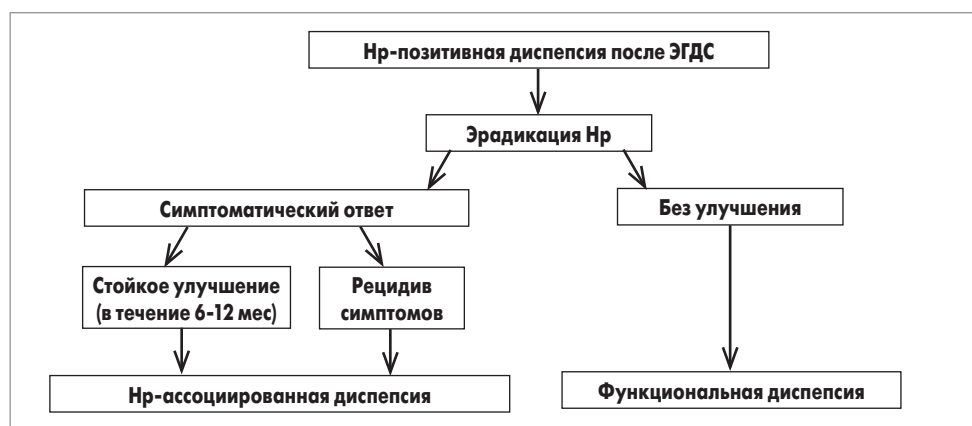


Рис. 2. Алгоритм ведения больного с *H. pylori*-позитивной диспепсией

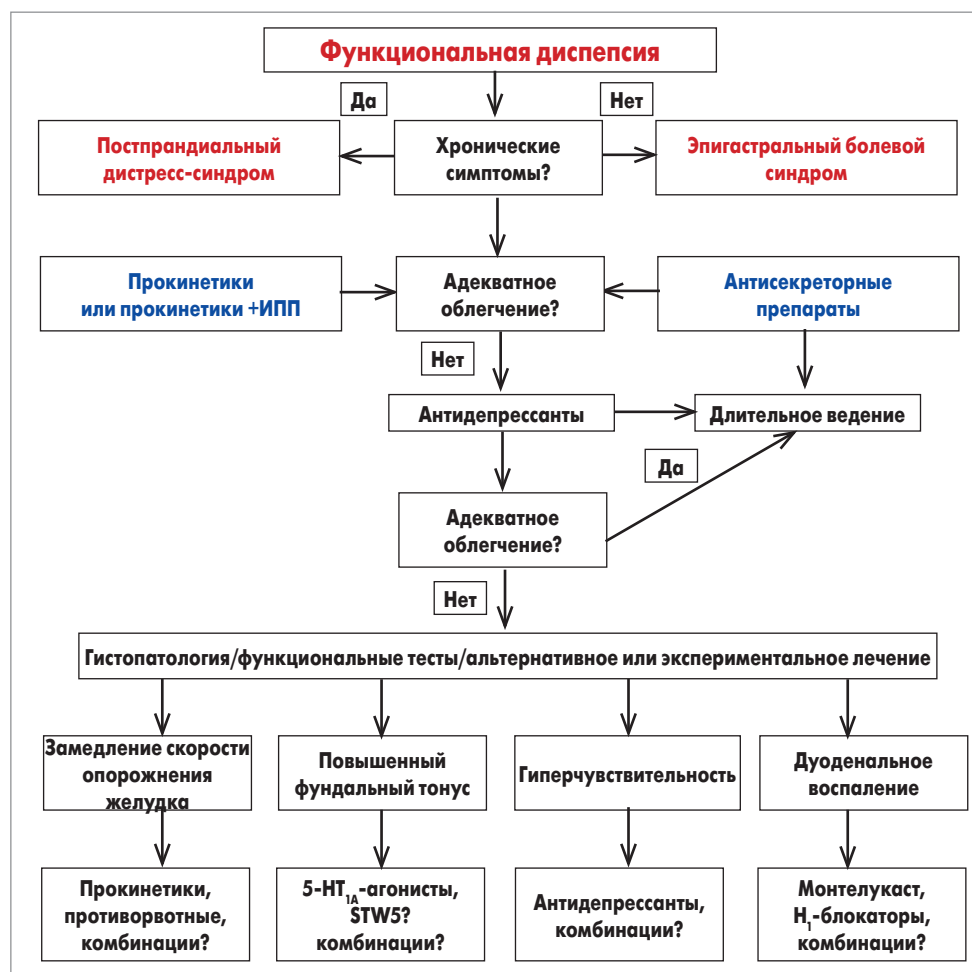


Рис. 3. Медикаментозное лечение при функциональной диспепсии

Таблица 2. Препараты 1-й линии и резервные методы лечения ФД [10]

Препараты 1-й линии:
- Прокинетики (домперидон, итоприд, пруклоприд) - ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол, эзомепразол) - Комбинация прокинетик + ИПП (Омез Д, Омез ДСР)
Методы лечения 2-3-й линии:
- Антидепрессанты - трициклические (нортриптилин, амитриптилин) - СИОЗСиН (пароксетин, циталопрам) - Другие психотропные средства (левосульпирид и др.) - Фундальные релаксанты - акотиамида - буспирон (5-НТ_{1А} агонист) - суматриптан (5-НТ_{1В/Д} агонист) - Монтелукаст и H_2-антагонисты - Фитотерапия (STW-5, риккуншито и др.) - Психотерапевтическое воздействие

или ^{13}C -октановый дыхательный тест). Прокинетики — это препараты, которые на разных уровнях и с помощью различных механизмов меняют пропульсивную активность ЖКТ и ускоряют транзит пищевого болюса по нему. Наиболее широко применяются метоклопрамид и домперидон, реже — итоприд и мосаприд, значительно реже — эритромицин, пруклоприд, антагонисты 5-НТ₂-рецепторов, антагонисты опиатных рецепторов и рецепторов холинэстеразы [5, 8, 17].

Имеющиеся данные по безопасности домперидона указывают на низкий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых реакций в сочетании с его хорошей клинической эффективностью. Согласно решению Европейского комитета по оценке фармакологического риска (PRAC) домперидон-содержащие препараты должны оставаться доступными и могут продолжать использоваться в Евросоюзе для воздействия на симптомы диспепсии, но рекомендуемая суточная доза не должна превышать 30 мг (3 раза по 10 мг или 30 мг однократно) для взрослых и подростков с массой тела ≥ 35 кг [1, 7, 17]. Именно такая дозировка содержится в составе комплексного препарата Омез ДСР (в сочетании с 20 мг омепразола), который оказывает хороший эффект у большинства больных ФД. Поскольку Омез ДСР представляет собой препарат пролонгированного действия, он применяется 1 раз в сутки, обычно утром, за 30 мин до завтрака. Длительность курсового лечения Омезом ДСР зависит от клинического ответа на препарат и обычно составляет 4 нед (при необходимости — до 8 нед).

Новым препаратом, обладающим прокинетическими свойствами и расслабляющим фундальный отдел желудка, является акотиамида. Он эффективен при ПДС, но не ЭБС (число больных, нуждающихся в лечении, равняется 6). Другие потенциальные фундальные релаксанты включают в себя буспирон (5-НТ_{1А} агонист) и суматриптан (5-НТ_{1В/Д} агонист), а также такие фитопрепараты, как STW-5 и риккуншито [10, 13].

Психотропные препараты, в первую очередь антидепрессанты, часто применяются в качестве второй линии лечения ФД. Проведенные исследования продемонстрировали значительное улучшение симптоматики при приеме низких доз трициклических антидепрессантов по сравнению с плацебо у больных с ЭБС. Эффект при ФД показал также левосульпирид, обладающий седативными и прокинетическими свойствами [2].

Учитывая то, что у части больных ФД патогенетическое значение может играть дуоденальное воспаление аллергической природы, в качестве перспективных препаратов рассматриваются антиастматический препарат монтелукаст, а также H_1 -гистаминоблокаторы [10].

Психотерапия при ФД рекомендуется как резервная «терапия спасения» и может успешно применяться у больных ФД, не дающих клинический ответ на фармакотерапию.

Список литературы находится в редакции



А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

Уникальный механизм действия новых гиполлипидемических лекарственных средств

Среди нарушений обмена веществ одно из лидирующих мест занимают нарушения обмена липидов, или дислипидемии. Термин «дислипидемии» (дислипопротеинемии) включает в себя наследственные или приобретенные состояния, характеризующиеся нарушением синтеза, катаболизма, удаления из циркуляции липидов и липопротеинов, что приводит к нарушению их содержания в крови (повышению или понижению). В сравнении с термином «дислипопротеинемия» более широким по охвату нарушений уровня липопротеинов в крови считается термин «гиперлипопротеинемия», который отражает повышенное содержание в крови одного или нескольких классов липопротеинов.

Клиническими проявлениями дислипидемии являются ксантомы — плотные узелки, содержащие холестерин, например, на кисти, подошвах ног, ладонях, коже любого участка тела, особенно спины, а также ксантелазмы — отложение холестерина под кожей в виде плоских узелков желтого цвета или узелков, не отличающихся по цвету от других участков кожи. При дислипидемии наблюдаются атеросклеротические поражения органов. Атеросклероз — хроническое заболевание, характеризующееся поражением артерий эластического и мышечного типа в виде очаговых отложений липидов и белков в интима сосудов и реактивной клеточной реакции их стенки, что ведет к сужению просвета сосудов и нарушению физиологических функций пораженных артерий и, как следствие, к расстройствам системы кровообращения.

Сегодня в лечении дислипидемии используется 5 основных классов лекарственных средств (ЛС), применяемых с учетом механизма их действия, эффективности и возможности появления нежелательных эффектов: статины; никотиновая кислота и ее производные; фибраты; секвестранты желчных кислот; антиоксиданты (1).

Среди этих ЛС особого внимания заслуживают статины, появление которых стало возможным благодаря открытию японского ученого Akira Endo, выделившего в 1971 г. из грибов рода *Penicillium* компонент под названием «компактин», ставший родоначальником статинов. Это соединение обладало способностью снижать уровень холестерина. С тех пор прошло достаточное количество времени, прежде чем на фармацевтическом рынке в 1987 г. появился первый коммерческий статин под названием «ловастатин» (Мевакор), выделенный из гриба рода *Aspergillus*. Механизм действия статинов реализуется через ингибирование фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), что приводит к уменьшению уровня внутриклеточного холестерина с последующей активацией транскрипции гена рецепторов липопротеинов низкой плотности (р-ЛПНП) и, соответственно, снижению содержания ЛПНП в крови. Статины являются общепризнанным золотым стандартом в лечении гиперлипидемии. За 30 лет их применения они доказали свою эффективность и стали доминирующей группой препаратов, используемых при дислипидемиях.

Однако у каждого пятого человека, принимающего статины, по разным причинам не удается достичь целевых показателей липидов. Некоторые пациенты не переносят статины из-за развития побочных реакций (миалгия, миопатия, миозит, рабдомиолиз, увеличение риска повышения уровня глюкозы в крови и развитие сахарного диабета 2 типа, поражение печени). Кроме того, у значительного количества пациентов с высокой гиперхолестеринемией, в первую очередь семейной гиперхолестеринемией (СГ), даже высоких доз статинов и вспомогательной терапии недостаточно для достижения целевых уровней липидов (2,3). Гиперхолестеринемия — это повышение уровня общего холестерина в 2-2,5 раза по сравнению с нормой за счет ЛПНП. СГ — наиболее распространенное (и очень опасное) наследственное заболевание в мире, без своевременного лечения которого больным угрожают раннее и агрессивное развитие атеросклероза, стеноза аорты, ранние инфаркты, инсульты и наступление внезапной смерти. Как сказал J. Kastelein (4), без лечения у больных с СГ прогноз такой же плохой, как и у больных СПИД(ом). Гетерозиготная форма СГ в общей популяции в большинстве стран встречается довольно часто (от 1:200 до 1:500), в то время как гомозиготная форма проявляется намного реже (1:1 000 000 человек). Считается, что во всем мире больных СГ может быть от 20 до 34 млн, но выявлено заболевание не более чем у 10% из них, а адекватное лечение получают только 5%.

Учитывая важность проведения гиполлипидемической терапии для больных с нарушениями липидного обмена, были разработаны ЛС с новыми, уникальными, механизмами действия. Эти ЛС отличаются от известных классов гиполлипидемических средств, таких как статины, секвестранты желчных кислот, ингибиторы абсорбции холестерина.

Ингибитор микросомального триглицерид-переносящего белка

Аполипопротеин В (апоВ) играет ключевую роль в метаболизме липопротеинов. Ген апоВ человека находится

на хромосоме 2 и продуцирует с помощью уникального процесса редактирования матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) 2 физиологические изоформы циркулирующих липопротеинов — апоВ-48, имеющий м. м. 241 кДа и апоВ-100 с м. м. 512 кДа (5). Цифровые обозначения при букве «В» являются условными. Так, максимальная молекулярная масса апоВ принята за 100, а апоВ-48 имеет молекулярную массу, составляющую 48% от максимальной. Сейчас известно до 10 различных т. н. укороченных форм апопротеина В.

АпоВ-48 (укороченная форма апоВ-100) продуцируется в кишечнике и играет важную роль при образовании, секретиции хиломикрон. Синтез АпоВ-100 происходит в печени. Этот белок является фундаментальным структурным компонентом липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и продуктов их метаболизма — липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) и ЛПНП, а также лигандом для р-ЛПНП. Повышение в плазме концентрации апоВ свидетельствует об увеличении количества циркулирующих атерогенных липопротеинов.

Микросомальный триглицерид-переносящий белок — МТТР (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) имеет важное значение для сборки и секретиции апоВ-содержащих липопротеинов. МТТР впервые был описан в 1984 г. J. Wetterau и D. Zilversmit, выделившими данный белок из микросом печени быка (6). Он состоит из двух субъединиц (М и PDI). В состав М-субъединицы входит 894 аминокислоты (97 кДа). Эта субъединица экспрессируется прежде всего в гепатоцитах и энтероцитах.

Вторая субъединица — широко экспрессируемый многофункциональный белок дисульфид изомеразы — PDI (Protein Disulfide Isomerase) (55кДа) (7). Изомеразная активность PDI не является необходимым условием для функционирования МТТР. Хотя субъединица PDI и не обладает активностью для переноса липидов, тем не менее она является важным звеном для поддержания активности всего комплекса в целом. Без PDI микросомальный триглицерид-переносящий белок образует нерастворимые агрегаты (8).

МТТР локализован вместе с PDI и апоВ в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) и аппарате Гольджи (АГ), стабилизируя образовавшийся полипептид апоВ и способствуя переносу нейтрального липида из мембраны ЭР в апоВ по принципу челночного механизма. Связывание МТТР с апоВ и перенос липида — независимые процессы. Активность МТР необходима для секретиции апоВ-48 и апоВ-100.

МТТР в качестве терапевтической мишени

Исследования, которые проводились в 90-х годах прошлого века, установили, что ингибирование МТТР с использованием фармакологических препаратов приводит к снижению апоВ-содержащих липопротеинов, что дает возможность использовать данный процесс в лечении гиперлипидемии. Впервые в 1998 г. J. Wetterau и соавт. (9) описали небольшую молекулу ингибитора МТТР, она эффективно ингибировала секрецию апоВ-содержащих липопротеинов у грызунов и нормализовала гиперхолестеринемию у гиперлипидемических кроликов. Для этого использовали несколько синтетических ингибиторов МТТР (BMS-201038, CP-346086 и BAY-13-9953), эффективность которых была дозозависимой. Вместе с тем было отмечено, что у лабораторных животных, получавших данные соединения, наблюдалось обратимое накопление жира в печени и энтероцитах. Результаты экспериментов на животных позволяли прогнозировать развитие таких же побочных эффектов, которые могли возникнуть при клинических испытаниях ингибиторов МТТР на человеке. В связи с этим программа исследований была досрочно прекращена из-за развития таких нежелательных явлений, как нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и стеатоз печени (10). Однако спустя несколько лет работа по изучению ингибитора МТТР возобновилась, в результате чего появилось новое ЛС под названием «ломитапид».

Лекарственное средство ломитапид

Биотехнологическая компания Aegerion Pharmaceuticals, Inc. (США) сообщила об одобрении в декабре 2012 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) препарата ломитапид (Lomitapide,

Juxtapid). Показанием к применению данного ЛС является гомозиготная СГ — редкое наследственное заболевание, которое сопровождается очень ранним развитием атеросклероза.

Ломитапид — мощный селективный ингибитор МТТР, внутриклеточного липид-переносящего белка, который обнаруживается в просвете эндоплазматического ретикулума и отвечает за связывание и транспортировку отдельных молекул липидов между мембранами. МТТР играет ключевую роль в сборке апоВ-содержащих липопротеинов в печени и кишечнике. Ингибирование МТР приводит к уменьшению синтеза ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и, как результат, — снижению уровня ЛПНП в крови (рис. 1).

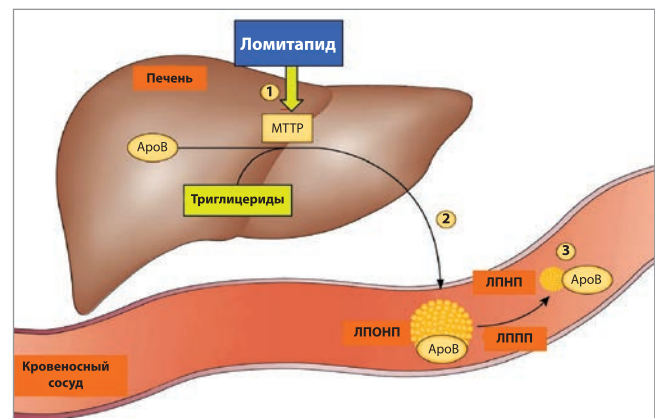


Рис. 1. Механизм действия ломитапида:
1 — ломитапид ингибирует активность МТТР; 2 — уменьшается секреция ЛПОНП из гепатоцитов; 3 — снижается уровень ЛПНП в крови

В одном из проводившихся ранее международных клинических исследований было показано, что пациенты с гомозиготной СГ, получавшие ингибитор МТТР, имели значительное снижение липидных показателей по сравнению с исходным уровнем: общий холестерин — ↓58,4%; ЛПНП — ↓50,9%; ЛПОНП — ↓78,7%; триглицериды — ↓65,4%.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день. После 2 нед доза, с учетом приемлемой безопасности и переносимости, может быть увеличена до 10, а затем до 20 и 40 мг. Максимальная рекомендуемая доза — 60 мг.

Антисмысловые олигонуклеотиды

Антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) представляют собой синтетические одноцепочечные молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) длиной от 8 до 50 нуклеотидов, которые целиком или частично связываются с рибонуклеиновой кислотой (РНК) и препятствуют дальнейшей трансляции мРНК в белок (11). Подавление биосинтеза белка под действием АСО происходит вследствие того, что мРНК-мишень в составе гибридного ДНК/РНК комплекса с АСО расщепляется внутриклеточной РНКазой H (12) (рис. 2).

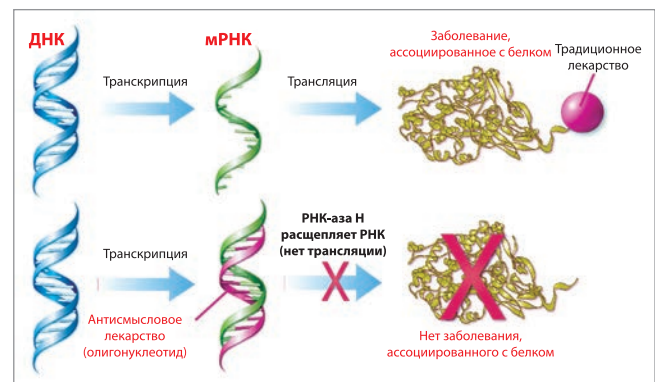


Рис. 2. Механизм действия антисмысловых олигонуклеотидов

Впервые возможность избирательного подавления продукции определенного белка под действием АСО была продемонстрирована еще в 1978 г. в работе P. Zamecnik и M. Stephenson (13). Авторы показали, что 13-звенный олигонуклеотид, комплементарный 3'-концевой последовательности РНК вируса саркомы Рауса, ингибирует репликацию вируса in vitro. Эта работа послужила толчком к изучению потенциала АСО в качестве ЛС для лечения вирусных заболеваний, воспалительных процессов, болезней крови, нарушений сердечно-сосудистой системы (14-18).

Ввиду того что природные олигонуклеотиды in vivo подвергаются быстрой деградации под действием нуклеаз, для повышения их стабильности в структуру АСО вносят различные химические модификации (19). Внесение модификаций в структуру олигонуклеотида не только

Продолжение на стр. 76.



Уникальный механизм действия новых гиполипидемических лекарственных средств

Продолжение. Начало на стр. 75.

повышает устойчивость АСО к нуклеазам, но и увеличивает эффективность их биологического действия, улучшает гидризионные свойства и облегчает их захват клетками.

В первом поколении устойчивость к нуклеазам обеспечивалась модификацией фосфодиэфирной связи — замещение кислорода серой (фосфотиоаты), что позволяло повысить устойчивость препаратов к эндонуклеазам, не ухудшая при этом субстратные свойства комплекса относительно нуклеазы Н, однако затруднялось связывание АСО с целевой мРНК. Такие препараты АСО плохо проникали в клетку и имели ограниченный спектр распределения в органах и тканях. Препараты второго поколения были модифицированы по 2'-положению рибозы путем введения 2'-О-метильной, 2'-О-метоксиэтильной группы. Такая модификация позволяла повысить устойчивость к эндонуклеазам и снизить токсичность препарата, но ухудшала субстратные свойства дуплекса с целевой мРНК относительно РНКазы Н. Комбинация двух модификаций позволила получить АСО, обладающие хорошей специфичностью, селективностью и аффинностью к целевой молекуле (20). Химерные АСО, использующие одновременно фосфотиоатные и 2'-О-метоксиэтил или 2'-О-метил-модификации, легли в основу ЛС под названием «мипомерсен».

Лекарственное средство мипомерсен

Мипомерсен (Mipomersen Sodium, Kynamro) производства компании Genzyme Corporation, Isis Pharmaceuticals (США) одобрен FDA в январе 2013 г. Представляет собой синтетический 20-мерный 2'-О-(2-метокси)этил-модифицированный олигонуклеотид, второе поколение одноцепочечного АСО с конкретным комплементарным связыванием кодирующей области мРНК [нуклеотида 3249-3269] В-100 человека. Этот ингибитор имеет 20 нуклеотидов с кодирующей последовательностью 5'-GCCTCAGTCTGCTTCGACC-3' и является химически стабилизированным через фосфотиоат (21).

В нуклеотидную область мипомерсена включены сахара 2'-дезоксирибозы: 2'-О-метил (2'ОМе) и 2'-О-метоксиметил (2'МОЕ) модифицированной рибозы в 3' и 5' концевых участках. В этом заключается отличие второго поколения АСО от первого, которое легко разрушается эндонуклеазой и экзонуклеазой и оказывает токсическое воздействие на рост и пролиферацию клеток здоровой ткани. Второе поколение АСО мипомерсена значительно эффективнее по сравнению с первым, поскольку обладает большей активностью, имеет повышенную устойчивость к деградации под действием ферментов нуклеаз, более длительный период полураспада и вызывает меньше побочных реакций (27-30).

Антисмысловые олигонуклеотиды предназначены для специфического связывания с мРНК апоВ-100 и предотвращения трансляции мРНК для формирования функционального апо-В100 (22-24). Эндогенные РНКазы ферментов, такие как РНКазы Н или Argonaute 2, распознают двойную мРНК апоВ-100 и мипомерсена, разрушая тем самым цепь мРНК, в результате чего функциональный белок апоВ-100 не образуется (25,26). К тому же, разрушаясь под действием ферментов, апоВ-100 не экспрессирует из-за неправильного сплайсинга пре-мРНК для зрелой и функциональной мРНК.

Механизм действия мипомерсена (рис. 3) (31):

А — мипомерсен (одноцепочечный антисмысловой олигонуклеотид);

В — образуется антисмысловая двойная мРНК. После того как мипомерсен достигает гепатоцита, он проникает через мембрану клетки в ядро (механизм не ясен) и связывается с мРНК апоВ с высокой степенью точности;

С — РНКазы Н (неспецифическая эндонуклеаза, которая гидролизует фосфодиэфирные связи РНК при гибридизации с ДНК) расщепляет мРНК. После гибридизации с мРНК-мишенью мипомерсен-мРНК распознается и расщепляется эндогенной РНКазой Н, ферментом, участвующим в репликации/восстановлении ДНК;

Д — результатом расщепления апоВ мРНК является снижение синтеза апоВ и уменьшение ЛПНП в сыворотке.

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов, принимающих мипомерсен, среднее снижение липидных параметров (в %) от исходного уровня

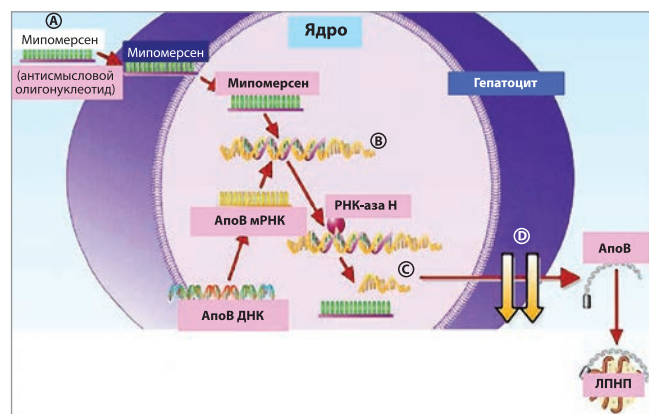


Рис. 3. Механизм действия мипомерсена

оставалось неизменным через 104 нед: ЛПНП — ↓27-28%; апоВ — ↓28-31%; липопротеин — ↓17-21%; ЛПВП — ↑3-10%; триглицериды — ↓3-14%.

Мипомерсен в дозе 200 мг вводится подкожно 1 раз в неделю.

Моноклональные антитела, блокирующие фермент пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9

В середине 80-х годов XX в. американские ученые J. Goldstein и M. Brown получили Нобелевскую премию по медицине и физиологии за открытие рецепторов ЛПНП и установление причин развития СГ. Результаты их исследований убедительно продемонстрировали, что ЛПНП удаляются из кровотока через рецептор-опосредованный путь и что экспрессия новых р-ЛПНП регулируется внутриклеточным содержанием холестерина по механизму отрицательной обратной связи (32). Однако механизмы разрушения уже существующих р-ЛПНП долгое время оставались непонятными. Только в 2003 г. был обнаружен ответственный за этот процесс фермент — пропротеин конвертаза, относящаяся к семейству сериновых протеаз и получившая название «пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9» (PCSK9 — от Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9). PCSK9 — фермент-гидролаза, продукт гена человека PCSK9. Относится к семейству пропротеиновых конвертаз, которые активируют ферменты, отщепляя от них пептид, ингибирующий их каталитическую активность. PCSK9 играет важную роль в гомеостазе холестерина и является потенциальной мишенью для агентов, снижающих уровень холестерина ЛПНП в крови. Показано, что синтезированная в печени PCSK9 секретируется в кровоток и образует комплекс с р-ЛПНП на поверхности гепатоцита. Не проявляя протеолитической активности, PCSK9 способствует разрушению рецептора после интернализации образовавшегося комплекса в клетку (33,34).

Механизм регуляции PCSK9 экспрессии рецепторов ЛПНП на гепатоцитах

Печень является основным органом, отвечающим за клиренс и катаболизм сывороточных ЛПНП. Гепатоциты регулируют уровень ЛПНП, экспрессируя р-ЛПНП, которые связывают ЛПНП и удаляют их из плазмы. Комплекс ЛПНП/р-ЛПНП интернализуется в гепатоцит в составе клатриновых пузырьков, которые затем сливаются с эндосомами. Кислая среда внутри эндосом способствует диссоциации комплекса ЛПНП/р-ЛПНП. После диссоциации свободные р-ЛПНП повторно возвращаются на поверхность гепатоцита, где они связывают и выводят из кровотока новые частицы ЛПНП. Было показано, что на поверхности гепатоцита происходит кальций-зависимое взаимодействие между каталитическим доменом PCSK9 и повтором А EGFP домена рецептора ЛПНП. После того как ЛПНП связывается с таким рецептором, весь комплекс — ЛПНП/р-ЛПНП/PCSK9 перемещается в клетку в составе клатринового пузырька. В дальнейшем кислая среда эндосомы способствует, с одной стороны, отделению ЛПНП от комплекса, а с другой — повышению аффинности взаимодействия PCSK9 с р-ЛПНП за счет формирования дополнительных ионных связей между про-доменом PCSK9 и р-ЛПНП. В результате PCSK9, не проявляя протеолитической активности, удерживает, как распорка, р-ЛПНП в открытом положении, не давая ему принять закрытую конформацию, необходимую для повторного возвращения на поверхность клетки. Это ведет к тому, что количество экспрессированных на гепатоците рецепторов снижается, соответственно — уменьшается клиренс ЛПНП из сыворотки (35).

Существует несколько способов влияния на функцию PCSK9 (обозначены буквами в красных восьмиугольниках) (рис. 4):

А — маленькие интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (siRNAs) могут блокировать транскрипцию PCSK9 мессенджера рибонуклеиновой кислоты;

В — маленькие молекулярные ингибиторы могут нарушить процессинг PCSK9, что приведет к снижению образования функциональных PCSK9;

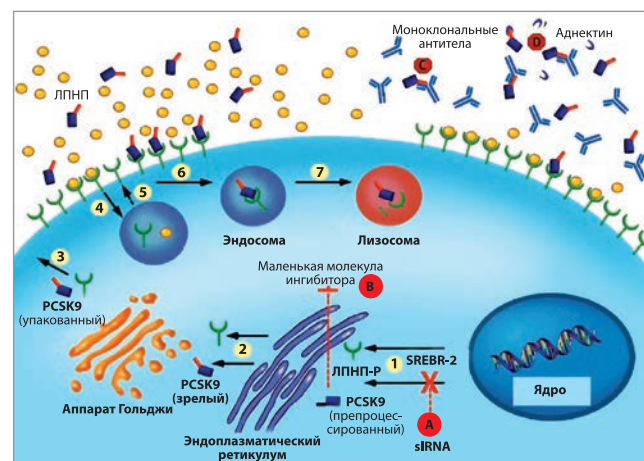


Рис. 4. Функция PCSK9 и потенциальные целевые агенты для терапии

С, D — моноклональные антитела и аднектин ингибируют функцию PCSK9.

1 — SREBP-2 (стерол-связывающий регулирующий элемент-2) регулирует в гепатоцитах транскрипцию нескольких липидов и белков, в том числе рецепторов ЛПНП и PCSK9;

2 — PCSK9 превращается в эндоплазматическом ретикулуме в зрелую форму;

3 — упаковывается в аппарате Гольджи (как это делает рецептор ЛПНП) и затем секретируется;

4 — р-ЛПНП связывает циркулирующие ЛПНП;

5 — комплекс перемещается в эндосомы, где ЛПНП могут использоваться для других целей.

р-ЛПНП рециркулирует на клеточной поверхности до 150 раз, удаляя ЛПНП из циркуляции;

6 — PCSK9 регулирует количество р-ЛПНП путем их связывания и интернализации;

7 — разрушение происходит в лизосомах, что не позволяет рецепторам ЛПНП рециркулировать.

Указанные исследования дали понимание того, что снижение активности PCSK9 может стать терапевтической мишенью в лечении пациентов с гиперхолестеринемией, а это позволило бы изолированно снижать уровень ЛПНП. Блокада этого фермента приводит к экспрессии большего количества рецепторов ЛПНП на поверхности печени. В результате захват ЛПНП печенью увеличивается, их содержание в крови уменьшается. Блокирование PCSK9 является инновационным механизмом снижения ЛПНП. Из всех потенциальных ингибиторов PCSK9 для практического использования были выбраны моноклональные антитела человека (ЛС алирокумаб).

Лекарственное средство алирокумаб

Алирокумаб (Alirocumab, Praluent), совместная разработка фармацевтической компании Sanofi (Франция) и биофармацевтической компании Regeneron Pharmaceuticals (США), одобрен FDA в октябре 2015 г. Препарат представляет собой моноклональные антитела человека (изотип IgG1), которые связываются с PCSK9 с высокой аффинностью и специфичностью и производятся с использованием технологии рекомбинантной ДНК в суспензионной культуре клеток яичников китайского хомячка. Алирокумаб состоит из двух дисульфид-связанных тяжелых цепей, каждая из которых ковалентно связана с легкими каппа-цепями. Единственный N-связанный сайт гликозилирования локализован в каждой тяжелой цепи на СН2 домене Fc константной области молекулы. Варибельные домены тяжелой и легкой цепей в совокупности образуют сайт связывания PCSK9. Приблизительная молекулярная масса алирокумаба составляет 146 кДа.

Механизм действия алирокумаба показан на рисунке 5.

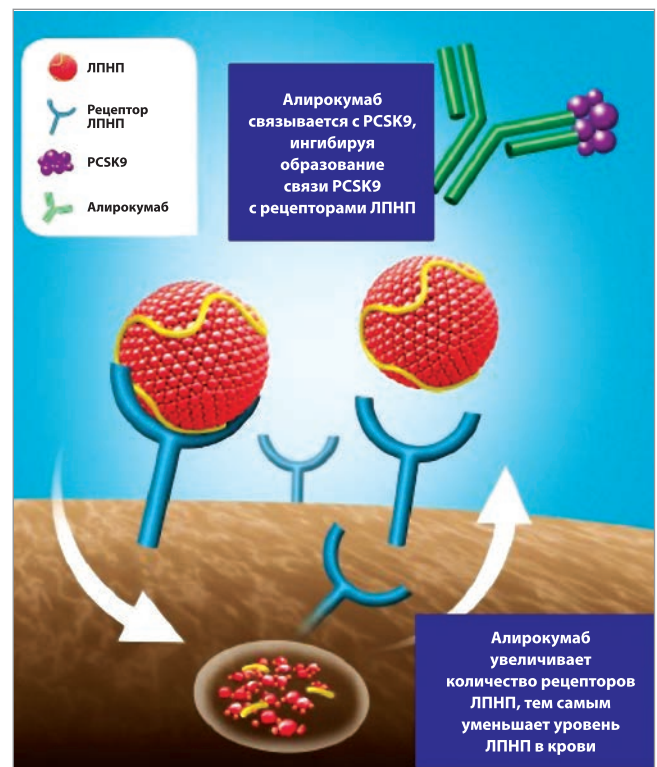


Рис. 5. Механизм действия алирокумаба

Рекомендуемая начальная доза алирокумаба составляет 75 мг. Вводят подкожно 1 раз в 2 нед. Если ответ ЛПНП является неадекватным, доза может быть увеличена до 150 мг.

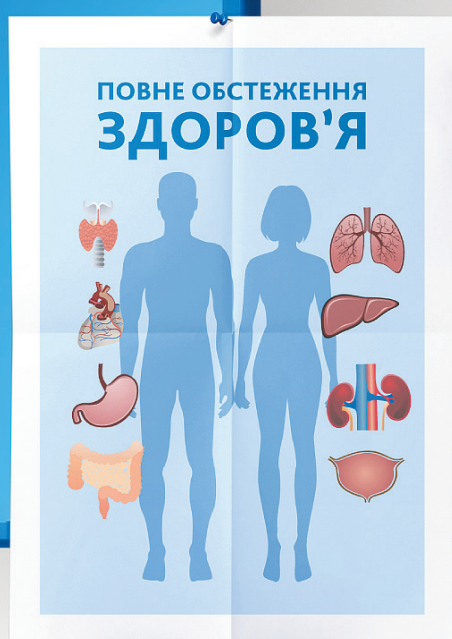
Появление на мировом фармацевтическом рынке новых гиполипидемических препаратов с уникальным механизмом действия, удобным режимом дозирования и высокой эффективностью предоставляет врачам-клиницистам более широкие возможности в выборе средств терапии пациентов с дислипидемией.

Список литературы находится в редакции.



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



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

АКТОВЕГІН



Потужний універсальний антигіпоксанти

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

- Для лікування судинних і метаболічних захворювань головного мозку*
- Для патогенетичної терапії діабетичної полінейропатії*
- Для лікування патології судин нижніх кінцівок*



Переможець щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» 2006, 2010, 2011, 2012, 2014, 2015 років

АСТО-РРА-102015-141

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Актовегін. Діюча речовина. Депротейнізований гемодериват із крові телят. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТС A16AX10. **Показання.** Захворювання головного мозку судинного та метаболічного генезу (у тому числі деменція). Порушення периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнення (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Діабетична полінейропатія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату. **Фармакологічні властивості.** На молекулярному рівні Актовегін спричиняє прискорення процесів утилізації кисню (підвищує стійкість до гіпоксії) і глюкози, тим самим сприяє підвищенню енергетичного метаболізму. У пацієнтів з цукровим діабетом і діабетичною полінейропатією об'єктивно зменшуються розлади чутливості, покращується психічне самопочуття. **Побічні реакції.** Препарат зазвичай переноситься добре. У поодиноких випадках можуть виникати анафілактичні (алергічні) реакції, анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01. **Виробник:** ТОВ «Кусум Фарм», Україна (упаковка з форми in bulk фірми-виробника «Такеда Австрія ГмбХ», Австрія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. * Інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua