



Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я[®] України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

№ 20 (393) жовтень 2016 р.

33 000 примірників*

Доктор медицинских наук, профессор
Сергей Безшапочный



Современные методы консервативного лечения в оториноларингологии

Читайте на сторінці **37**

Доктор медицинских наук, профессор
Ирина Князькова



Стресс: фокус на дефицит магния

Читайте на сторінці **3**

Кандидат медицинских наук
Ольга Ефименко



Климактерический синдром в практике семейного врача

Читайте на сторінці **57**

Роваміцин[®]

Спіраміцин

Коли безпека важлива



- Широкий спектр антимікробної дії, включаючи типові та атипові збудники¹
- Найменший рівень лікарської взаємодії серед макролідів²
- Відсутність прокінетичної активності³

Склад. 1 таблетка містить спіраміцину 1 500 000 МО або 3 000 000 МО. **Показання.** Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до спіраміцину: Підтверджений тонзиллофарингіт, спричинений бета-гемолітичними стрептококами групи А (як альтернатива лікуванню бета-лактамами антибіотиками, особливо якщо вони не можуть бути застосовані); гострий синусит (зважаючи на мікробіологічні характеристики інфекції, застосування макролідів показано, коли лікування бета-лактамами антибіотиками є неможливим); суперінфекція при гострому бронхіті; загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія у пацієнтів, які не мають факторів ризику, тяжких клінічних симптомів, клінічних факторів, які свідчать про пневмококову етіологію захворювання. У разі підозри на атипову пневмонію застосування макролідів є доцільним незалежно від тяжкості захворювання та анамнезу. Інфекції шкіри з доброякісним перебігом: імпетиго, імпетиголізація, ектима, інфекційний дермо-гіподерміт (особливо бешиха), еритезма; інфекції ротової порожнини; негонококові генітальні інфекції; хіміопрофілактика рецидивів гострої ревматичної гарячки у хворих, у яких алергія на бета-лактамі антибіотики; токсоплазмоз у вагітних жінок; профілактика менінгококового менінгіту в осіб, яким протипоказане застосування рифампіцину. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки, що містять 3 000 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям. Таблетки, що містять 1 500 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям віком до 6 років через ризик розвитку ядухи. Таблетки Роваміцин[®], вкриті оболонкою, дрібнити та ділити не можна! Пацієнтам з нормальною функцією нирок таблетки препарату Роваміцин[®] рекомендовано приймати у таких дозах: дорослим по 6 000 000-9 000 000 МО (2-6 таблеток на добу за 2-3 прийоми); дітям віком від 6 років – 1 500 000-3 000 000 МО на кожні 10 кг маси тіла на добу за 2-3 прийоми. Пацієнтам з нирковою недостатністю немає необхідності коригувати дозування. **Побічні реакції.** Шлунково-кишковий тракт: диспепсія, зокрема біль у шлунку, нудота, блювання, діарея. Реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янка, свербіж, почервоніння шкіри; Серцеві порушення. Подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія, двонаправлена (поліморфна) шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), які можуть призвести до зупинки серця. Вагітність. У разі необхідності спіраміцин можна призначати у період вагітності. Дотепер не було виявлено ніяких тератогенних чи фетотоксичних ефектів при широкому застосуванні препарату вагітним жінкам. **Упаковка.** Роваміцин[®] по 1 500 000 МО: № 16 (8x2): по 8 таблеток у блистері, по 2 блистери в картонній коробці. Роваміцин[®] по 3 000 000 МО: №10 (5x2): по 5 таблеток у блистері, по 2 блистери в картонній коробці або №10 (10x1): по 10 таблеток у блистері, по 1 блистеру в картонній коробці.



SAUA.SPI.16.01.0002

¹ Справочник по антимикробной терапии: справочник врача/ Под ред. Р.С.Козлова. — 3-е изд., перераб. и дополн. — К.: ООО «Доктор-Медиа», 2012. — 460 с. — (Серия «Библиотека «Здоров'я України»)

² Арсфьева М.О. Макролиды в лечении негоспитальной пневмонии у беременных // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2010.— № 7/3. — С. 12–16.

³ Жаркова Л.П. Возможности применения спирамицина в лечении респираторных инфекций в педиатрической практике // Фарматека. — 2012.— № 2/12.— С. 74–79.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Роваміцин[®] Р.П. МОЗ України № UA/6053/01/01, № UA/6053/01/02. Наказ № 6 від 11.01.2016

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилианська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

SANOFI



МАГНЕ-В₆[®]

Коли нам двом потрібен магній



Препарат МАГНЕ-В₆[®]
допомагає
нормалізувати
вміст магнію
в організмі¹

Спосіб застосування та дози¹.

Дорослі: 6–8 таблеток на добу за 2–3 прийоми під час їди.

Максимальна добова доза — 8 таблеток на добу.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В₆[®], таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ № 914 від 29.12.2015. Р.П. UA/5476/02/01 (для реалізації лікарських засобів ввезених на митну територію України до спливу терміну придатності). Наказ МОЗ України № 787 від 28.07.2016. Р.П. UA/5476/02/01.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua
SAUA.MGP.16.03.0151

Mg

SANOFI

И.И. Князькова, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии
Харьковского национального медицинского университета

Стресс: фокус на дефицит магния

В 1920-е годы в лаборатории американского физиолога Уолтера Кеннона проводились исследования по изучению роли симпатико-адреналовой системы в процессах адаптации организма. Было продемонстрировано, что возбуждение симпатического отдела автономной нервной системы и резкое повышение содержания адреналина в крови мобилизуют энергетические ресурсы и другие защитные силы организма [1].

Впоследствии в 1936 г. канадский ученый Ганс Селье доказал, что при стрессе наряду с элементами адаптации к сильным раздражителям присутствуют факторы напряжения и повреждения. Экспериментально установлено, что независимо от вида стрессорного агента (подкожное введение крысам формалина, шум, иммобилизация) в организме животных обнаруживались следующие однотипные изменения: увеличение коры надпочечников; инволюция тимуса и лимфоузлов с лимфопенией; появление кровоизлияний и даже язв в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время эти характерные проявления стресса известны как триада Селье. Именно универсальность сопровождающих стресс изменений позволила Г. Селье высказать гипотезу об общем адаптационном синдроме и впервые применить в медицинской литературе термин «стресс» (англ. stress – давление, напряжение, нажим), заимствованный из области физики и обозначающий любое напряжение, давление или силу, прикладываемую к системе [2]. По определению Г. Селье, стресс – это реакция напряжения, возникающая как неспецифический ответ организма на действие чрезвычайных и неблагоприятных факторов среды (стрессоров) [2]. В ответ на воздействие на организм раздражителей (инфекция, химические вещества, вызывающие интоксикацию, травма, высокая и низкая температура, облучение рентгеновскими лучами, психоэмоциональное перенапряжение и др.) прослеживаются как специфические реакции, так и стандартная неспецифическая реакция. Последнюю Г. Селье обозначил как адаптивную реакцию целостного организма, направленную на поддержание постоянства состава внутренней среды, предложив название «общий, или генерализованный, адаптационный синдром».

Общий адаптационный синдром – это сочетание стереотипных реакций, возникающих в организме в ответ на действие чрезвычайных раздражителей (стрессоров) и обеспечивающих ему устойчивость по отношению не только к стрессорному агенту, но и к другим болезнетворным факторам. Эта

неспецифическая адаптация представляет собой эволюционную меру, направленную на повышение жизнеспособности организма в экстремальных условиях. Согласно Г. Селье, общий адаптационный синдром включает 3 стадии (табл. 1).

Основные пути реализации ответа организма на воздействие стрессора представлены на рисунке 1. Активация нейрогормональных систем при стрессе инициирует гипервентиляцию, повышение артериального давления, потливость, увеличение частоты сердечных сокращений и притока крови к скелетной мускулатуре, а также нарушение функции кишечника (защитная реакция «борись или беги»), которые обеспечивают важную задачу выживания организма в потенциально опасных условиях. Более того, миндалевидное тело активирует нейроны гипоталамуса и коры головного мозга при воздействии стрессового стимула, адаптируя поведенческие реакции во время стрессовых ситуаций [5].

В дальнейшем для обозначения способности организма приспосабливаться к стрессу P. Sterling и J. Eyer предложили термин «аллостаз» (дословно «достижение стабильности через изменение») – активный процесс, которым организм отвечает на текущие события и поддерживает стабильность и обмен веществ [6]. По сравнению с параметрами гомеостаза (кислородная емкость крови, pH крови и температура тела), значения которых должны поддерживаться в пределах узкого диапазона, медиаторы аллостаза (гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, катехоламины и цитокины) могут изменяться в течение дня и характеризуются сезонными колебаниями [7].

Следует отметить, что чрезмерная по интенсивности и длительности стресс-реакция может стать патогенетической основой различных заболеваний. Так, к последствиям стресса относят психосоматическую патологию – невротические расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения мозгового кровообращения, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, отдельные злокачественные новообразования и др. (рис. 2) [8]. Именно поэтому предупреждение неблагоприятных



И.И. Князькова

последствий стресса является одной из важнейших задач современной медицины. Кроме того, выявление новых возможностей в области контроля стресса позволит улучшить качество жизни в быстро меняющемся современном мире.

Предположение о том, что добавки магния способны модифицировать ответную реакцию при хроническом стрессе, высказал H. Classen в 1981 г. [9]. В пользу данной гипотезы свидетельствует тот факт, что магний широко представлен в организме и играет важнейшую роль в физиологии человека. Среди катионов, присутствующих в организме человека, магний по показателям концентрации занимает четвертое место, а на клеточном уровне – второе после калия. Магний участвует в большом количестве физиологических реакций и биохимических процессов, включая клеточный метаболизм, энергетические и пластические процессы, окисление жирных кислот, гликолиз и биосинтез белка, синтез оксида азота в эндотелии сосудов и др.; стабилизирует уровень аденозинтрифосфата (АТФ) (табл. 2) [10].

Магний является физиологическим регулятором возбудимости клетки и абсолютно необходим для нормального функционирования процессов деполаризации нервных и мышечных клеток [12]. Он является кофактором более чем 300 ферментов, многие из которых нужны для нормального функционирования нервной системы. Это указывает на потенциально важную роль магния в поддержании физиологических процессов и развитии патологических состояний центральной нервной системы [13].

Содержание магния в организме составляет 17 ммоль/кг. Суточная потребность в магнии для мужчин оценивается в 350 мг, для женщин – 280 мг. При этом в молодом возрасте, а также у лиц, занимающихся физическим трудом, спортсменов, беременных и кормящих женщин потребность в магнии может возрастать, (дополнительно на 150 мг/сут) [14].

Предполагается, что дефицит магния является результатом как недостаточного потребления, так и избыточной экскреции или нарушения гомеостаза [15]. К наиболее частым причинам дефицита магния относят [18]: беременность; кормление грудью; период интенсивного роста и созревания; диетические ограничения, несбалансированное питание; эмоциональное напряжение, умственную нагрузку; недостаточный сон; тяжелый физический труд и физическую нагрузку у спортсменов; частое и длительное (более 30-40 мин за сеанс) пребывание в сауне; авиаперелеты, смену часовых поясов; применение комбинированных оральных контрацептивов; пожилой и старческий возраст.

Таблица 1. Стадии общего адаптационного синдрома [3]		
Стадия тревоги	Стадия устойчивости	Стадия истощения
Выделяют 2 фазы – шока и контршока. Первоначальная реакция, или стадия экстренной мобилизации защитных функций организма. В организме наблюдаются изменения, обусловленные первым контактом со стрессором. Сопротивляемость снижается, при выраженном стрессе (тяжелые ожоги, высокая температура тела) может наступить смерть	Наступает, если продолжающееся влияние стрессора соизмеримо с адаптацией. Признаки, характерные для реакции тревоги, исчезают, сопротивляемость становится выше нормы	Не является обязательной. После длительного воздействия стрессора адаптационные возможности истощаются. Вновь появляются признаки реакции тревоги, но теперь они необратимы, и организм умирает



Рис. 1. Общий патогенез стресса [4]

Продолжение на стр. 8.

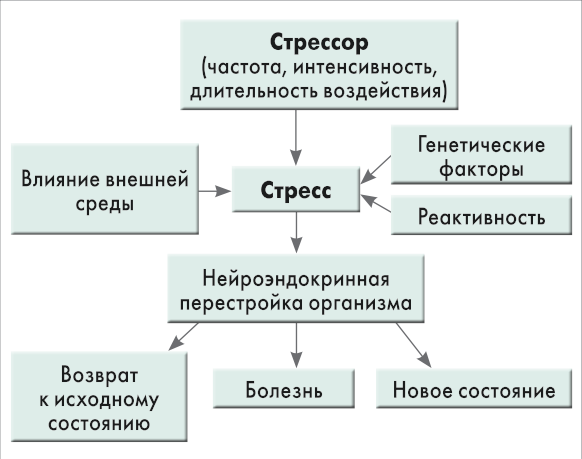


Рис. 2. Факторы, влияющие на проявления стресса и исходы стресс-реакции [3]

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 №124 від 06.03.2015 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 «Санофі-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(1)

SANOFI 

Эзомепразол: новые аспекты клинического применения

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных ингибиторам протонной помпы (ИПП), интерес к ним по-прежнему стабильно высок: в центре повышенного внимания многих ученых находятся ингибиторы водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (H^+-K^+-ATP азы) последнего поколения, в частности эзомепразол. Первый чистый оптический изомер среди ИПП (S-стереоизомер омепразола), эзомепразол по праву считается препаратом с устойчивым метаболизмом, высокой биодоступностью, мощным, хорошо предсказуемым и продолжительным антисекреторным действием. Именно появление S-изомера омепразола связывают с разработкой новой эффективной схемы профилактики рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) – так называемой терапии по требованию. Заняв одно из лидирующих мест в терапии различных кислотозависимых заболеваний, эзомепразол продолжает укреплять свои позиции на фармацевтическом рынке. Немаловажную роль в этом сыграли новые данные доказательной медицины. Результаты наиболее значимых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов, раскрывающие достоинства и преимущества эзомепразола, приведены в данном обзоре.

ГЭРБ

Данные, полученные доказательной медициной за последние несколько лет, свидетельствуют, что эзомепразол успешно нивелирует проявления неэрозивной (НЭРБ) и эрозивной форм ГЭРБ. Например, в РКИ, проведенном Jing Sun и соавт. (2015), приняли участие пациенты с типичными симптомами гастроэзофагеального рефлюкса (изжога и/или регургитация), у которых при эндоскопическом обследовании не выявлено эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки пищевода. В инициальной фазе терапии всем пациентам рекомендовали принимать эзомепразол в суточной дозе 20 мг на протяжении 8 (n=154) или 2 нед (n=151). В случае эффективности назначенного лечения больных переводили во II фазу исследования, предполагавшую прием эзомепразола в режиме «по требованию» или проведение постоянной поддерживающей терапии на протяжении 24 нед. Общая длительность терапии составила 26 и 32 нед (для пациентов, принимавших эзомепразол в инициальной фазе на протяжении 2 и 8 нед соответственно). Первичной конечной точкой данного РКИ была эффективность контроля симптомов НЭРБ при проведении поддерживающей терапии / приеме препарата «по требованию». Вторичная конечная точка охватывала несколько показателей: количество рецидивов, эффективность назначенной терапии, время, прошедшее до появления первого рецидива НЭРБ, и удовлетворенность пациентов лечением.

Полученные данные исследователи подвергли тщательному статистическому анализу, изучив эффективность эзомепразола в двух когортах больных: у начавших получать лечение (ИТТ-популяция; n=305), а также у тех, у кого инициальная терапия эзомепразолом способствовала уменьшению выраженности клинических проявлений НЭРБ (модифицированная ИТТ-популяция, МИТТ; n=262). В МИТТ-популяции ученые зафиксировали небольшие, но статистически достоверные различия, подтверждавшие превосходство 8-недельной инициальной терапии над 2-недельным режимом (94,9 vs 87,3%; p=0,0473).

Результаты, полученные в ИТТ-популяции, также подтвердили превосходство 8-недельной терапии, однако в данном случае межгрупповые различия оказались статистически недостоверными: 88,3 vs 83,4% (p=0,2513). В ИТТ-популяции результативность полного курса лечения (инициальной и поддерживающей терапии) при применении 8-недельного режима значительно превосходила аналогичный показатель при использовании 2-недельной схемы (83,8 vs 72,8%; p=0,0258). Еще одним неоспоримым преимуществом длительной инициальной терапии эзомепразолом оказалось снижение риска рецидива НЭРБ на 46% по сравнению с более короткой продолжительностью первоначального лечения (относительный риск (ОР) 0,543; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,388–0,761). Меньшее количество внеплановых визитов больных к врачам и более высокая степень удовлетворенности пациентов проведенным лечением подтвердили превосходство 8-недельной терапии по сравнению с 2-недельным режимом. Приняв во внимание сопоставимую безопасность лечения в обеих группах, ученые рекомендовали назначать больным НЭРБ наиболее эффективную схему терапии эзомепразолом, предусматривающую 8-недельный инициальный курс приема препарата (рис.).

В настоящее время не только определена оптимальная длительность первоначального лечения эзомепразолом,

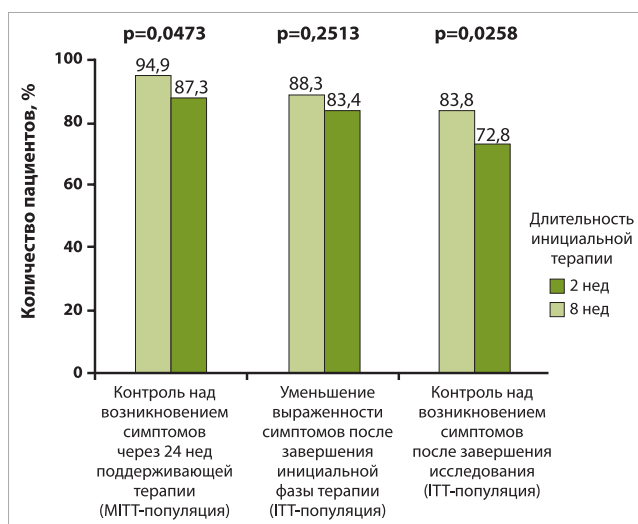


Рис. Эффективность 8- и 2-недельной терапии эзомепразолом

но и разработана наиболее эффективная схема противорецидивного лечения НЭРБ. По мнению E. Bayerdorffer и соавт. (2016), таким режимом является терапия «по требованию». К данному выводу исследователи пришли, проанализировав результаты многоцентрового РКИ, в котором приняли участие больные с НЭРБ, не имеющие изжоги после 4-недельного инициального курса терапии эзомепразолом. В соответствии с дизайном исследования пациентов рандомизировали в 2 группы для проведения 6-месячного противорецидивного лечения: из 877 пациентов, ответивших на инициальную терапию эзомепразолом, 297 получили постоянную поддерживающую терапию, 301 пациенту рекомендована терапия «по требованию». Первичной конечной точкой РКИ являлось досрочное завершение лечения, обусловленное неудовлетворенностью пациентов результатами терапии.

Исследователи установили, что 9,8 и 6,3% пациентов из 1-й (n=297) и 2-й (n=301) группы соответственно, то есть находившихся на постоянной поддерживающей терапии и принимавших ИПП «по требованию», преждевременно прекратили прием препарата по причине неудовлетворенности лечением (межгрупповые различия (МГ) -3,5%; 95% ДИ от -7,1 до 0,2%). В общей сложности 82,1 и 86,2% больных, получавших терапию «по требованию» и постоянную поддерживающую терапию соответственно, были удовлетворены способностью эзомепразола купировать изжогу и регургитацию (p>0,05). В то же время среднесуточное количество таблеток эзомепразола при использовании такого вида противорецидивного лечения, как терапия «по требованию», составило 0,41 таблетки/сут, при применении постоянной поддерживающей терапии этот показатель был значительно больше – 0,91 таблетки/сут. Доказав сопоставимую эффективность двух видов противорецидивного лечения НЭРБ эзомепразолом, E. Bayerdorffer и соавт. отдали предпочтение методу, требующему минимальных экономических затрат: терапии «по требованию».

В настоящее время опубликовано достаточное количество результатов многих РКИ, доказавших эффективность эзомепразола в лечении эрозивной формы ГЭРБ, поэтому современные разработки в данной области направлены на определение наиболее результативной схемы приема препарата. Одной из таких работ является исследование, осуществленное под руководством

P.I. Hsu (2015). В испытании приняли участие больные эрозивным эзофагитом степени А и В (по Лос-Анджелесской классификации), которых рандомизировали для 4- (n=207) или 8-недельной (n=201) инициальной терапии эзомепразолом в дозе 40 мг/сут. Пациентам, ответившим на первоначальное лечение, при повторном возникновении типичных проявлений ГЭРБ рекомендовали возобновить прием эзомепразола в виде терапии «по требованию» на протяжении 20 нед. После 20-й нед противорецидивного лечения всем больным проводилось контрольное эндоскопическое обследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Сравнив субъективную эффективность 8- и 4-недельного курса инициальной терапии, исследователи не обнаружили значимых межгрупповых различий: количество пациентов, полностью избавившихся от типичных проявлений ГЭРБ, при применении краткого режима приема препарата достоверно не отличалось от такового при использовании длительной схемы (77,9 vs 82,1%; p>0,05). Тем не менее вероятность возникновения рецидива заболевания в течение 12 нед была гораздо выше у пациентов, рандомизированных для проведения 4-недельной инициальной терапии, по сравнению с больными, принимавшими эзомепразол на протяжении 8 нед (62,5 vs 47,8%; межгрупповые различия 14,7%; 95% ДИ 3,7–25,7%; p=0,009). Контрольная эндоскопия не выявила достоверных межгрупповых различий в заживлении эрозивно-язвенных поражений пищевода при использовании 4- и 8-недельной терапии (40,9 vs 49,6%; p=0,160). Проанализировав полученные данные, P.I. Hsu и соавт. считают 8-недельный курс лечения эзомепразолом наиболее целесообразным для больных рефлюкс-эзофагитом А и В, т. к. именно он позволяет существенно снизить риск рецидива заболевания.

Еще одним актуальным вопросом является подбор персонализированной кислотосупрессивной терапии ГЭРБ в зависимости от генетически обусловленных особенностей метаболизма ИПП (генотипа CYP2C19). Доказано, что у быстрых метаболизаторов стандартные дозы ИПП не оказывают необходимого антисекреторного действия. S. Sahara и соавт. (2015) предположили, что должного ингибирования продукции соляной кислоты для достижения значимого клинического эффекта можно добиться посредством увеличения суточной дозировки ИПП. Высказанную гипотезу ученые проверили в ходе РКИ, рекомендовав *Helicobacter pylori* (Hr)-негативным волонтерам (n=30) принимать 20 мг эзомепразола 2 или 4 раза в сутки на протяжении 7 дней.

Проанализировав результаты суточной pH-метрии в зависимости от генотипа CYP2C19, исследователи установили, что у быстрых метаболизаторов средние значения pH были выше при 4-кратном приеме препарата, чем при 2-кратном режиме терапии (6,6 vs 5,3 соответственно; p=0,022). Подобная картина была зафиксирована и в остальных подгруппах: 4-кратный прием эзомепразола сопровождался более значимым ростом pH по сравнению с 2-разовым применением препарата как у промежуточных (6,8 vs 5,5 соответственно; p=0,005), так и у медленных (7,0 vs 6,2 соответственно; p=0,047) метаболизаторов. S. Sahara и соавт. отметили интересный факт: при 2-кратном режиме приема эзомепразола корреляционная связь между генотипом CYP2C19, кодирующим скорость метаболизма ИПП, и медианой pH являлась статистически значимой (p=0,004), а при 4-кратном приеме данная зависимость становилась недостоверной (p=0,384). Основываясь на полученных данных, ученые полагают, что обнаружение генотипа CYP2C19, кодирующего быстрый метаболизм ИПП, является показанием для назначения высоких доз блокаторов H^+-K^+-ATP азы, в частности 160 мг эзомепразола в сутки.

Эрадикация Hr

Эзомепразол является неотъемлемым компонентом эрадикационных схем первой и второй линии. Среди множества исследований, выполненных в этой области, следует отметить работу A. Campillo и соавт. (2016). Это испытание интересно тем, что в нем сравнивалась эффективность трех- и четырехкомпонентной схем антихеликобактерной терапии первой линии. Поначалу исследователи получили вполне ожидаемые результаты: эффективность квадротерапии (n=371) значительно превосходила результативность тройного режима (n=248) как по данным ИТТ-анализа (85,9 vs 65,7%; p<0,001),

Продолжение на стр. 6.

Эзомепразол: новые аспекты клинического применения

Продолжение. Начало на стр. 5.

так и по результатам РР-анализа (92,5 vs 68,4%; $p < 0,001$). Однако, когда ученые сопоставили эффективность эрадикационных схем, в которых в качестве ИПП использовался эзомепразол (40 мг 2 р/сут на протяжении 10 дней), оказалось, что результативность двух антихеликобактерных режимов значительно возросла, но при этом четырехкомпонентная схема ($n=108$) все так же превосходила трехкомпонентную ($n=76$; ИТТ-анализ: 90,7 vs 73,6%; $p=0,003$; РР-анализ: 92,5 vs 74,6%; $p=0,002$). На основании полученных данных ученые пришли к выводу, что 10-дневная сопутствующая квадротерапия с высокими дозами ИПП позволяет добиться гораздо лучших результатов, чем оптимизированная тройная схема. При этом А. Campillo и соавт. подчеркивают, что 90% уровня эрадикации можно достичь, если в качестве ИПП использовать эзомепразол (40 мг 2 р/сут).

Еще один заслуживающий внимания вывод был сделан в работе V. de Francesco и соавт. (2016), изучавших эффективность 14-дневной тройной антихеликобактерной терапии с использованием кларитромицина (500 мг 2 р/сут), амоксициллина (1000 мг 2 р/сут) и эзомепразола (20 или 40 мг 2 р/сут). По данным ИТТ-анализа ($n=145$), эрадикация Нр оказалась эффективной у 73,9% больных, получавших стандартную дозу эзомепразола (95% ДИ 63,9-84,0), и у 81,9% пациентов, принимавших двойную дозу ИПП (95% ДИ 73,0-90,80; МР достоверны). Проанализировав выборку пациентов, завершивших исследование по протоколу (РР-анализ), ученые установили следующее: эффективность эрадикации при назначении стандартной (78,2%; 95% ДИ 68,5-87,9) и двойной (85,5%; 95% ДИ 77,2-93,8; МР достоверны) дозы ИПП оказалась недостаточной, поскольку не достигала 90%. Получив такие неутешительные данные, исследователи рекомендуют использовать для эрадикационной терапии первой линии другие антибактериальные препараты, не меняя при этом ИПП, считая эзомепразол наиболее действенным препаратом среди всех ИПП.

Данные метаанализов

Относительно недавно было опубликовано большое количество метаанализов, где сравнивалась эффективность эзомепразола и других ИПП в лечении различных кислотозависимых заболеваний. Одной из таких работ является метаанализ, выполненный J. Mei и соавт. (2016). Он основан на тщательном изучении результатов 11 исследований, в которых приняли участие больные ГЭРБ. Исследователи доказали, что прием эзомепразола в дозе 20 мг в сутки в качестве поддерживающей терапии позволяет значительно сократить вероятность рецидива заболевания в течение первых 6 мес по сравнению с другими ИПП (отношение рисков, ОР, 0,67; 95% ДИ 0,55-0,83). Подобная картина наблюдалась в отношении некоторых клинических проявлений ГЭРБ: изжога (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57-0,92) и эпигастральная боль (ОР 0,82; 95% ДИ 0,70-0,96) достоверно реже беспокоили пациентов, получавших эзомепразол, в отличие от больных, принимавших иные ИПП. Еще одним преимуществом терапии эзомепразолом явилась низкая вероятность развития побочных действий (РО 1,40; 95% ДИ 1,04-1,88) по сравнению с другими ИПП. Получив такие впечатляющие результаты, J. Mei и соавт. считают эзомепразол наиболее эффективным ИПП для лечения ГЭРБ.

Еще один метаанализ, в котором сравнивалась эффективность различных ИПП в лечении ГЭРБ, доказал превосходство эзомепразола. Q. Qi и соавт. (2015) провели анализ данных 10 исследований ($n=10\ 286$), где для купирования симптомов ГЭРБ использовались эзомепразол и омепразол. Оказалось, что представитель последнего поколения ИПП значительно превосходил своего прародителя (ОР 1,06; 95% ДИ 1,01-1,10; $I^2=72\%$; $p=0,01$) в лечении ГЭРБ. Даже сделав поправку на использование различных суточных доз (эзомепразол — 40 мг, омепразол — 20 мг), исследователи доказали, что применение эзомепразола сопровождается более быстрым заживлением эрозивно-язвенных поражений пищевода по сравнению с омепразолом (ОР 1,07; 95% ДИ 1,004-1,14; $I^2=78\%$; $p=0,04$). Более того, низкие дозы эзомепразола (20 мг/сут) превосходили высокие дозы омепразола (40 мг/сут) в способности нивелировать клиническую симптоматику ГЭРБ (ОР 0,68; 95% ДИ 0,47-0,97; $p=0,03$). В заключение ученые резюмировали: «Высокие дозы эзомепразола позволяют восстановить целостность поврежденной слизистой оболочки и эффективно контролировать симптомы ГЭРБ».

В другом метаанализе, выполненном A.G. McNicholl и соавт. (2012), рассматривалась эффективность эрадикационной терапии в зависимости от использованного

ингибитора H^+-K^+-ATP азы: результативность ИПП последнего поколения (эзомепразол, рабепразол) сравнивалась с таковой препаратов-предшественников (омепразол, лансопразол, пантопразол). Проанализировав результаты 35 РКИ ($n=5998$), ученые установили, что эффективность эрадикационных схем с использованием эзомепразола достоверно превосходила таковую режимов, предусматривавших применение ИПП первых поколений: 82,3 vs 77,6% (ОР 1,32; 95% ДИ 1,01-1,73; $NNT=21$). Подобные данные были получены в отношении рабепразола: он оказался эффективнее своих предшественников (80,5 vs 76,2%; ОР 1,21; 95% ДИ 1,02-1,42; $NNT=23$). Проведя сравнительный анализ результативности эзомепразола и рабепразола (данные 5 РКИ), ученые отметили недостоверное превосходство эзомепразола: 78,7 vs 76,7% (ОР 0,90; 95% ДИ 0,70-1,17; $NNT=50$). Назначение эзомепразола сопровождалось значимым увеличением эффективности эрадикационной терапии по сравнению с ИПП первых поколений (83,5 vs 72,4% соответственно; ОР 2,27; 95% ДИ 1,07-4,82; $NNT=9$). Подводя итоги проведенной работы, A.G. McNicholl и соавт. рекомендуют в схемы антихеликобактерной терапии включать эзомепразол или рабепразол, а не ИПП первых поколений, а также подчеркивают, что назначение эзомепразола (40 мг 2 р/сут) приводит к увеличению эффективности эрадикационной терапии.

Сопутствующая патология

Известно, что ИПП применяются для лечения и профилактики гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако некоторые ученые считают, что дополнительное включение ИПП в схему лечения пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата не только защищает слизистую оболочку гастродуоденальной зоны, но и увеличивает эффективность противовоспалительной терапии. Подобный вывод сделали R.J. Holt и соавт. (2015), авторы широкомасштабного РКИ, дизайн которого предусматривал рандомизацию больных (старше 50 лет) остеоартритом коленных суставов для одновременного приема 500 мг напроксена и 20 мг эзомепразола 2 р/сут ($n=487$), или 200 мг целекоксиба ($n=486$), или плацебо ($n=246$). Конечными точками в этом исследовании были: время до первого значимого уменьшения интенсивности болевого синдрома (БС), значения индекса WOMAC (подшкалы «боль», «скованность») и RAPID3 (рутинного индекса самооценки исходов ревматоидного артрита), данные опросников APS-ROQ (шкала оценки результатов лечения, разработанная Американским обществом по изучению боли) и PGA (шкала оценки общего впечатления пациента об изменении состояния своего самочувствия) в динамике лечения.

Ученые установили, что сочетанный прием напроксена и эзомепразола способствовал более значимому снижению интенсивности БС: значения индекса WOMAC ко 2-7-му дню лечения, а также через 6 и 12 нед терапии значительно уменьшились по сравнению с плацебо (во всех случаях $p < 0,05$). Анализ данных опросника APS-ROQ также подтвердил эффективность комбинации напроксена и эзомепразола в купировании БС ко 2-7-му дню лечения по сравнению плацебо (во всех случаях $p < 0,05$). Значения индексов RAPID3, WOMAC (скованность/функциональность) и шкалы PGA у пациентов, принимавших напроксен и эзомепразол, значительно улучшились к 6-й и 12-й нед лечения (во всех случаях $p < 0,05$). Выраженность обезболивающего эффекта напроксена и эзомепразола была сопоставима с таковой целекоксиба. Основываясь на полученных результатах, R.J. Holt и соавт. рекомендуют назначать больным остеоартритом коленных суставов комбинацию напроксена и эзомепразола, т. к. ее использование приводит к значимому уменьшению интенсивности БС при сохранении длительности обезболивающего эффекта до 12 нед.

Безопасность терапии

Активные дискуссии о безопасности длительного применения ИПП ведутся на протяжении нескольких лет. Наибольшие опасения вызывает безвредность поддерживающей терапии ИПП из-за существующей вероятности развития хронического атрофического гастрита, который, в свою очередь, способен трансформироваться в неопластическое поражение желудка. Научные споры по этому поводу разгорелись с новой силой после публикации результатов некоторых экспериментальных исследований, доказавших увеличение вероятности развития гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток (ГЭК) и карциноидных опухолей у мышей, получавших высокие дозы ИПП. Четкий ответ на вопрос о безопасности

длительной терапии ИПП и связи между их приемом и развитием неопластических/предопухоловых состояний желудка дали L. Eslami и соавт. (2013). Исследователи провели метаанализ данных 6 РКИ ($n=785$): в 2 из них безопасность терапии эзомепразолом сравнивалась с таковой плацебо, в 1 РКИ сопоставлялись профили безопасности омепразола и антацида / антирефлюксного хирургического вмешательства, в 2 РКИ сравнивался омепразол с ранитидином, в 1 РКИ — лансопразол с ранитидином. Количество пациентов, у которых на фоне приема ИПП развились прогрессирующая атрофия тела желудка, интестинальная метаплазия и хроническое воспаление в антральном отделе желудка, достоверно не отличалось от числа больных, у которых перечисленные патологии возникли при применении контрольных препаратов. Подобные результаты были получены в отношении ГЭК. Исследователи констатировали: «По данным клинических исследований, поддерживающая терапия ИПП не взаимосвязана с увеличением риска атрофии желудка или ГЭК в течение трех лет».

Еще одним камнем преткновения длительной терапии ИПП являются данные о нежелательности одновременного приема ингибиторов H^+ - и K^+ -АТФазы и антитромбоцитарных препаратов (аспирин/клопидогрель) по причине возможного ослабления антиагрегантного действия последних. Среди множества работ, опровергающих эту точку зрения, следует отметить исследование, выполненное L.P. Liu и соавт. (2016), где сравнивалась эффективность 30-дневной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, принимавших эзомепразол или рабепразол (20 мг/сут), с аналогичными показателями у больных, не получавших указанные ИПП. Оценку функциональной активности тромбоцитов проводили при помощи АДФ-индуцированной световой трансмиссионной агрегометрии (СТА), индекса реакционной способности тромбоцитов, стимулированной вазодилататором фосфопротеина (VASP-PR1) на 1-й, 3-й и 30-й день после старта двойной антитромбоцитарной терапии.

Интересно, что через 30 дней от момента начала двойной антиагрегантной терапии исследователи не зафиксировали статистически значимых межгрупповых различий в значениях СТА и VASP-PR1 у пациентов, получавших ИПП, по сравнению с больными, не принимавшими такие препараты. В группе рабепразола на 3-й и 30-й день лечения было выявлено снижение эффективности антиагрегантной терапии, тогда как подобных отклонений в группе эзомепразола не отмечали: значения СТА и VASP-PR1 достоверно не изменились в динамике лечения. В заключение L.P. Liu и соавт. подчеркнули: «Несмотря на то что эффективность двойной антитромбоцитарной терапии не подверглась значимым изменениям на фоне сопутствующего приема ИПП в течение всех 30 дней лечения, эзомепразол значительно меньше влияет на результативность антитромбоцитарной терапии по сравнению с рабепразолом».

Продолжаются дебаты о возможном развитии инфекционных заболеваний органов дыхания, в частности пневмонии, при приеме ИПП. Работа шведских ученых расставила все точки над «i» относительно наличия этого побочного действия у эзомепразола. Проведя ретроспективный анализ данных 24 РКИ, в которых безопасность эзомепразола ($n=9602$) сопоставлялась с таковой плацебо ($n=5500$), L. Estborn и соавт. (2015) не зафиксировали значимых межгрупповых различий в частоте развития инфекционных заболеваний дыхательных путей у пациентов, получавших эзомепразол, и у больных, принимавших плацебо (соответственно, появление субъективных признаков / объективных симптомов, потенциально связанных с инфекционной патологией дыхательных путей: 0,278 и 0,296 пациенто-лет; инфекции нижних отделов респираторного тракта — 0,048 и 0,058 пациенто-лет; пневмония — 0,006 и 0,009 пациенто-лет). Относительный риск развития любой респираторной инфекции у пациентов, получавших эзомепразол, не превышал такового при применении плацебо (ОР 0,94; 95% ДИ 0,86-1,04). Инфекции нижних дыхательных путей (ОР 0,82; 95% ДИ 0,65-1,03) и пневмонии (ОР 0,66; 95% ДИ 0,36-1,22) на фоне приема эзомепразола возникали с такой же частотой, что и при использовании плацебо. Приняв во внимание демографические характеристики, дозу и показания для приема ИПП, L. Estborn и соавт. получили аналогичные результаты. На основании полученных данных исследователи сделали вывод: «Не зафиксировано причинно-следственной связи между приемом эзомепразола и развитием внебольничных инфекций дыхательных путей, в том числе пневмонии».

Таким образом, по совокупности кислотосупрессивного действия и безопасности длительной поддерживающей терапии эзомепразол является препаратом выбора для лечения различных кислотозависимых заболеваний, в том числе ГЭРБ, а также для эрадикации Нр.

Рандомизированное сравнительное исследование FODMAP-диеты и модифицированной NICE-диеты у взрослых пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи

В настоящее время активно изучается гипотеза, согласно которой ограниченный прием ферментирующихся олиго-, ди- и моносахаридов и полиолов (FODMAP-диета) может способствовать улучшению симптомов у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи (СРК-Д). Специалисты из Университета системы здравоохранения штата Мичиган провели первое в США рандомизированное контролируемое исследование диеты с низким содержанием FODMAP-продуктов у больных СРК-Д. FODMAP представляет собой семейство плохо всасываемых углеводов, склонных к сбраживанию в присутствии кишечных бактерий. В толстой кишке FODMAP подвергаются ферментации с образованием короткоцепочечных жирных кислот и газов, что приводит к вздутию, изменению состава микрофлоры и pH.

После двухнедельного скрининга в исследование включили пациентов (n=92; средний возраст 42,6 года; 71% женщин; 74% представителей европеоидной расы) с оценкой абдоминальной боли ≥ 4 балла по шкале от 0 до 10 и оценкой формы и консистенции кала в среднем ≥ 5 балла согласно Бристольской шкале (BSS) от 1 до 7. Участники исследования были случайным образом рандомизированы в 2 группы: в 1-ю вошли те, чей рацион питания отличался низким содержанием FODMAP-продуктов, во 2-ю включили пациентов, которые соблюдали некоторые модифицированные рекомендации Национального института здравоохранения и клинического совершенствования (NICE). Модификация заключалась в отсутствии ограничения на употребление FODMAP-продуктов. Питание по обеим диетам осуществлялось с привлечением профессиональных диетологов. Критерием оценки эффективности применения диеты была доля пациентов с уменьшением симптоматики СРК на протяжении как минимум половины срока 3- и 4-недельного периодов наблюдения.

Завершили исследование 83 участника. После 4-недельного интервенционного периода 52% больных, соблюдающих FODMAP-диету, и 41% пациентов на модифицированной NICE-диете сообщили о купировании симптомов СРК-Д (p=0,305). При изучении показателей самочувствия у пациентов выяснилось, что в сравнении с группой модифицированной диеты в группе FODMAP-диеты у значительно большего числа больных наступило улучшение в отношении боли (23 vs 51% соответственно; p=0,008) и вздутия живота (26 vs 52% соответственно; p=0,013); что касается консистенции стула, то различие между группами не было статистически значимым (28 vs 42%). Больше количество пациентов группы FODMAP-диеты (в сравнении с таковым группы модифицированной диеты) достигло комбинированной вторичной конечной точки – уменьшения оценки интенсивности боли в животе на 30% и улучшения консистенции стула на 1 балл по BSS, однако различие не достигло статистической значимости (27 vs 13% соответственно, p=0,115). Нежелательные явления не были зарегистрированы ни в одной из групп.

Стоит отметить, что, несмотря на эффективность FODMAP-диеты, большее число пациентов этой группы вышло из исследования в отличие от группы модифицированной NICE-диеты (5 vs 2 соответственно). Автор работы объяснил это тем, что палитра продуктов с высоким содержанием FODMAP довольно велика, вследствие чего подобная диета гораздо сложнее традиционных ограничений в питании.

Eswaran S.L. et al. A United States, Randomized, Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs Modified NICE Guidelines in Adults With IBS-D: Primary and Key Secondary Endpoints. Digestive Disease Week 2016 Expert Picks: Part 2. Gastroendoweb, 26 Aug 2016.

Диета с низким содержанием FODMAP-продуктов повышает работоспособность и улучшает качество жизни и сна у пациентов с СРК-Д

При анализе данных, полученных в рандомизированном контролируемом исследовании, сравнивающем эффективность FODMAP-диеты и модифицированной NICE-диеты у пациентов с СРК-Д, специалисты оценили также качество жизни, обусловленное состоянием здоровья (HRQOL), производительность труда и психологическое состояние больных.

Участников исследования (n=83) рандомизировали в 2 группы: 45 пациентов питались по FODMAP-диете, 38 – придерживались модифицированных рекомендаций NICE. Исходные демографические и клинические характеристики групп были сопоставимыми. Исследователи оценили качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, эмоциональную составляющую и работоспособность участников до и после диеты при помощи опросника IBS-QOL, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии и Опросника продуктивности труда и нарушений работоспособности WPAI (The Work Productivity and Activity Impairment) соответственно.

После 4 нед пребывания на диете с низким содержанием FODMAP-продуктов пациенты испытали значительное улучшение, определяемое как улучшение оценки по IBS-QOL больше чем на 10 баллов, по сравнению с участниками на модифицированной NICE-диете (61 vs 27% соответственно; p=0,006). Средняя общая оценка по IBS-QOL в группе FODMAP-диеты была значительно выше, чем в группе NICE-диеты (69,3 vs 59,4 соответственно; p=0,001). Вместе с тем оценка работоспособности по WPAI была значительно ниже у пациентов, не употреблявших FODMAP-продукты, чем у больных, питающихся согласно рекомендациям NICE (29,7 vs 43,3 соответственно; p=0,015). Редукции тревоги удалось достичь у небольшой доли пациентов с минимальным различием между группами (p=0,007).

Авторы работы заявили, что настоящее исследование является одним из первых методологически строгих клинических испытаний, демонстрирующих, что основанная на диете терапия приводит не только к облегчению симптомов СРК-Д, но и к достоверному улучшению качества жизни и редукции тревоги у больных. Полученные в процессе данной работы результаты являются еще одним доказательством в пользу целесообразности рекомендаций FODMAP-диеты больным СРК-Д в качестве первой линии терапии.

Eswaran S.L. et al. A Low FODMAP Diet Improves Quality of Life, Reduces Activity Impairment and Improves Sleep Quality in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Diarrhea: Results from a United States Randomized, Controlled Trial. Digestive Disease Week 2016 Expert Picks: Part 2. Gastroendoweb, 26 Aug 2016.

FDA одобрило безлтоксумаб для профилактики рецидива инфекции Clostridium difficile

Консультативный комитет по антибактериальным лекарственным средствам Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) проголосовал в пользу инъекционного введения безлтоксумаба (Merck & Company, Inc) для профилактики рецидива клостридиальной инфекции (КДИ) у пациентов в возрасте ≥ 18 лет. Безлтоксумаб – моноклональное антитело IgG1/kappa, которое нейтрализует токсин B Clostridium (C.) difficile, вероятно, предотвращая его связывание с клетками кишечника. Безлтоксумаб вводится внутривенно (в/в) в виде однократной дозы 10 мг/кг в течение 1 ч.

Положительное решение было принято после обсуждения результатов, полученных в нескольких испытаниях, в том числе в 2 рандомизированных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (P001 и P002). В испытании приняли участие пациенты в возрасте ≥ 18 лет с подтвержденным диагнозом КДИ. Основным критерием эффективности в обоих исследованиях служило сокращение частоты рецидивов КДИ в течение 12-недельного периода наблюдения. В качестве вторичной конечной точки было принято количество пациентов, достигших клинического выздоровления на начальном этапе исследования без последующих рецидивов заболевания.

В адаптивном факториальном исследовании P001 оценивали эффективность, безопасность и фармакокинетические свойства однократной в/в инъекции актоксумаба (n=232), безлтоксумаба (n=386), комбинации актоксумаб/безлтоксумаб (n=383) по сравнению с плацебо (0,9% раствор NaCl; n=395) для профилактики рецидивов КДИ у пациентов, ранее уже получивших антибактериальное лечение. Анализ результатов спустя 12 нед показал, что в группе комбинированной терапии частота рецидивов КДИ была значительно ниже таковой в группе плацебо (15,9 vs 27,6%; 95% доверительный интервал (ДИ) от -17,3 до -5,9%). При этом статистически значимых различий в частоте рецидивов между группами актоксумаб/безлтоксумаба и монотерапии безлтоксумабом не наблюдалось (p=0,5944). Относительно вторичной конечной точки достоверных различий в группах комбинированной терапии, безлтоксумаба и плацебо также не было зафиксировано: 58,7 vs 60,1 vs 55,2% соответственно. По соображениям безопасности испытания актоксумаба были прекращены досрочно – монотерапия препаратом не способствовала сокращению риска развития повторных эпизодов инфекции.

В испытании P002 пациенты были рандомизированы на 3 группы: актоксумаб/безлтоксумаба (n=390), безлтоксумаба (n=395) или плацебо (n=378) с последующим периодом наблюдения 12 мес. Рецидивы КДИ в группе комбинированной терапии были зарегистрированы в 14,9% случаев, монотерапии – в 15,7%, плацебо – в 25,7%. Скорректированное различие в частоте рецидива КДИ между группами актоксумаб/безлтоксумаба и плацебо равнялось -10,7% (95% ДИ от -16,3 до -5,1%) и -9,9% (95% ДИ от -15,5 до -4,2%) между группами безлтоксумаба и плацебо. Следует отметить, что различия между больными из группы монотерапии и участниками, получавшими актоксумаб/безлтоксумаб, не достигли статистической значимости (p=0,7483). Доля пациентов, достигших вторичной конечной точки, была значительно выше в группе безлтоксумаба (66,8%), чем в группе плацебо (52,1%), (разница 14,6%; 95% ДИ 7,8-21,4%; p<0,001). Различия между группами комбинированной терапии и плацебо в отношении вторичной конечной точки были статистически незначимыми (разница 5,2%; 95% ДИ от -1,7 до 12,2%; p=0,1386).

В сравнении с плацебо безлтоксумаб продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности, отсутствие серьезных побочных эффектов (ПЭ) на фоне терапии и случаев смерти. Вместе с тем специалисты отметили повышение числа тяжелых ПЭ и летальных исходов у больных с изначальной застойной сердечной недостаточностью, получавших безлтоксумаб, по сравнению с пациентами с данной патологией, получавшими плацебо.

Wilcox M. et al. FDA Panel Backs Bezlotoxumab for C. difficile Recurrence Prevention. Medscape, 09 June 2016.

Эффективность послеоперационной химиолучевой терапии у пациентов с раком желудка

На состоявшемся в г. Барселоне (Испания) XVIII Международном конгрессе Европейского общества медицинской онкологии, посвященном поражению органов желудочно-кишечного тракта, были представлены данные исследования III фазы, согласно которым послеоперационная лучевая терапия, добавленная к химиотерапии, не способствовала повышению общей выживаемости больных раком желудка (РЖ). Руководитель исследования M. Verheij (Нидерланды) заявил, что обоснованием послеоперационной радиотерапии после предоперационной химиотерапии является сочетание системного и локорегионарного воздействия для снижения риска рецидива заболевания и улучшения клинических результатов.

В исследовании CRITICS III фазы 788 пациентов (средний возраст 62 года) с Ib-IVa стадиями резектабельного РЖ после трех курсов предоперационной химиотерапии эпирубицином, соединениями платины (цисплатином или оксалиплатином) и капецитабином и хирургического лечения были рандомизированы на 2 группы. Больные 1-й группы (n=393) получили еще 3 курса химиотерапии, 2-й (n=395) – радиотерапию в дозе 45 Гр за 25 фракций в сочетании с еженедельным и ежедневным приемом цисплатина и капецитабина соответственно. Стоит отметить, что, несмотря на то что 94% участников 1-й группы (химиотерапии) и 93% 2-й (радиотерапии) перенесли хирургическое вмешательство, только 63% из них начали послеоперационное лечение и лишь 47 и 52% соответственно его завершили. Наиболее распространенными причинами отказа от послеоперационного лечения являлись прогрессирование болезни, послеоперационные осложнения и токсичность препаратов. Нейтропения 3-4 степени чаще регистрировалась в группе химиотерапии (34 vs 4% соответственно; p=0,001). За средний период наблюдения 4,2 года имели место 406 летальных исходов. Медиана выживаемости пациентов в группах химиотерапии и радиотерапии составила 3,5 и 3,3 года соответственно, а общая 5-летняя выживаемость – соответственно, 40,8 и 40,9% (p=0,99). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания пациентов после химиотерапии и лучевой терапии достигала 2,3 и 2,5 года соответственно (5-летняя выживаемость без прогрессирования – 38,5 и 39,5% соответственно; p=0,99).

По словам автора исследования, команда ожидала лучшего результата, но, возможно, анализ подгрупп поможет выявить преимущества лечения у конкретных пациентов.

Verheij M. et al. No Gastric Cancer Survival Benefit in CRITICS Trial. Medscape, 05 Jul 2016.

Терапия регорафенибом повышает выживаемость больных с рефрактерным раком печени

По данным испытания RESORCE III фазы, представленным на XVIII Международном конгрессе Европейского общества медицинской онкологии, посвященном поражению органов желудочно-кишечного тракта, ингибитор мультитикиназы для перорального приема регорафениб эффективен в повышении общей выживаемости больных с гепатоцеллюлярной карциномой.

В этом многоцентровом исследовании 573 пациента с промежуточной или метастатической стадиями гепатоцеллюлярной карциномы, предварительно получавшие лечение сорафенибом, были рандомизированы в соотношении 2:1 для перорального приема 160 мг регорафениба или плацебо 1 р/сут на протяжении 1-3 нед каждого 4-недельного цикла в дополнение к симптоматической терапии.

В среднем через 3,6 мес лечения в группе регорафениба было зафиксировано снижение риска летального исхода на 38%, а прогрессирования заболевания или летального исхода – на 54% по сравнению с аналогичными показателями в группе плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 3,1 мес у пациентов, принимавших регорафениб, и 1,5 мес – у принимавших плацебо, в то время как медиана общей выживаемости достигала 10,6 и 7,8 мес соответственно. В общей сложности у 65,2% больных из группы регорафениба был зафиксирован полный или частичный ответ на терапию или стабилизация заболевания (36,1% – в группе плацебо). Показатели безопасности и переносимости регорафениба были аналогичны таковым у сорафениба.

Эффективность регорафениба не зависела от причины и стадии заболевания. Однако автор исследования заявил, что дополнительный анализ биомаркеров позволил бы выявить определенные подгруппы больных, у которых данная терапия имела бы еще более благоприятный результат. J. Bruix считает, что исследуемый препарат является эффективным средством терапии второй линии у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой.

Bruix J., Merle P., Granito A. et al. Efficacy and safety of regorafenib versus placebo in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: Results of the international, randomized phase 3 RESORCE trial. World J 2016 Press Release, 30 Jun 201.

Подготовила **Дарья Коваленко**

И.И. Князькова, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Стресс: фокус на дефицит магния

Продолжение. Начало на стр. 3.

Особенности образа жизни (например, изменение характера питания, прием кофеина, алкоголя, наркотических веществ) и недостаточное потребление нутриентов с пищей (например, недостаток в рационе свежих овощей и фруктов) изучались в большом количестве исследований, оценивавших возможное влияние дефицита магния на показатели здоровья [16]. Хронический дефицит магния часто отмечается у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, атеросклерозом, эпилепсией, остеопорозом и т. д. Недостаток магния возникает на фоне приема некоторых лекарственных средств (табл. 3) [17]. Особо подчеркнем, что менее 1% всего магния в организме

содержится в плазме и эритроцитах (концентрация магния в плазме крови составляет 0,75-1,0 ммоль/л), тогда как 99% – внутриклеточно. Поэтому недостаток магния в организме может присутствовать даже при нормальном и повышенном уровне этого катиона в крови [14]. Данные эпидемиологических исследований позволили установить, что в Германии гипомagneмизм выявляется у 14% населения. В эпидемиологическом исследовании, проведенном во Франции, установлено, что более чем у 70% мужчин и почти у 80% женщин имеет место дефицит магния в рационе [20]. Продемонстрировано, что примерно у 75% жителей США отмечается дефицит магния [21], причем у 19% потребление последнего составляет менее половины от рекомендуемой нормы [22].

Таблица 2. Некоторые физиологические функции магния [11]
Магний участвует более чем в 300 биохимических реакциях клеточного метаболизма (например, все АТФ-зависимые реакции)
Производство энергии (синтез АТФ)
Утилизация углеводов, белков и жиров в энергетическом обмене веществ (например, гликолиз, окислительное фосфорилирование). АТФ существует главным образом в виде комплекса с магнием (Mg-АТФ)
Естественный активатор ферментов
Выступает активатором митохондриальной АТФ-синтазы, Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, гексокиназы, креатинкиназы, аденилатциклазы, фосфофруктокиназы, тирозинкиназной активности рецепторов инсулина
Антагонист кальция / антагонист NMDA-рецепторов
Контроль притока ионов кальция в клетку (процесс сокращения, регуляция сосудистого тонуса): сокращение/релаксация мышц, высвобождение нейротрансмиттеров, проводимость в узловой ткани, нервно-мышечная проводимость (ингибирование кальцийзависимого высвобождения ацетилхолина), поддержание и стабилизация физиологии мембран, сокращение мышц
Сердечно-сосудистая система
Повышает экономичность работы сердца: улучшение насосной функции, регуляция движения калия в клетках миокарда, защита от стресса, вазодилатация коронарных и периферических артерий, снижение агрегации тромбоцитов
Проницаемость клеточных мембран
Трансмембранный поток электролитов, активный транспорт калия и кальция через клеточные мембраны, регулирование адгезии и миграции клеток
Структурные функции
Является компонентом костной ткани (структура, микроархитектоника), составной частью ферментов, митохондрий, белков, полирибосом и нуклеиновых кислот
Метаболизм нутриентов
Усвоение и использование витамина D, витаминов группы B (например, тиамин) и глутатиона
Примечание: NMDA-рецепторы – N-метил-D-аспаратат-рецепторы.

Таблица 3. Медикаментозная терапия как причина гипомagneмизма [19]	
Группа лекарственных средств	Механизм/эффект
Аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин)	Повышенное выведение магния почками
Антимикробные препараты (пентамидин)	Повышенное выведение магния почками
Противовирусные средства (фоскарнет)	Нефротоксичность, повышенное выведение магния почками
β-Адренергические препараты (β-агонисты, например фенотерол, сальбутамол)	Увеличение почечной экскреции магния, метаболические нарушения (перемещение ионов магния в клетки)
Бисфосфонаты (памидронат)	Почечная недостаточность, экскреция магния
Химиотерапевтические препараты (амсакрин, цисплатин)	Нефротоксичность, цисплатин накапливается в корковом веществе почек, увеличение экскреции магния с мочой
Иммунодепрессанты (циклоспорин, сиролимус)	2-3-кратное увеличение экскреции магния с мочой (потеря магния)
Петлевые диуретики, особенно при длительном применении (фуросемид)	Увеличение экскреции магния с мочой
Моноклональные антитела (цетуксимаб, панитумумаб)	Угнетение рецепторов эпидермального фактора роста в почках отрицательно влияет на активный транспорт магния (потеря магния)
Противогрибковые препараты – полиены (амфотерицин В)	Нефротоксичность
Ингибиторы протонной помпы	Уменьшение активной абсорбции магния, осуществляемой белками-транспортерами магния (TRPM6 и TRPM7)
Тиазидные диуретики, особенно при длительном применении (гидрохлортиазид)	Повышенное выведение магния с мочой



Рис. 3. Патогенез стресса [3]

Примечание: СРФ – соматотропин-рилизинг фактор; ТРФ – тиреотропин-рилизинг фактор; ТТГ – тиреотропный гормон; СТГ – соматотропный гормон; ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Дефицит магния и стресс

Дефицит магния отмечается при многих физиологических и патологических состояниях (несбалансированное питание, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др.). Ионы магния имеют важное значение в реализации иммунных реакций, воспалении, нервной и мышечной возбудимости. Продемонстрировано, что острый стресс ассоциируется с ростом содержания магния в плазме крови и его повышенной экскрецией с мочой [23]. Перемещение магния из внутриклеточного во внеклеточное пространство вначале носит защитный характер и направлено на снижение неблагоприятных последствий стресса. Однако длительный стресс ведет к прогрессирующему дефициту магния с соответствующими негативными последствиями для организма [24]. Кроме того, стресс и гипомagneмизм потенцируют негативные эффекты друг друга, формируя порочный круг. Снижение соотношения Mg²⁺/Ca²⁺ в ответ на стресс увеличивает секрецию катехоламинов [25]. Дефицит магния также способствует продукции вазоконстрикторов и тромбоцитарных факторов свертывания, увеличивает соотношение тромбксана B2 и простагландина I2 (TxB2/PGI2) и усиливает внутрисосудистое свертывание крови [26]. Следует отметить, что сам по себе дефицит магния не является причиной возникновения определенной патологии, но снижает толерантность к вторичному стрессу [26].

Магний влияет на ряд медиаторных систем. Он ингибирует секрецию возбуждающих нейромедиаторов, а также выступает как антагонист NMDA-рецепторов [27]. Магний также является физиологическим антагонистом ионов кальция, конкурирующим с ним (в отличие от блокаторов быстрых и медленных кальциевых каналов) не только в структуре клеточной мембраны, но и на всех уровнях вутриклеточной системы. Так, блокируя ионные каналы NMDA-рецепторов, магний предотвращает избыточное проникновение ионов кальция внутрь клетки, тем самым препятствуя развитию эксайтотоксичности. Ионы магния выступают агонистом ГАМКА-рецепторов (α-аминомасляной кислоты типа A) [28], увеличивают обратный захват глутамата, посредством стимуляции Na⁺/K⁺-АТФазы, и связаны с активностью митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов [29, 30]

Отмечено, что психологический стресс способствует окислительному стрессу, преимущественно аутоокислению катехоламинов. Показано, что психологический стресс усиливает перекисное окисление липидов, повышает образование маркеров окислительного повреждения ДНК и уменьшает антиоксидантную активность плазмы [31]. Этому феномену соответствовало снижение концентрации магния в крови [30].

Стрессоры (физиологические или психологические) активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и вегетативную нервную систему (рис. 3). Так, в гипоталамусе происходит секреция кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ), который стимулирует переднюю долю гипофиза, где начинается интенсивно синтезироваться адренокортикотропный гормон (АКТГ). Последний стимулирует высвобождение глюкокортикоидов (кортизол) из коры надпочечников [32]. КРФ является нейромедиатором, который участвует в координации эндокринных, вегетативных, поведенческих и иммунных реакций на стресс и введение которого вызывает стрессоподобные состояния [33].

Следует отметить то обстоятельство, что магний оказывает прямое или опосредованное воздействие на активность ряда отмеченных нейромедиаторов и нейрогормонов. Так, показано, что добавление хлорида магния (MgCl₂) в среду инкубации нивелирует глутаматиндуцированную секрецию КРФ [34]. Отмечено, что магний стабилизирует рецепторное связывание кортиколиберина. В то же время магний стимулирует Na⁺/K⁺-АТФазу, что ведет к снижению чувствительности КРФ-рецепторов [35]. Кроме того, под влиянием магния уменьшается секреция АКТГ и снижается адренокортикальная чувствительность [36]. В эксперименте установлено, что микроинъекции ангиотензина II в боковые желудочки мозга повышают выделение АКТГ и аргинин-вазопрессина посредством стимуляции кортиколиберина. Предполагается, что магний стимулирует супрессию активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси противоположно эффектам ангиотензина II [37].

Отмечено, что у мышей с генетически низким уровнем магния в крови уровни норадреналина были достоверно выше, чем у мышей с генетически высоким уровнем магния и нелинейных мышей [38]. Под воздействием шумового стресса у мышей с генетически низким уровнем магния в крови отмечены более беспокойное поведение и значительно более высокие уровни норадреналина в головном мозге (+17%) и моче (+200%) по сравнению

с соответствующими показателями у грызунов с генетически высоким содержанием магния [39]. Пр продемонстрировано прямое супрессивное действие магния на активность области голубого пятна (locus coeruleus). Установлено, что дефицит магния повышает чувствительность к стрессу.

Доказано, что под влиянием стресса усиливается обмен серотонина в головном мозге: в гипоталамусе, locus coeruleus, тесно связанных с лимбической системой. Магний участвует как кофактор в синтезе серотонина, повышая активность серотониновых рецепторов и тем самым оказывая прямое стимулирующее действие на опосредованную 5-HT1A-рецепторами нейротрансмиссию [40].

Дефицит магния характеризуется наличием множества симптомов и синдромов, наиболее ранними из которых являются отклонения в функционировании нервной, сердечно-сосудистой систем, формирование дисплазии соединительной ткани. Основные клинические проявления гипомagneмизма включают увеличение нервно-мышечной возбудимости: тремор, фасцикуляции (непроизвольные сокращения отдельных пучков мышечных волокон), тетанию, позитивные симптомы Хвостека и Труссо (хотя некоторые из этих признаков могут быть обусловлены сопутствующей гипокальциемией); а также головные боли, гиперэмоциональность, генерализованную тревогу, панические атаки, бессонницу, усталость и астению [10]. При наличии указанных симптомов следует определить содержание магния в плазме крови и эритроцитах, уровень кальция в плазме крови и суточную магнезиурию, кальциурию и выполнить нагрузочный тест с магнием [41].

В эксперименте [42] у крыс с дефицитом магния наблюдались незначительное повышение содержания кортикостерона в плазме крови, повышенная раздражительность и агрессивное поведение, а также более высокий уровень смертности по сравнению с таковыми у животных в контрольной группе. Принято считать, что в ответ на психологический стресс у лиц с поведением типа А происходит повышенный выброс катехоламинов и кортизола, а следовательно, в этой группе имеют место снижение уровня магния и увеличение риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с соответствующими показателями у лиц с поведением типа В [39].

Магний увеличивает активность фермента серотонин-N-ацетилтрансферазы, участвующего в биосинтезе мелатонина, который регулирует циркадный ритм «сон – бодрствование», поэтому при недостаточности магния дефицит мелатонина может индуцировать нарушения сна, прежде всего сокращение ночного сна или бессонницу [43]. Экспериментально установлено, что дефицит магния вызывает нарушения сна [44]. Так, дефицит магния в диете в течение 4 нед обусловил снижение содержания мелатонина в плазме крови по сравнению с животными, обеспеченными магнием (50±5 против 75±7 пг/мл соответственно) [44]. В клинических исследованиях показано, что при хронической усталости и стрессовых расстройствах прием препаратов магния приводил к нормализации сна [45, 46].

Продemonстрировано, что при головной боли отмечается снижение содержания количества магния в головном мозге и/или периферических нервах, что ведет к росту соотношения Ca2+/Mg2+ и последующей гипервозбудимости клеток и тканей [47]. При дефиците магния возбуждение рецепторов к глутамату усиливает ток ионов кальция

в нейроны и потенцирует развитие эксайтотоксичности [48, 49]. Клеточный дефицит магния также приводит к активации Ca2+-зависимого воспалительного каскада с бесконтрольным выделением субстанции Р и двухвалентного оксида азота, вызывает спазм церебральных сосудов, повышение агрегации тромбоцитов, тем самым усиливая вазоактивное действие серотонина и уменьшая влияние простаглицлин-опосредованной релаксации гладкой мускулатуры сосудов [50, 51]. В связи с этим предполагается участие дефицита магния в основе патогенеза первичных типов головной боли (мигрени, головной боли напряжения, кластерной головной боли) с реализацией через механизмы центральной и периферической сенситизации [52]. Установлено, что дефицит магния отмечается более чем у половины пациентов с головной болью. Так, концентрация магния в моноцитах, эритроцитах и тромбоцитах у пациентов с головными болями снижена на 40-50% [52, 54].

Следует отметить общность клинической симптоматики дефицита магния и физиологических проявлений острой реакции на стресс (табл. 4). Так, ведущие клинические проявления стресса – тахикардия, повышение артериального давления, головные боли, эмоциональная лабильность, трудность концентрации внимания, спазмы и судороги – совпадают с симптомами дефицита магния [2, 10, 55].

Магний и аутодеструктивное (саморазрушающее) поведение

В современном мире человек постоянно испытывает воздействие стрессовых факторов различной природы. Научно-технический прогресс, ухудшение экологии, рост эмоциональной напряженности в обществе привели к значительному повышению частоты разнообразной патологии, в этиопатогенезе которой основная роль принадлежит стрессу [57]. Сложность, динамичность и противоречивость жизни ставят перед необходимостью поиска наиболее выгодных сценариев выхода из трудных ситуаций и конфликтов, а также всевозможных кризисов – от личностных до экономических.

С целью преодоления сложных жизненных ситуаций человек использует поведенческие реакции – от улучшения образа жизни до аутодеструктивного (самоповреждающего) поведения (например, курение, злоупотребление алкоголем, наркотическими веществами, переедание и др.) и рискованных видов деятельности. Доказано, что устойчивость к стресс-воздействиям среди населения существенно различается. Генетически детерминированный уровень возбудимости нервной системы является фактором риска развития постстрессорных патологических состояний и определяет специфику их проявления, обеспечиваемую различными цитогенетическими и молекулярно-клеточными механизмами [58]. При этом у лиц с аутодеструктивным (самоповреждающим) поведением с большей вероятностью будет отмечаться гипомagneмизм, поскольку, например, употребление алкоголя способствует увеличению выведения магния из организма [59]. Так, при хронической алкогольной зависимости развивается гипомagneмизм вследствие увеличения выведения магния почками, недостаточного поступления с пищей и ограниченного всасывания по причине пролиферативно-воспалительных процессов в кишечнике. Магний – естественный антагонист глутамата

в рецепторах NMDA в головном мозге. Как следствие, индивиды с хронической алкогольной зависимостью чаще страдают из-за выраженной активности NMDA в периоды абстиненции, что приводит к повышенной реакции активации вегетативной нервной системы (возбуждению). В эксперименте в культуре астроцитов крыс уменьшение уровня магния, стимулированное алкоголем, приводило к нарушению контроля уровня кальция в цитоплазме и биоэнергетических процессов в митохондриях, ведущих к перегрузке ионами кальция, ишемии и инсульту [60].

Расстройства пищевого поведения также обычно связаны с гипомagneмизмом, которая может сопровождаться гипокалиемией, гипокальциемией и гипофосфатемией [61]. По оценкам, содержание магния в рационе западной популяции постоянно уменьшается. Лица с недостаточным питанием, часто сопровождающимся хроническими стрессовыми ситуациями, нуждаются в назначении добавок магния, поскольку повышенное употребление углеводов, жиров, чрезмерное потребление кофе и газированных напитков снижают уровень магния в организме [14].

Благоприятные эффекты дополнительного назначения магния обусловлены снижением активности глутаматергических синапсов центральных нейронов, которые участвуют в системе вознаграждения, или системе внутреннего подкрепления (reward system), активируемой стрессом, и модулирующим влиянием на связывание опиоидных рецепторов [62]. Кроме того, применение магния опосредованно оказывает влияние на нейрогенез в гиппокампе посредством воздействия на кортикостероидные гормоны и таким образом может корректировать поведение наркозависимых лиц [63].

Наряду с алиментарным подходом оптимальная профилактика дефицита магния достигается путем применения магнийсодержащих препаратов. Для коррекции диетарной недостаточности магния используются препараты органических солей магния (лактата, цитрата, пиридолат) в сочетании с синергистом магния пиридоксином (витамин В6). Последний, кроме общеметаболического, обладает также хорошо известным антистрессорным эффектом, реализуемым в том числе на уровне периферических органов. Так, на модели экспериментального стресса показано подавление образования язв желудочно-кишечного тракта [64]. Пиридоксин также способствует проникновению ионов магния во внутриклеточное пространство и потенцирует абсорбцию магния лактата в кишечнике. Удачным примером такой комбинации является препарат Магне-В6, который широко применяется для коррекции дефицита магния в разных возрастных группах пациентов. Клинические данные свидетельствуют об эффективности препарата при экзогенной, реакционной тревожности легкой или средней тяжести. Отмечено, что 2-месячный курсовой прием комплекса магния лактата и пиридоксина (препарат Магне-В6) снижает уровень стресса, улучшает когнитивные функции, уменьшает субъективные проявления недостаточности пиридоксина, корректирует элементный гомеостаз (увеличивает уровень эссенциального макроэлемента магния, снижает содержание натрия, токсичного бария и условно-эссенциального бора) [55].

Выводы

Магний является одним из жизненно важных биологически активных микроэлементов, четвертым по распространенности катионом в организме. Он содержится в основном в костной, мышечной и нервной тканях; оказывает влияние на процессы нервно-мышечной передачи, микроциркуляцию, свертывание крови, энергетический и электролитный обмен, клеточный рост и т. д., обеспечивая нормальное функционирование практически всех систем организма. Дефицит магния является одной из основных причин стресса и низкой стрессоустойчивости. Снижение содержания магния дестабилизирует системы, ответственные за адаптацию, и способствует их сенситизации, что обуславливает тревожность и высокую стрессодоступность пациентов. Особо следует подчеркнуть необходимость поддержания нормального содержания магния в периоды интенсивной стрессовой нагрузки. Понимание механизмов участия магния в патогенезе стресса и развитии стресс-реакции позволит врачу общей практики своевременно оценить клинические проявления дефицита магния и провести мероприятия по его коррекции.

Данные клинических исследований свидетельствуют о перспективности пероральных препаратов органического магния и его синергиста пиридоксина для восполнения недостаточности магния в комплексной терапии стресса и его последствий.

Таблица 4. Сравнительная симптоматика дефицита магния и стресса [56]	
Симптоматика стресса	Симптоматика дефицита магния
Учащенное сердцебиение	Тахикардия, экстрасистолы
Повышение артериального давления	Повышение артериального давления
Нарушение сна: повышенная сонливость, частые ночные кошмары	Бессонница, кошмарные сновидения
Частые простуды или другие легкие недомогания	
Головные боли	Частая головная боль, внезапное головокружение, потеря равновесия, мелькание «мушек» перед глазами
Боли в животе, проблемы с пищеварением	Спастическая боль в желудке, пищеводе
Обострение астмы	Бронхоспазм
Мышечная напряженность в области шеи или головы	Судороги в мышцах, подергивание век
Гиперакузия	Гиперакузия
Сухость во рту	*
Влажные ладони	
	Онемение конечностей, покалывание в ногах
Чрезмерный аппетит или его отсутствие	Спастическая боль в желудке, пищеводе
Повышенная плаксивость	Эмоциональная неустойчивость
Плохое настроение: раздраженность, апатия	Эмоциональная неустойчивость
Трудности с концентрацией внимания	Трудности с концентрацией внимания
Эмоциональная неустойчивость	Эмоциональная неустойчивость, повышенная чувствительность к перемене погоды
Быстрая утомляемость	Быстрая утомляемость, ощущение тяжести в теле
**	Выпадение волос, ломкость ногтей, кариес
Примечания: * дефицит магния ассоциирован с нарушениями обмена глюкозы, которые часто сопровождаются симптоматикой сухости во рту; ** при длительном хроническом стрессе усиливается распад соединительной ткани.	

Современные подходы к антибиотикотерапии ИНДП: место макролидов

Казалось бы, этиология внебольничной и госпитальной пневмонии достаточно хорошо изучена, а в распоряжении врачей – целый арсенал противомикробных препаратов. Тем не менее инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) продолжают уносить человеческие жизни. Одной из наиболее острых проблем, связанных с высокими уровнями смертности от респираторных инфекций, является все возрастающая микробная резистентность к современным антибиотикам (АБ). О том, как оптимизировать антибиотикотерапию (АБТ) негоспитальной пневмонии, нашему изданию рассказал доцент кафедры общей практики – семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Геннадий Иванович Кочуев.



– ИНДП занимают одну из лидирующих позиций в структуре инфекционной патологии. Среди причин смерти их доля (ежегодно 3,2 млн летальных исходов) сопоставима с таковой ишемической болезни сердца и мозговых

инсультов (4,5 и 6,2 млн смертей в год соответственно); 58% случаев назначения АБ связаны с лечением ИНДП. В последние годы резко возросло число штаммов бактерий, резистентных к широко назначаемым АБ. При этом новых молекул АБ за последние несколько лет не появилось. Поэтому рациональное лечение инфекций подразумевает в том числе сохранение имеющихся в арсенале врача антибактериальных лекарственных средств.

Негоспитальная пневмония (НП) – это острое заболевание, которое возникло во внебольничных условиях и сопровождается симптомами ИНДП. Для НП характерны лихорадка, кашель, выделение мокроты (возможно гнойной), боль в груди и одышка, рентгенологические признаки очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы. Ежегодно наблюдается около 5,6 млн случаев НП, в 1,1 млн из них возникает необходимость в госпитализации. Смертность от НП в амбулаторных условиях составляет от 1 до 5%, среди пациентов, нуждающихся в госпитализации, – 12%. У больных, требующих лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), данный показатель может достигать 40%.

Наиболее частыми возбудителями НП являются *Streptococcus pneumoniae* (30-50%), *Haemophilus influenzae* (10-20%), *Chlamydia pneumoniae* (10-15%), *Mycoplasma pneumoniae* (10-15%), *Legionella pneumophila* (до 20%). При этом этиология НП во многом определяется клинической группой, к которой принадлежит пациент (табл.).

Даже при тщательном обследовании выявить возбудителя НП удастся не более чем в $\frac{2}{3}$ случаев (с учетом атипичной флоры и вирусов). Это отчасти связано с тем, что у 20-30% пациентов с НП отсутствует продуктивный кашель и материал для микробиологического исследования. Но даже при наличии отделяемой мокроты нет способов, позволяющих достоверно отличить микроорганизм-«свидетель», комменсал орофарингеальной зоны, от микроба-«виновника» воспалительного процесса в легких. Кроме того, традиционное лабораторное исследование осуществляется в течение не менее 48-72 ч, для верификации атипичных возбудителей и вирусов требуется еще больше времени. В связи с этим подавляющее большинство пациентов с НП как в амбулаторных условиях, так и в стационаре получают эмпирическую АБТ.

Диагноз НП может быть установлен, если у пациента на фоне выявления на рентгенограмме инфильтрата в легочной ткани имеется не менее 2 клинических признаков из следующих:

- острое начало заболевания с температурой тела выше 38 °С;
- кашель с отделением мокроты;
- физические признаки уплотнения легочной ткани (притупление или тупой перкуторный звук, ослабленное или жесткое бронхиальное дыхание, фокус звонких мелкопузырчатых хрипов или крепитации);
- лейкоцитоз $>10 \times 10^9/\text{л}$ или количество незрелых форм $>10\%$.

Для НП, вызванных типичными возбудителями (пневмококк, гемофильный стрептококк, стафилококк, гемофильная палочка), характерны яркие физикальные данные и выраженные нарушения функции легких, фебрильная температура, гомогенные тени инфильтративного характера на рентгенограмме. Атипичные НП (возбудитель – микоплазма, легионелла, клебсиелла и т. д.) характеризуются выраженным интоксикационным синдромом, отсутствием повышения количества нейтрофилов в крови, неявным нарушением функции легких в начале заболевания.

Так, легионеллезная НП характерна для лиц, занятых на земляных работах,

проживающих у открытых водоемов, контактирующих с кондиционерами, увлажнителями воздуха, а также лиц, которые часто находятся в аэропортах. Патоген хорошо адаптирован к воде плавательных бассейнов, колонизирует системы водоснабжения, резиновые изделия. Для легионеллезной НП характерно острое начало с высокой лихорадкой и внегочными проявлениями (диарея, миалгии, артралгии). Кашель, как правило, сухой, сопровождается плевральными болями, одышкой. При аускультации определяются влажные хрипы, крепитация, шум трения плевры. Рентгенологическая картина характеризуется инфильтрацией легочной ткани, быстрым прогрессированием и образованием обширных зон затемнения, нередко вовлечением плевры, абсцедированием. Помимо лейкоцитоза в общем анализе крови патогномичным признаком считают повышение СОЭ до 50-60 мм/ч.

Хламидийная НП чаще наблюдается в изолированных коллективах подростков, молодых людей, а также лиц, имеющих контакт с птицами. Заболевание характеризуется острым началом, высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией при отсутствии катаральных явлений. Характерным признаком является скудная аускультативная картина в течение первых 72 ч с последующим появлением жесткого дыхания, сухих хрипов. На рентгенограмме у таких пациентов обнаруживают очаговые или сливные инфильтраты, реакцию плевры, поражение преимущественно интерстиция. В общем анализе крови – умеренный лейкоцитоз, выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Микоплазменная НП наблюдается преимущественно у лиц молодого возраста, особенно в коллективах с тесными контактами (студенты, военнослужащие, работники рынка, жильцы общежитий). Заболевание отличается медленным началом и постепенным нарастанием симптомов в течение 7-10 дней. У пациентов может наблюдаться першение в горле, сухой изнурительный кашель, субфебрильная температура, которая на 3-4-й день повышается до 38-39 °С. При аускультации изменения в легких минимальны, дыхание ослабленное, жесткое. На рентгенограмме определяют характерную перибронхиальную, периваскулярную инфильтрацию, которая отличается медленным регрессом. Лейкоцитоз не характерен, СОЭ повышается до 30 мм/ч. Помимо привычной для врача клиники НП при микоплазменной инфекции возможны увеличение шейных лимфатических узлов, селезенки, кожные высыпания. Медленная санация бронхиального дерева приводит к синдрому гиперреактивности бронхов, который может сохраняться длительное время.

Следует учитывать факторы риска неблагоприятного исхода НП, к которым относятся:

- нарушение сознания;
- частота дыхания 30 и более уд./мин;
- артериальная гипотензия (систолическое давление ≤ 90 мм рт. ст., диастолическое давление ≤ 60 мм рт. ст.);
- азот мочевины >7 ммоль/л.

Пациенты с факторами риска подлежат обязательной госпитализации.

При назначении АБТ при НП следует учитывать, что АБ не действуют на вирусы, не предотвращают развитие бактериальных осложнений у пациентов с вирусными инфекциями, не угнетают иммунитет. Кроме того, их не следует менять каждые 6-7 дней. Для замены АБ должны быть веские причины: отсутствие клинического эффекта в течение 24-72 ч, развитие нежелательных осложнений и высокая потенциальная токсичность. У больных с тяжелой НП следует начинать лечение с наиболее эффективных препаратов. АБ не назначают вместе с антигистаминными

препаратами или нистатином. Нерациональное применение АБ – одна из главных причин развития и распространения антибиотикорезистентности.

На практике выбор АБ – непростая задача. Дифференцирование вирусных и бактериальных ИНДП зачастую вызывает сложности. Кроме того, рост устойчивости ключевых бактериальных возбудителей инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов к традиционно используемым АБ ограничивает выбор. При этом ряд факторов со стороны пациента повышают риск неудачи АБТ, даже если стартовый АБ был выбран правильно. Так, наличие инвалидирующих сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, заболевания печени и почек и т. д.), предшествующая АБТ или осложненное течение НП могут значительно снижать эффективность лечения.

У взрослых для лечения НП в амбулаторных условиях применяют амоксициллин или макролид *per os* при условии, что пациент не принимал АБ в последние 3 мес. Для больных, получавших АБ в последние 3 мес, препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, макролид или респираторный фторхинолон внутрь. Для лечения взрослых в условиях стационара в отделении общего профиля применяют β -лактамы в комбинации с макролидом парентерально или респираторные фторхинолоны парентерально.

Среди макролидов особого внимания заслуживает спирамицин (Роваміцин®). Спектр активности АБ Роваміцин® охватывает все ключевые респираторные патогены, включая атипичных возбудителей. Препарат проявляет слабую активность в отношении *H. influenzae*, однако высокоэффективен в лечении инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*.

Известно, что основным механизмом развития микробной резистентности к макролидам является эффлюкс – активное выведение АБ из микробной клетки (чаще всего встречающегося у штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*). В отличие от 14- и 15-членных макролидов (кларитромицина, азитромицина) 16-членный макролид Роваміцин® ввиду особенностей строения молекулы не подвержен эффлюксу. Поэтому по сравнению с другими макролидами резистентность к нему минимальна: Роваміцин® активен в отношении 75% штаммов *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, резистентных к 14- и 15-членным макролидам.

Еще одним преимуществом препарата Роваміцин® является его уникальный механизм действия. В отличие от 14-членных макролидов (эритромицина, кларитромицина) Роваміцин® способен соединяться не с одним, а с тремя (I-III) доменами 50S-субъединицы микробной рибосомы. Более длительное связывание с микробной рибосомой обеспечивает более длительный антимикробный эффект. Уровни спирамицина внутри клеток превышают сывороточные концентрации в 20-30 раз, препарат хорошо накапливается в тканях верхних (миндалины, аденоиды, синусы) и нижних дыхательных путей (легочная ткань, бронхиальный секрет, мокрота). Роваміцин® не обладает прокинетической активностью, не взаимодействует с цитохромом P450 и не влияет на метаболизм других препаратов. Важно, что Роваміцин® не обладает перекрестной резистентностью с β -лактамами.

Учитывая многочисленные преимущества, Роваміцин® может быть рекомендован для амбулаторного лечения ИНДП у взрослых. Рекомендованная доза составляет 3 млн МЕ 2 р/сут внутрь.

Подготовила Мария Маковецкая



Группа	Характеристика пациентов	Вероятные возбудители
1	Нетяжелое течение пневмонии (возможность амбулаторного лечения) у лиц с отсутствием серьезных сопутствующих заболеваний, не принимающих в течение последних 3 мес системные АБ ≥ 2 дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>
2	Нетяжелое течение пневмонии (возможность амбулаторного лечения) у лиц с серьезными сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими в течение последних 3 мес системные АБ ≥ 2 дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
3	Среднетяжелое течение заболевания (нуждающихся в госпитализации в терапевтическое или пульмонологическое отделение по медицинским показаниям)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
4	Тяжелое течение заболевания (необходимость госпитализации в ОРИТ)	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне..... 29

РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Оновлені рекомендації ESCEO (2016) з фармакотерапії
остеоартрозу колінного суглоба 20**

Належає застосування антибіотиків при гострих респіраторних захворюваннях у дорослих: рекомендації Американського коледжу лікарів-інтерністів та Центру контролю та профілактики хвороб

A.M. Harris, L.A. Hicks, A. Qaseem 60, 62

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Стресс: фокус на дефицит магния

И.И. Князькова.....3, 8-9

Комбинированная терапия при диабетической нейропатии
T. Varkonyi, L. Czupryniak, I. Gurieva и соавт.24-25

**Препараты железа в лечении анемии,
индуцированной химиотерапией 69**

Антибиотикотерапия, дисбактериоз и возможные риски 72-73

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Ефективність та безпечність глюкозаміну, хондроїтину, їх комбінації та целекоксибу в лікуванні остеоартриту колінного суглоба
C. Zeng, J. Wei, H. Li і співавт. 19-20

**Контроль частоты сердечных сокращений карведилолом
у пациентов с хронической фибрилляцией предсердий..... 27**
В обзоре представлены результаты зарубежного клинического исследования

Сравнение эффективности орального и интраартикулярного введения теносиновита у пациентов с остеоартритом коленного сустава	
M. Erbas, T. Simsek, H.A. Kiraz и соавт.	28
В обзоре представлены результаты зарубежного клинического исследования	

**Оптимізація профілактики життєво небезпечних аритмій і раптової
серцевої смерті в постінфарктних хворих
із використанням бісопрололу.....30-31**

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ

Эзомеразол: новые аспекты клинического применения	
Т.Л. Можина	5-6
Эзомеразол является неотъемлемым компонентом эрадикационных схем первой и второй линии	

Гастроентерологія • Дайджест	7
------------------------------------	---

Первичный склерозирующий холангит

K.N. Lazaridis, N.F. LaRusso 70-71

Более половины пациентов с ПСХ не предъявляют никаких жалоб, а подтвердить диагноз даже после получения печеночных проб бывает непросто

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Метформин: новые аспекты клинического применения 14-15

Похвальные отзывы относительно метформина подтверждены реальными фактами
и данными доказательной медицины



МАГНЕ-В[®]₆

Коли нам двом потрібен магній



Препарат МАГНЕ-В[®]₆
допомагає
нормалізувати
вміст магнію
в організмі¹

Спосіб застосування та дози¹.

Дорослі: 6–8 таблеток на добу за 2–3 прийоми під час їди.
Максимальна добова доза — 8 таблеток на добу.

¹Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В[®], таблетки, покриті оболонкою. Наказ МОЗ № 914 від 29.12.2015.
РЛ: UA/5476/02/01 (для реалізації лікарських засобів ввезених на митну територію України до спливу терміну придатності).
Наказ МОЗ України № 781 від 28.07.2016. РЛ: UA/5476/02/01.

Реклама лікарського засобу для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів,
а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилінська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01, www.sanofi.ua
SAJIA.MGP.16.03.0151

[illegible]

ДІОКОР

ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

ВАЛСАРТАН 80 МГ + ГІДРОХЛОРТІАЗИД 12,5 МГ
ВАЛСАРТАН 160 МГ + ГІДРОХЛОРТІАЗИД 12,5 МГ



- **ЕФЕКТИВНО ЗНИЖУЄ ТИСК ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ¹**
- **ЗАБЕЗПЕЧУЄ ОРГАНОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ²**
- **НЕ МАЄ ЕФЕКТУ «ВИСЛИЗАННЯ»³**



1. Wellington K, Faulds DM. Valsartan/hydrochlorothiazide: a review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the management of hypertension. Drugs. 2002;62(13):1983-2005.
2. Black HR, Bailey J, Zappe D, Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. Drugs. 2009;69(17):2393-414.
3. Радченко А.Д. Артеріальна гіпертензія, 2014; 2(34): с. 97-111.

**ПРЕПАРАТ
РОКУ 2016**

**ПЕРЕМОЖЕЦЬ ЩОРІЧНОГО КОНКУРСУ
ПРОФЕСІОНАЛІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ
«ПАНАЦЕЯ» 2016 РОКУ**

ЗАТВЕРДЖЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.05.2013, № 454; Реєстраційне посвідчення № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01. ЗМІНИ ВНЕСЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 04.09.2015 № 578. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 / ДІОКОР 160 (DIOCOR80) / (DIOCOR160). Діюча речовина: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160). Лікарська форма: таблетки. Фармакотерапевтична група: комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II, валсартан та діуретики. Код АТХ C09DA03. Фармакологічні властивості: діокор – антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тіазидний діуретик. Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення із сечі калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання: артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестази. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, симптоми гіперурикемії. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м²). Побічні реакції: тахікардія, артеріальна гіпотензія, васкуліти, нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синкопе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертиго, середній отит, порушення зору, назофарингіт, кашель, закладеність носа, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, задишка, фаринголарингеальний біль, синусит, діарея, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, гастроентерит, нудота, гіперкаліємія, зневоднення, поліакіурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж, реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судороги м'язів, розтягнення м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астения, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівнів білірубину, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показника гематокриту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лєпсе, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



Швейцарська якість, українська ціна

ТОВ ФАРМА СТАРТ | бульвар Івана Лєпсе, 8 | Київ |
03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія
Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino.ua



[illegible]

Метформин: новые аспекты клинического применения

Хвалебные эпитеты не составляют похвалы.
Похвала требует фактов, и притом умело поданных.
Жан де Лабрюйер

В эпоху высоких технологий и инновационных лекарственных средств практически невозможно себе представить лечение сахарного диабета (СД) 2 типа без метформина. Хорошо изученный на практике и показывающий оптимальные результаты, этот препарат пользуется спросом не только у врачей, но и у пациентов.

На страницах медицинских журналов и просторах всемирной информационной сети метформин называют «наиболее эффективным антидиабетическим средством», а также «единственным препаратом для одно-временной профилактики осложнений СД и сердечно-сосудистых заболеваний», «лекарством от рака и старости», «уникальным снадобьем для быстрого похудения», «волшебным лекарством со скрытыми возможностями». Перечисленные похвальные отзывы отнюдь не лесть, все эти высказывания подтверждены реальными фактами и данными доказательной медицины.

Только факты

Метформин — это единственный представитель группы бигуанидов, полученный из растения галеги лекарственной, снижающий уровень глюкозы в крови без риска развития гипогликемии, являющийся препаратом первой линии терапии СД 2 типа и входящий в перечень жизненно важных лекарств Всемирной организации здравоохранения. В настоящее время терапевтический потенциал этого препарата стремительно расширяется: опубликовано большое количество данных, подтверждающих роль метформина в лечении рака и кардиоваскулярных заболеваний, замедлении старения и модуляции кишечной микробиоты.

Изменение состава микробиоты на фоне терапии метформином объясняют активацией слизистой АМФ-активируемой протеинкиназы (AMP activated protein kinase, AMPK), способной поддерживать целостность кишечного барьера. На сегодняшний день считается, что сочетанная активация печеночной и слизистой АМПК способствует уменьшению содержания липолисахаридов в печени и системном кровотоке.

Гипогликемическое действие данного бигуанида связывают со способностью метформина ингибировать глюконеогенез посредством:

- активации печеночной АМПК с помощью печеночной киназы B1 (liver kinase B1 LKB1);
- ингибирования глюкагониндуцированной продукции циклического аденозинмонофосфата (АМФ) в результате блокады аденилатциклазы;
- ингибирования НАДН-коэнзима Q оксидоредуктазы (I комплекса) в митохондриальной цепи переноса электронов для уменьшения уровня аденозинтрифосфата (АТФ) и увеличения соотношения АМФ/АТФ, необходимого для последующей активации АМПК;
- ингибирования митохондриальной глицерин-3-фосфат дегидрогеназы (mG3PDH) и изменения транспорта НАДН из цитоплазмы в митохондрии (Marin-Penalver J. et al., 2016).

Ряд эффектов метформина, в том числе ингибирование клеточного роста, объясняют активацией LKB1, являющейся супрессором опухолевого роста и активатором АМПК.

Особенности клинического применения

Метформин, применяемый в качестве противодиабетического средства, снижает уровень гликемии натощак приблизительно на 20%, а концентрацию Hb_{1c} — на 1,5%. При необходимости он может назначаться в комбинации с производными сульфонилмочевины, глинидами, ингибиторами α-глюкозидазы, инсулином, тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа, агонистами рецепторов глюкагонподобного пептида. Метформин противопоказан больным с предрасположенностью к развитию лактатацидоза (пациентам, злоупотребляющим алкоголем, имеющим нарушение функции почек, сопутствующую патологию печени или отягощенный анамнез в отношении развития лактатацидоза, а также лицам, страдающим острой сердечной недостаточностью).

Применение этого бигуанида может сопровождаться появлением побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта (анорексия, тошнота, абдоминальный дискомфорт и диарея); как правило, они носят

транзиторный характер и легко переносятся пациентами. В редких случаях терапия метформином может спровоцировать развитие В₁₂-дефицитной анемии и лактатацидоза (Marin-Penalver J. et al., 2016).

Результаты обсервационных исследований утверждают, что метформин обладает целым рядом плейотропных эффектов: уменьшает распространенность неопластических заболеваний любой локализации, снижает уровень летальности у онкологических больных, увеличивает фертильность у пациенток с синдромом поликистозных яичников, замедляет процесс старения, способствует нормализации массы тела.

Кроме того, с помощью метформина можно снизить риск развития сердечно-сосудистых событий (инфаркта, инсульта) у лиц обоего пола, а также нормализовать течение гипертонической болезни. Возможность достижения таких удивительных результатов связывают с уникальной способностью этого бигуанида смягчать явления атерогенной дислипидемии: снижать концентрацию свободных жирных кислот, триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и увеличивать уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Раскрывая скрытые возможности

Известно, что дислипидемия в сочетании с инсулинорезистентностью является значимым фактором риска развития кардиоваскулярных событий. Метформин обладает дополнительным защитным эффектом в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений. Это утверждение не является голословным: гиполипидемическое действие данного бигуанида подтверждено результатами многочисленных клинических исследований. Одним из таких исследований является работа под руководством R. Goldberg (2013), отличительной чертой которой стал тщательный анализ липидного спектра, проведенный на уровне субфракций липопротеинов.

Материалы и методы

В исследовании, выполненном американскими учеными, приняли участие пациенты, у которых в рамках Программы профилактики диабета (Diabetes Prevention Program) было выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Исследователи использовали следующие критерии включения: возраст ≥25 лет, индекс массы тела (ИМТ) ≥24 кг/м², уровень гликемии натощак в пределах 95-125 мг/дл, уровень гликемии спустя 2 ч после проведения теста толерантности к глюкозе — 140-199 мг/дл. Из исследования исключались больные, принимавшие медикаменты, провоцирующие нарушение толерантности к глюкозе, а также пациенты, которые на протяжении последних 6 мес перенесли какое-либо кардиоваскулярное событие. Еще одним критерием исключения являлось наличие любого сопутствующего заболевания, способного значительно ограничить возможность пациента принимать активное участие в исследовании.

Всех участников рандомизировали в три группы: в первой группе пациентов назначали метформин (850 мг/сут), во второй — плацебо, а в третьей рекомендовали придерживаться положений интенсивной программы по модификации образа жизни (ИМОЖ) на протяжении 1 года. ИМОЖ была направлена на быстрое снижение массы (минимум на 7% от исходных значений) и удержание достигнутого результата посредством соблюдения гипокалорийной диеты с низким содержанием жира и увеличения физической активности минимум до 150 мин/нед. В данном исследовании диагноз СД устанавливали в соответствии с диагностическими критериями American Diabetes Association: на основании ежегодного проведения теста толерантности к глюкозе или определения уровня гликемии натощак один раз в полгода.

R. Goldberg и соавт. рандомизировали 3234 пациентов, для дальнейшего анализа использовались результаты обследования больных, прошедших врачебный осмотр в контрольных точках (n=2023); ученые получили 1645 образцов парных сывороток (группа плацебо: n=553; группа метформина: n=558; группа ИМОЖ: n=534). Перед началом рандомизации все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Оценку демографических и клинических данных проводили с помощью стандартизованного опросника. Уровень артериального давления, а также все необходимые антропометрические показатели определялись при помощи стандартных методик. Дизайн исследования предусматривал сбор и анализ информации о привычном рационе (при включении пациента в исследование) и соблюдении диетических рекомендаций (спустя 12 мес терапии) с использованием Модифицированного опросника частоты потребления различных пищевых продуктов. Ученые также измеряли уровень физической нагрузки при помощи суммарного метаболического эквивалента, а также определяли уровень гликемии натощак, концентрацию инсулина, адипонектина и ХС в сыворотке крови, показатели липидограммы и средневзвешенные размеры ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR). Для обнаружения и характеристики субфракций липопротеинов у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе использовали сразу две методики: ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) и ультрацентрифугирование в градиенте плотности.

Результаты

Клинические и метаболические параметры

Основные клинические и метаболические характеристики, как на момент включения в исследование, так и спустя 12 мес от его начала, представлены в таблице 1.

Характеризуя исходные клинико-демографические показатели, исследователи подчеркнули сопоставимость сформированных групп. Спустя 12 мес терапии ученые зафиксировали статистически достоверные изменения некоторых антропометрических показателей, а также уровня гликемии, концентрации адипонектина и свободных жирных кислот, индекса HOMA-IR и степени физической активности. Исследователи выявили интересный факт: концентрация ТГ снизилась только в группе ИМОЖ, тогда как содержание ХС ЛПВП

	Исходные показатели			Через 12 месяцев терапии		
	Группа			Группа		
	Плацебо	Метформин	ИМОЖ	Плацебо	Метформин	ИМОЖ
ИМТ, кг/м ²	33,7±6,6	33,7±6,5	33,5±6,4	33,7±6,9	32,5±6,5*	30,8±6,0* **
Объем талии, см	104±14	105±15	105±14	104±14	102±14	98±14 * **
Гликемия, ммоль/л	5,9±0,4	5,9±0,4	5,9±0,4	5,94±0,78	5,66±0,56*	5,61±0,56*
Hb _{1c} , %	5,93±0,48	5,93±0,5	5,91±0,52	6,00±0,59	5,91±0,48*	5,79±0,48 * **
Физическая активность, ч/нед	10 [4,22]	11 [4,22]	6 [4,21]	11 [4,23]	12 [6,24]	17 [10,28] * **
НОМА-IR	6,1 [4,1-8,6]	6,2 [4,2-9,0]	6,0 [4,2-8,7]	5,8 [4,3-9,1]	5,1 [3,4-7,2]*	4,3 [2,9-6,4]*
Адипонектин, мкг/мл	7,9±3,4	8,2±3,6	8,1±3,7	8,0±3,4	8,5±3,9	9,0±3,0* **

Примечания: исходные данные и результаты лечения представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение либо медианы [межквартильный диапазон]; * — достоверные различия на момент начала исследования по сравнению с плацебо (p<0,01); ** — достоверные различия спустя 12 мес терапии по сравнению с метформином (p<0,01).

в сыворотке крови возросло как у пациентов, вошедших в состав группы ИМОЖ, так и у больных из группы метформина. Ни в одной из трех групп не было зарегистрировано значимых изменений концентрации ХС ЛПНП.

Субфракции липопротеинов (результаты ЯМР)

В таблице 2 приведены нескорректированные средние значения липопротеинов в динамике лечения.

Сопоставляя исходные характеристики размеров и концентраций мелких, средних и крупных частиц ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП, ученые не выявили достоверных межгрупповых различий. Однако спустя 12 мес лечения таковые появились: концентрация крупных частиц ЛПОНП и размеры ЛПОНП у больных, вошедших в состав группы ИМОЖ, были значительно меньше, чем у пациентов в группах плацебо и метформина ($p<0,01$). Размеры ЛПНП и концентрация крупных частиц ЛПНП в группах ИМОЖ и метформина превосходили аналогичные показатели в группе плацебо; содержание мелких частиц ЛПНП у пациентов, принимавших метформин или поддерживавших ИМОЖ, значительно уступало таковому у больных, получавших плацебо (во всех случаях $p<0,01$). Интересно, что значения перечисленных показателей в группе ИМОЖ достоверно (во всех случаях $p<0,01$) превышали соответствующие параметры в группе метформина. Подобная зависимость зафиксирована в отношении субфракций ЛПВП: концентрация крупных частиц ЛПВП, а также размеры ЛПВП у больных из группы ИМОЖ превосходили аналогичные показатели у пациентов из группы плацебо и метформина (во всех случаях $p<0,01$).

Исследователи зафиксировали значимое уменьшение содержания крупных частиц ЛПОНП, а также размеров ЛПОНП в группе ИМОЖ по сравнению с группой метформина и плацебо. Несмотря на отсутствие достоверных изменений концентрации ХС ЛПНП, в группе ИМОЖ общее количество частиц ЛПНП несколько снизилось, вероятно, вследствие падения концентрации мелких ЛПНП; зарегистрирована также тенденция к увеличению содержания крупных частиц ЛПНП (во всех случаях $p<0,01$).

Подобные изменения, хотя и менее значимые, были отмечены в группе метформина по сравнению с плацебо (во всех случаях $p<0,01$).

Проводимая терапия способствовала достоверному увеличению размера ЛПНП у больных, соблюдавших принципы ИМОЖ, по сравнению с аналогичным показателем у пациентов, получавших метформин или плацебо ($p<0,01$). В группах ИМОЖ и метформина зафиксировано достоверное увеличение размера ЛПВП, концентрации крупных частиц ЛПВП по сравнению с плацебо; в то же время содержание мелких ЛПВП в группе ИМОЖ уменьшилось ($p<0,01$), а в группе метформина возросло.

Обсуждение

Отличительной чертой данного исследования является одновременное использование двух современных методик: ультрацентрифугирования в градиенте плотности для определения изменения плотности липопротеинов и ядерного магнитного резонанса, предназначенного для фракционирования липопротеинов по размеру и содержанию их частиц в сыворотке крови. Анализ перечисленных параметров проводился у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе в динамике лечения метформином или соблюдения норм ИМОЖ. Вышеперечисленные методики имеют свои преимущества и недостатки.

Ультрацентрифугирование в градиенте плотности является более дорогостоящим и трудоемким методом по сравнению с ЯМР, поэтому оно реже используется в клинической практике. При помощи ЯМР можно провести детальный анализ субфракций ЛПВП в зависимости от их размера и концентрации частиц, что невозможно при использовании процедуры ультрацентрифугирования в градиенте плотности. Одновременное применение этих двух уникальных методик позволило авторам исследования подтвердить данные предыдущих работ и получить новую информацию об изменении размеров и плотности субфракций ЛПОНП и ЛПНП на фоне терапии метформином и ИМОЖ.

Применив указанные методики фракционирования липопротеинов, ученые доказали, что изменение уровня ТГ и ХС ЛПВП (но не ХС ЛПНП) сопровождается благоприятными и достаточно распространенными изменениями концентраций, размеров и плотности частиц ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП. ИМОЖ оказывала значимое влияние на липопротеины всех классов. Во-первых, соблюдение норм ИМОЖ было ассоциировано с уменьшением концентрации крупных и средних частиц ЛПОНП, способствовало снижению размеров ЛПОНП и, следовательно, сокращению плавающих и плотных частиц ЛПОНП. Во-вторых, ИМОЖ содействовала уменьшению содержания мелких частиц ЛПНП и ультрацентрифугированной плотности ЛПНП, а также умеренному увеличению концентрации крупных частиц ЛПНП по данным ЯМР, обусловив тем самым увеличение размеров ЛПНП и уменьшение общего количества ЛПНП. В-третьих, зафиксированный рост (24%) концентрации крупных частиц ЛПВП индуцировал увеличение размеров ЛПВП. Вероятно, выявленные изменения способствуют уменьшению атерогенности липидного профиля. Несмотря на то что патогенетические механизмы возникновения этих эффектов еще окончательно не изучены, R. Goldberg и соавт. полагают, что гиперпродукция крупных плавающих частиц ЛПОНП является первым шагом в развитии синдрома инсулинорезистентности, трансформации ЛПНП и ЛПВП в небольшие плотные проатерогенные частицы.

Снижение массы тела полностью меняет выявленные патологические нарушения. Уменьшение плотности небольших ЛПНП, вероятно, является следствием падения активности обмена ТГ и эфиров ХС, способствует образованию крупных плавающих ЛПНП, являющихся менее атерогенными. Эти изменения сопровождаются снижением общей концентрации ЛПНП, что содействует более быстрому клиренсу крупных частиц ЛПНП. Данный факт имеет большое клиническое значение, т. к. исследователи зафиксировали сильную корреляционную взаимосвязь между уровнем ЛПНП и распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, общая концентрация которых, в отличие от ХС ЛПНП, не претерпевала значимых изменений в обследованной группе. Увеличение соотношения между крупными и мелкими частицами ЛПВП, вероятно, обусловлено уменьшением их ремоделирования, а также ассоциировано со снижением сердечно-сосудистого риска. В целом ученые считают ИМОЖ-индуцированное уменьшение ЛПОНП, снижение концентрации мелких плотных ЛПНП и рост соотношения крупные/мелкие частицы ЛПВП благоприятным признаком.

Метформин не оказывает значимого влияния на уровень ЛПОНП, но ассоциирован с изменениями субфракций ЛПНП, подобными тем, которые наблюдаются при ИМОЖ, хотя и в более малых размерах. До настоящего времени не было сообщений, описывающих

увеличение концентраций крупных и мелких частиц ЛПВП на фоне терапии метформином. В отличие от ИМОЖ эти отклонения ЛПНП и ЛПВП не сопровождаются изменением концентрации ТГ или ЛПОНП, предполагая другой, независимый механизм трансформации ТГ/ЛПОНП. Клиническая значимость повышения концентрации мелких частиц ЛПВП остается пока неясной. Гемфиброзил является известным фармакологическим препаратом, применение которого сопровождается увеличением концентрации мелких частиц ЛПВП; по данным одного интервенционного исследования, гемфиброзиндуцированный рост содержания мелких частиц ЛПВП ассоциирован с уменьшением количества сердечно-сосудистых событий. Хотя авторы исследования не смогли объяснить зарегистрированные метформининдуцированные изменения ЛПВП, R. Goldberg и соавт. считают, что метформин и ИМОЖ модифицируют уровень ЛПВП посредством различных патогенетических механизмов.

Каковы возможные детерминанты этих изменений липопротеинов? Снижение концентрации насыщенных жирных кислот и увеличение физической активности, являющиеся ключевыми элементами ИМОЖ, могут видоизменить субфракционный состав липопротеинов. Однако эти факторы оказали незначительное влияние на зафиксированные изменения. Наиболее значимыми оказались изменения ИМТ и окружности талии. Несмотря на то что каждый из этих параметров имел сопоставимую сильную корреляционную взаимосвязь ($r=0,90$) с субфракциями липопротеинов, исследователи сочли влияние ИМТ более значимым, т. к. наиболее сильная корреляционная связь зафиксирована между этим показателем и изменением липопротеинов, в отличие от объема талии. Ученые также зарегистрировали положительную корреляционную взаимосвязь между ИМТ и крупными частицами ЛПОНП, размером ЛПОНП, мелкими частицами ЛПВП, а также отметили обратную корреляционную зависимость между ИМТ и крупными частицами ЛПВП. Поскольку изменения липопротеинов в группе ИМОЖ были ассоциированы со значениями ИМТ, исследователи предположили, что снижение массы тела, достигнутое за счет изменения образа жизни, приводит к возникновению большинства из вышеописанных эффектов. Механизмы, связывающие изменение ИМТ и модификацию липопротеинов, достаточно сложны, т. к. коррекция массы тела приводит к различным альтерациям, влияющим на метаболизм липопротеинов, среди которых наиболее важным является увеличение чувствительности к инсулину. В связи с выявленным фактом исследователи заинтересовались ролью адипонектина (адипокина, модулирующего чувствительность липопротеинов к инсулину) в развитии дислипидемии. Проанализировав полученные результаты, ученые выявили прямую корреляционную зависимость между уровнем адипонектина и концентрацией ХС ЛПВП и обратную взаимосвязь между этим адипокином и ТГ.

Таким образом, авторы этого широкомасштабного продолжительного исследования впервые доказали, что ИМОЖ и терапия метформином не только замедляют развитие СД, но и способствуют появлению благоприятных изменений субфракций липопротеинов, нивелируя явления дислипидемии. Достоверные изменения были зарегистрированы по истечении 12-месячной терапии, но R. Goldberg и соавт. утверждают, что положительная динамика начинает отмечаться вскоре после начала терапии. Ученые объясняют нормализацию липидного спектра при ИМОЖ снижением массы тела и ассоциированными с ним метаболическими изменениями, уменьшением инсулинорезистентности и увеличением концентрации адипонектина. В отличие от ИМОЖ действие метформина обусловлено не только уменьшением массы, но и связано с другими специфическими, пока не известными механизмами.

В настоящее время метформин одобрен только для лечения СД 2 типа, однако результаты многочисленных исследований указывают на огромный терапевтический потенциал этого препарата. Продолжая изучать эффекты метформина, ученые предоставляют клиницистам возможность осознанно и безопасно использовать данное лекарственное средство в клинической практике, в том числе для нивелирования явлений дислипидемии у больных СД 2 типа.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Лада Матвеева



Таблица 2. Субфракции липопротеинов (по данным ЯМР)							
		Исходные показатели			Через 12 месяцев терапии		
		Группа			Группа		
		Плацебо	Метформин	ИМОЖ	Плацебо	Метформин	ИМОЖ
Частицы ЛПОНП	Размер, нм	53±8	54±8	53±8	53±8	53±8	51±8 ***
	Мелкие, нмоль/л	31±18	30±17	30±17	31±18	31±17	29±17
	Средние, нмоль/л	30±20	29±20	30±21	31±20	30±20	28±20
	Крупные, нмоль/л	8,0±7,3	8,1±7,1	8,1±7,8	8,1±8,1	7,5±7,3	6,1±6,5**
Частицы ЛПНП	Размер, нм	20,5±0,6	20,5±0,6	20,5±0,6	20,5±0,6	20,5±0,6	20,7±0,6***
	Мелкие, нмоль/л	806±405	793±394	780±400	784±392	711±354*	626±396*
	Крупные, нмоль/л	422±262	423±255	426±268	407±260	435±270	460±257*
Частицы ЛПВП	Размер, нм	8,9±0,4	8,9±0,4	8,9±0,4	8,9±0,4	8,9±0,4	9,0±0,4***
	Мелкие, нмоль/л	19±5	19±5	19±5	20±5	20±6	18±6**
	Средние, нмоль/л	12±5	12±6	12±5	12±6	12±6	12±6
	Крупные, нмоль/л	3,9±2,5	4,1±2,5	4,1±2,5	4,1±2,5	4,6±2,7*	5,1±2,9***
Примечания: * – достоверные различия на момент начала исследования по сравнению с плацебо ($p<0,01$); ** – достоверные различия спустя 12 мес терапии по сравнению с метформином ($p<0,01$).							



MoviHealth
Pharmaceutical company, Switzerland



мелоксикам 15 мг, 7,5 мг
таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині

мелоксикам 15 мг/ 1,5 мл
розчин для ін'єкцій

Мовіксикам® ОДТ та Мовіксикам® ампули

Єдиний інноваційний швидке усунення болю і запалення в суглобах
ородиспергуємий мелоксикам в Україні,¹ швидкість досягнення максимальної пікової концентрації в плазмі крові на 20% вище, ніж у традиційних таблеток²
а також розчин для ін'єкцій зручність застосування
особливо у пацієнтів з розладами ковтання
доведена безпека³⁻⁵
з боку ССС, ШКТ, печінки, нирок

**Біоеквівалентність
доведена в Європі²**



Мовекс® Комфорт

**ЕФЕКТИВНА КОМБІНАЦІЯ ХОНДРОЇТИНУ
СУЛЬФАТУ ТА ГЛЮКОЗАМІНУ СУЛЬФАТУ
З НАЙВИЩИМ РІВНЕМ ДОКАЗОВСТІ 1А⁶**

глюкозаміну сульфат 500 мг
хондроїтину сульфат 400 мг



Мовекс® Актив

**ШВИДКЕ ЗНЕБОЛЕННЯ З КЛІНІЧНО
ДОВЕДЕНОЮ ХОНДРОПРОТЕКЦІЄЮ⁶**

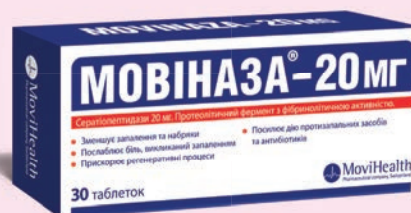
калію диклофенак 50 мг
глюкозаміну сульфат 500 мг
хондроїтину сульфат 400 мг



МОВІНАЗА® – 10мг

серратіопептидаза
таблетка та кожна гранула вкриті кишковорозчинною оболонкою

**ПОДВІЙНИЙ ЗАХИСТ ДЛЯ ЕТАПНОЇ
ЕНЗИМОТЕРАПІЇ НАБРЯКІВ І ЗАПАЛЕННЯ**



МОВІНАЗА® – 20мг

серратіопептидаза
таблетка та кожна гранула вкриті кишковорозчинною оболонкою

Мовіксикам® ОДТ. Показання: Короткотривале симптоматичне лікування загострення остеоартрозу. Довготривале симптоматичне лікування ревматоїдного артриту та анкілозівного спондиліту. **Спосіб застосування.** Таблетку покласти на язик і чекати поки вона повністю розчиниться. Після розчинення запити водою. Таблетку не розжовувати і не ковтати цілою.

Мовіксикам® ампули. Показання: Початкове та короткотривале симптоматичне лікування гострого нападу ревматоїдного артриту та анкілозівного спондиліту, болю при остеоартритах (артрози, дегенеративні захворювання суглобів та хребта). **Спосіб застосування:** Мовіксикам® слід застосовувати шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Одна ін'єкція 15 мг 1 раз на добу. Лікування повинно обмежуватися однією ін'єкцією на початку терапії з максимальною тривалістю до 2-3 днів у обґрунтованих виняткових випадках (наприклад коли пероральний та ректальний шляхи застосування неможливі).

Мовекс® Актив. Показання. Лікування захворювань опорно-рухового апарату, що супроводжуються ознаками запалення, болем, дегенеративно-дистрофічними змінами хрящової тканини суглобів і хребта, зменшенням рухливості суглобів. Остеоартрити, періартрити, (у тому числі колінного, кульшового суглобів, міжхребцевого остеохондроз, спондилоартроз), ревматоїдний артрит, переломи і травми (для прискорення утворення кісткового мозолу), посттравматичне запалення м'язів тканин і опорно-рухового апарату (внаслідок розтягнення, ударів). **Спосіб застосування.** Дорослим по 1 табл. 3 р/добу, після їди. Схему лікування підбирати індивідуально. Після зняття болювого синдрому лікування продовжити препаратом Мовекс® Комфорт.

Мовекс® Комфорт. Показання. Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів та хребта; первинний та вторинний остеоартроз, остеохондроз, плечопатковий періартрит; переломи (для прискорення утворення кісткового мозолу). **Спосіб застосування.** Дорослим по 1 табл. 3 р/добу протягом 3-х тижнів; далі по 1 табл. 2р/добу протягом 3-х місяців. Курс повторюють 2–3 рази на рік або як призначив лікар.

Мовіназа®. Показання. Захворювання опорно-рухового апарату та хірургічні захворювання: розтягнення та розриви зв'язок, переломи та вивихи, набряки, спричинені пластичною операцією; захворювання органів дихання: зменшує в'язкість мокротиння та полегшує відходження його з дихальних шляхів; захворювання ЛОР-органів: полегшує відходження секрету придаткових пазух; захворювання шкіри: гострі запальні дерматози; захворювання жіночих статевих органів та молочних залоз: гематоми, застій у молочних залозах. **Спосіб застосування.** Препарат призначають дорослим внутрішньо по 1 таблетці 1-3 рази на добу після їжі. Таблетки слід ковтати, не розжовуючи, запивати 1 склянкою води. Максимальна добова доза — 30 мг. Доза та тривалість курсу лікування залежать від характеру та динаміки патологічного процесу і визначаються у кожному випадку індивідуально лікарем.

1. За даними Proxima Research, жовтень 2016

2. Bioequivalence study of a novel orodispersible tablet of meloxicam in a porous matrix after single-dose administration in healthy volunteers. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 51 No. 3/2013 (234-243)

3. Singh G, Traiadafilopouros. Meloxicam has a low risk of serious upper gastrointestinal complications: pooled analysis of 27,039 patients, Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2001; Prague, Czech Republic, abstract SAT0085.

4. Singh G, Lanes S, Traiadafilopouros G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. Am J Med. 2004; 117(2):100-6

5. Sanches-Martinez D, Arana A, Castellsague J, Perez-Guthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: A case/noncase analysis of spontaneous reports. Clin Ther. 2006; 28(8):1123-1132

6. Рекомендації OARSI, 2009; EULAR, 2003

Повна інформація про лікарський засіб, в тому числі характеристика, лікувальні властивості та можлива побічна дія, міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

РП № UA/13585/01/02, РП № UA/13585/01/01 від 29.04.2014, РП UA/14916/01/01 від 01.02.2016, РП № UA/10205/01/01 від 19.08.2014, РП № UA/9817/01/01 від 27.06.2014, РП № UA/11619/01/02, РП № UA/11619/01/01 від 12.05.2016

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

www.movi-health.com.ua

C. Zeng, J. Wei, H. Li і співавт.

Ефективність та безпечність глюкозаміну, хондроїтину, їх комбінації та целекоксибу в лікуванні остеоартриту колінного суглоба

Дане дослідження спрямоване на оцінку ефективності та безпечності глюкозаміну, хондроїтину, їх поєднання чи целекоксибу в лікуванні остеоартриту колінного суглоба (ОАКС). Для цього було проведено пошук по базах PubMed, Embase та Cochrane Library від їх заснування до лютого 2015 р. Загалом до аналізу включено 54 дослідження за участю 16 427 пацієнтів. Поєднання глюкозаміну з хондроїтином, монотерапія глюкозаміном та целекоксибом виявились ефективнішими за плацебо у зменшенні болю та поліпшенні функції суглоба. Всі способи лікування продемонстрували клінічно значуще зменшення болю в порівнянні з початком лікування, але тільки поєднання глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату забезпечило клінічно значуще покращення функції суглоба в порівнянні зі стартовим рівнем. Стосовно структурно-модифікуючого ефекту монотерапія глюкозаміном та хондроїтином призводила до істотного зменшення звуження суглобової щілини. Хоча стосовно побічних ефектів (ПЕ) (а саме дострокове припинення участі в дослідженні через ПЕ, серйозні ПЕ та кількість пацієнтів з ПЕ) різниці між способами лікування виявлено не було, додатковий класичний метааналіз показав, що лікування целекоксибом супроводжувалось більшою частотою гастроінтестинальних ПЕ у порівнянні з групою плацебо. Таким чином, це дослідження забезпечує доказову базу стосовно симптоматичної ефективності комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату в лікуванні ОАКС.

Протягом останніх років у світі триває запекла полеміка з приводу ефективності глюкозаміну сульфату, хондроїтину сульфату та їх комбінації у лікуванні остеоартриту колінного суглоба — ОАКС (Glyn-Jones S. et al., 2015). Рекомендації Американського коледжу ревматології умовно не підтримують використання глюкозаміну та хондроїтину в лікуванні ОАКС (Hochberg M.C. et al., 2012). Вказівки для клінічної практики Американської академії ортопедичної хірургії вказують на те, що застосування глюкозаміну і хондроїтину не може бути рекомендовано (Jevsevar D.S., 2013). Аналогічно рекомендації Міжнародного товариства дослідження остеоартриту (Osteoarthritis Research Society International, OARSI), видані у 2014 р., не радять використовувати ці продукти (Jevsevar D.S., 2013). Проте, незважаючи на всі ці положення, глюкозамін та хондроїтин, що часто продаються як безрецептурні препарати, є одними з найбільш популярних харчових добавок в Америці (Dahmer S. et al., 2008; Yang S. et al., 2015).

У той же час Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських препаратів США (FDA) в грудні 1998 р. схвалило целекосиб як перший специфічний інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). У подальшому препарат став лідером за частотою призначень серед інгібіторів ЦОГ-2. Через наявність побічних ефектів (ПЕ) інші представники специфічних інгібіторів ЦОГ-2, такі як еторикосиб, рофекоксиб, етодолак, вальдекосиб та луміракоксиб, ще не пройшли сертифікацію FDA. Тому целекосиб є єдиним селективним нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП), доступним у США, що рекомендується чи умовно рекомендується всіма вищеназваними контролюючими органами.

Нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження (РКД), проведене М.С. Hochberg та співавт. (2015), виявило, що в пацієнтів з больовим синдромом внаслідок ОАКС глюкозаміну сульфату в комбінації з хондроїтином сульфатом продемонстрував зівставну із целекоксибом результативність на тлі хорошого профілю безпеки. Ефективність целекоксибу в лікуванні остеоартриту в порівнянні з плацебо була доведена попереднім метааналізом (Zeng C. et al., 2015), але ефективність глюкозаміну та хондроїтину, а особливо їх поєднання, у порівнянні з плацебо досі залишається невизначеною. Метааналіз S.Wandel та співавт. (2010) показав, що глюкозамін, хондроїтин та їх комбінація не зменшує біль у суглобах та не впливає на звуження суглобової щілини в порівнянні з плацебо, тому органи охорони здоров'я та страхові компанії не повинні компенсувати вартість цих засобів. Однак ці докази виявились обмеженими, оскільки до аналізу було включено тільки 10 досліджень, серед яких лише одне пряме порівняння основної групи з плацебо. До того ж целекосиб (інший популярний пероральний препарат для лікування остеоартриту) не був включений до байєсівської моделі цього випробування. Як наслідок, суперечки з приводу ефективності глюкозаміну та хондроїтину в пацієнтів з остеоартритом тривають.

Суть цього дослідження полягає в метааналізі існуючих РКД щодо профілю безпеки та ефективності глюкозаміну сульфату, хондроїтину сульфату, їхньої комбінації чи целекоксибу в контролі ОАКС.

Матеріали та методи

Було проведено пошук в електронних базах даних (Cochrane Library, PubMed, Embase) до лютого 2015 р. за ключовими словами, пов'язаними з остеоартритом, та виділено відповідні РКД. Для пошуку випробувань, які тривають на сьогодні чи результати яких не опубліковано, проаналізовано сайти реєстру клінічних досліджень BOO3 (ICTRP) та ClinicalTrials.gov. Крім того, було переглянуто літературні джерела та огляди, згадані у вибраних статтях.

До цього метааналізу були включені такі РКД: дослідження пацієнтів з ОАКС; дослідження, що включали хоча б два з таких методів лікування: застосування 200 мг/добу целекоксибу перорально, глюкозаміну, хондроїтину, комбінація цих двох речовин та плацебо; дослідження, що описували біль, функцію суглобів, структурно-модифікуючий ефект чи ПЕ в пацієнтів. Також критеріями включення були виклад англійською мовою та доступність даних. Вторинні дослідження, зокрема деякі комбіновані аналізи РКД, були проігноровані.

Цей мережевий метааналіз був спрямований на визначення зменшення болю та покращення функції суглоба від початкового рівня до кінця лікування за допомогою целекоксибу (200 мг/добу перорально), глюкозаміну сульфату, хондроїтину сульфату, поєднання останніх двох засобів чи плацебо при ОАКС.

Рівень болю визначався за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) або був приведений до значень цієї шкали. Зміна на 2 пункти та більше вважалася клінічно значущим покращенням (Bannuru R.R. et al., 2015; Pham T. et al., 2004). Якщо в дослідженні використовувалося кілька шкал болю, за пропозицією Р. Juni та співавт. застосовувалася найвища в ієрархії шкала (2006). Для оцінювання функції суглоба було застосовано адаптовану під шкалу індексу артрити університетів Західного Онтаріо та МакМастера (WOMAC). Якщо показник функції суглоба за WOMAC не згадувався в дослідженні, використовувалася індекс Лекена, загальна оцінка за шкалою WOMAC чи інші відповідні шкали. Для оцінювання ширини суглобової щілини використовувалася середня різниця у вимірах.

Визначення безпеки та переносимості проводилося на основі кількості пацієнтів, які відмовилися від лікування через ПЕ та перенесли серйозні ПЕ (СПЕ). До порівняння було включено 6 типів ПЕ: з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи (ССС), центральної нервової системи, кістково-м'язової системи, інфекційні процеси та шкірні прояви.

До цього огляду було включено 54 дослідження. Під час метааналізу застосовано байєсівську модель. Мережевий метааналіз поєднує прямі та непрямі докази всіх первинних досліджень, що часто вважається його основною перевагою (Zeng C. et al., 2015; Cipriani A. et al., 2013). Також мережевий метааналіз дозволяє ранжувати аналізовані методи лікування за допомогою показника SUCRA (surface under the cumulative ranking), який для найкращого способу лікування становить 100%, а для найгіршого — 0% (Chaimani A. et al., 2013; Salanti G. et al., 2011). Статистичний аналіз був проведений за допомогою програмного забезпечення WinBUGS (версія 1.4.3), R (версія 3.0.2) та STATA (версія 11.0).

Результати

Ефективність у вгамуванні болю. Загалом зміни в інтенсивності болю описували 34 дослідження. Целекоксиб, глюкозамін, хондроїтин і комбінація глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату показали значно кращу ефективність у зменшенні болю порівняно із групою плацебо. Істотної різниці між будь-якими двома групами лікування не спостерігалось: за допомогою всіх стратегій лікування вдалося досягти клінічно значущого зменшення болю. Після виключення досліджень з недостатньо методологічною якістю чи без комерційної підтримки результати суттєво не змінилися.

Вплив на покращення функції. Зміни функції суглоба оцінювались у 30 дослідженнях. Целекоксиб, глюкозамін сульфат та його комбінація з хондроїтином сульфатом продемонстрували більш виражений вплив на покращення функції в порівнянні з групою плацебо. Після математичної обробки отриманих даних був виявлений кращий вплив целекоксибу на функцію суглоба в порівнянні з хондроїтином. Між іншими групами лікування різниці щодо покращення функції не спостерігалось. Глюкозамін сульфат у поєднанні з хондроїтином сульфатом виявився єдиним способом лікування, який відповідав попередньо визначеним критеріям клінічно значущого покращення функції.

Звуження суглобової щілини. Тільки 7 досліджень визначали вплив лікування на звуження суглобової щілини. На тлі застосування глюкозаміну та хондроїтину воно було значно меншим, ніж на тлі плацебо. Між будь-якими іншими групами відмінностей не спостерігалось.

Переносимість та ПЕ. У 38 дослідженнях зафіксовано відмови пацієнтів від участі у зв'язку з ПЕ на тлі лікування; у 21 випробуванні зареєстровано СПЕ, а 25 робіт надали інформацію щодо кількості пацієнтів з ПЕ. Аналіз за типами ПЕ мав такі результати: целекосиб виявився єдиним методом лікування, за використання якого ПЕ з боку ШКТ виникали частіше, ніж на тлі плацебо (відношення шансів — 1,17; 95% довірчий інтервал 1,02-1,34). Після виключення досліджень з поганою методологічною якістю результати значно не змінилися.

Обговорення

Цей метааналіз включав 54 дослідження за участю 16 427 пацієнтів з ОАКС. Результати продемонстрували значну ефективність комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату в зниженні інтенсивності болю та покращенні функції суглоба в порівнянні з групою плацебо. Ця комбінація виявилась єдиним способом лікування, що продемонстрував клінічно значуще покращення функції суглоба та зменшення болю в порівнянні з показниками на початку лікування. До того ж між п'ятьма варіантами проаналізованого лікування не спостерігалось істотної різниці щодо частоти ПЕ. Проте додатковий класичний метааналіз показав, що целекосиб асоціювався з вищою частотою ПЕ з боку ШКТ порівняно з плацебо.

Глюкозамін є основним компонентом макромолекул позаклітинного матриксу (глюкозаміногліканів).

Механізм дії глюкозаміну сульфату включає протизапальну дію, проанаболічний ефект, стимулювання проліферації остеобластів та пригнічення впливу продуктів катаболізму (Henrotin Y. et al., 2012, 2013; Bottegoni C. et al., 2014). Chan та співавт. (2005, 2007) повідомили, що поєднання глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату має взаємодоповнюючу антикатаболічну та протизапальну дію в порівнянні із застосуванням глюкозаміну чи хондроїтину як монотерапії (Chan P.S. et al., 2005, 2007).

Це відповідає отриманим нами результатам, а саме тому факту, що глюкозамін сульфат у поєднанні з хондроїтином сульфатом є єдиним засобом лікування, який забезпечує клінічно значуще покращення функції суглоба та зменшення болю.

Хондроїтин є компонентом білка агрекану, який формує суглобовий хрящ. Протизапальні, анаболічні, антикатаболічні, антиапоптогенні та антиоксидантні ефекти хондроїтину широко відомі (Henrotin Y. et al., 2013; Bottegoni C. et al., 2014). Однак у порівнянні з плацебо поточне дослідження не підтвердило покращення функції суглоба чи значущого зменшення болю під впливом монотерапії хондроїтином.

Продовження на стор. 20.

C. Zeng, J. Wei, H. Li і співавт.

Ефективність та безпечність глюкозаміну, хондроїтину, їх комбінації та целекоксибу в лікуванні остеоартриту колінного суглоба

Продовження. Початок на стор. 19.

Наше попереднє дослідження підтвердило здатність целекоксибу усувати біль та покращувати функції суглоба при остеоартриті (Zeng C. et al., 2015). Проте цей метааналіз не виявив клінічно значущих позитивних зрушень під впливом целекоксибу (у порівнянні з початком лікування).

! Хоча целекоксиб значно не відрізнявся від глюкозаміну, хондроїтину, поєднання глюкозаміну сульфату з хондроїтином сульфатом чи плацебо за основними ПЕ, додатковий класичний метааналіз показав, що целекоксиб частіше викликав ПЕ з боку ШКТ у порівнянні з плацебо.

Відповідно до результатів нашого попереднього дослідження, 200 мг целекоксибу через день призводили до значно вищої частоти ПЕ з боку ШКТ порівняно з плацебо (Zeng C. et al., 2015). Таким чином, 100 мг целекоксибу двічі на день перорально можна вважати дозуванням, якому слід надавати перевагу у лікуванні ОАКС.

Відповідно до наших даних, цей мережевий метааналіз є першим подібним дослідженням, яке порівнює глюкозаміну сульфат, хондроїтину сульфат та їх комбінацію з целекоксибом чи плацебо для лікування ОАКС. До уваги були прийняті як прямі, так і непрямі порівняння за умов повного збереження рандомізації. До того ж дослідження не тільки вивчало лікувальну ефективність глюкозаміну, хондроїтину та їх комбінації, а й зіставляло їх дію з такою целекоксибу – найбільш широко застосовуваного на сьогодні селективного НПЗП. Цей мережевий метааналіз був проведений відповідно до двох останніх РКД високої якості (Hochberg M.C. et al., 2015; Fransen M. et al., 2015). Проте слід перерахувати недоліки цього дослідження. По-перше, через обмежену кількість включених досліджень деякі ПЕ були проаналізовані за допомогою класичного, а не мережевого метааналізу. По-друге, щодо болю та звуження суглобової щілини спостерігалася неузгодженість даних помірного рівня. Ймовірно, це сталося через деякі невідомі фактори, що можуть впливати на результат непрямого порівняння. Однією з причин може бути лімітована кількість досліджень, що вивчали комбінацію глюкозаміну та хондроїтину. По-третє, відмінності в тривалості лікування, дозуванні (особливо для глюкозаміну та хондроїтину), брендів препаратів, тривалості періоду спостереження та обсязі вибірки можуть спричинити значні невідповідності доказової бази. Зокрема, імовірна залежність ефективності препарату від тривалості курсу лікування може впливати на отриманий результат. По-четверте, для підтвердження безпечності цих препаратів, особливо з боку ССС та нирок, необхідні РКД вищої якості з тривалішим періодом спостереження.

Метааналіз C. Wandel та співавт. (2010) показав, що глюкозамін, хондроїтин та їх комбінація не зменшували біль у суглобі та не впливали на звуження суглобової щілини. Висновок цього дослідження істотно вплинув на зміну позиції деяких рекомендацій щодо глюкозаміну та хондроїтину в лікуванні остеоартриту. Однак слід згадати деякі варті уваги моменти. Наприклад, цей метааналіз неточно відображає лікувальний ефект після завершення повного курсу лікування, ймовірно недооцінюючи його. Далі, дослідження C. Wandel та співавт. включало тільки масштабні РКД за участю більше 200 пацієнтів. Доказовість метааналізу була обмеженою через невелику кількість включених РКД (тільки 10), особливо у групі комбінації, яка вважається найбільш перспективним варіантом лікування. Такі результати можуть бути недостовірними, оскільки їм не вистачає т. зв. зовнішньої валідності. Крім того, у цьому дослідженні оцінювалися тільки зменшення болю та структурно-модифікуючий ефект, а покращення функції суглоба не належало до критеріїв оцінювання.

РКД високої якості та обсерваційні дослідження доповнюють одне одного.

! Доказовість ефективності лікування в клінічному дослідженні часто не може бути генералізованою, позаяк обсерваційні дослідження спроможні показати переваги лікування більш реалістично (Nallamothu B.K. et al., 2008).

Проте деякі вчені вважають, що внутрішня валідність досліджень є важливішою, ніж можливість узагальнити їх результати (Mant J. et al., 1996). J. Martel-Pelletier та співавт. (2015) зробили висновок, що використання глюкозаміну та хондроїтину самостійно та у сполученні з НПЗП протягом 24 міс продемонструвало хворобо-модифікуючий ефект. Інший аналіз на основі французької бази даних відзначив значущу дію глюкозаміну в пацієнтів з ОАКС, яка дозволяє застосовувати меншу кількість НПЗП (Bertin P. et al., 2014).

Доказові дані цього дослідження підтверджують висновок одного з найновіших РКД, що глюкозамін та хондроїтин мають порівняну ефективність із целекоксибом в усуненні болю та покращенні функції суглоба (Hochberg M.C. et al., 2015). Це випробування також виявило, що комбінація глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату є єдиним способом лікування, що демонструє клінічно значуще покращення з точки зору болю та функції суглоба.

Висновок

Поточне дослідження забезпечує доказову базу щодо симптоматичної ефективності комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату в лікуванні ОАКС.

Стаття друкється в скороченні.

Zeng C. et al. Effectiveness and safety of glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. Sci. Rep. 5, 16827; doi: 10.1038/srep16827 (2015).

Переклала з англ. **Лариса Стрільчук**

Оновлені рекомендації ESCEO (2016) з фармакотерапії остеоартрозу колінного суглоба

Європейське товариство з клінічних і економічних аспектів остеопорозу і остеоартрозу (ESCEO) у 2014 р. опублікувало рекомендації щодо лікування остеоартрозу (ОА) колінного суглоба, в яких визначило пріоритетність різних терапевтичних втручання. Для цього було проаналізовано їх ефективність з точки зору зменшення болю, поліпшення функції суглоба, скорочення ризику небажаних явищ, хворобомодифікуючої дії, фармакоекономіки.

Поява нових даних (у т. ч. одержаних в умовах реальної клінічної практики) стала підставою для оновлення рекомендацій. Вони були опубліковані онлайн у грудні 2015 р. і в журналі *Seminars in Arthritis and Rheumatism* в лютому поточного року. Пропонуємо читачам ознайомитися з ключовими положеннями керівництва і алгоритмом лікування, запропонованим експертами ESCEO.

Стартове фармакологічне лікування Парацетамол

Парацетамол часто рекомендують як препарат першої лінії для екстреної аналгезії, незважаючи на те що його вплив на вираженість симптомів ОА незначний. Так, величина знеболюючого ефекту парацетамолу при ОА колінного суглоба становить 0,14 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,05–0,22), а вплив на скутість і порушення функції відсутній.

Широке застосування парацетамолу, особливо на рівні первинної ланки охорони здоров'я, значною мірою обумовлено його передбачуваною безпекою і низькою вартістю. Однак останнім часом актуалізувалися побоювання з приводу його переносимості при рутинному тривалому використанні. Накопичуються докази підвищеного ризику розвитку небажаних явищ з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також важкого ураження печінки при застосуванні високих добових доз цього препарату. Встановлено, що лікування високими (> 3 г/добу) дозами парацетамолу асоціюється зі зростанням ймовірності госпіталізації у зв'язку з формуванням виразкового дефекту, перфорацією або кровотечею зі ШКТ в порівнянні з меншими добовими дозами (відносний ризик (ВР) 1,20; 95% ДІ 1,03–1,40). Існують також докази порушення функції нирок у жінок після довгострокового прийому високих (> 3 г/добу) доз парацетамолу (ВР 2,04; 95% ДІ 1,28–3,24) зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації більше ніж на 30 мл/хв, а також підвищення ризику артеріальної гіпертензії у чоловіків (ВР 1,34; 95% ДІ 1,00–1,79) і жінок (ВР 2,00; 95% ДІ 1,52–2,62).

! Згідно з висновками експертів ESCEO на рівні первинної медичної допомоги парацетамол може й надалі використовуватися для усунення болю при легкому або помірному ОА в дозі до 3 г/добу. Якщо він виявляється неефективним або недостатньо ефективним, лікар повинен розглянути питання про припинення такого лікування з призначенням інших препаратів або ж про приєднання інших видів терапії.

Симптоматичні препарати сповільненої гії для лікування ОА (SYSADOAs)

! Як пріоритетний підхід у лікуванні ОА колінного суглоба на кроці 1 експерти ESCEO рекомендують постійну терапію препаратами групи SYSADOAs з додаванням парацетамолу для короткострокового усунення болю в разі потреби.

Серед SYSADOAs найбільшу доказову базу мають лікарські препарати глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату. Були запропоновані також інші SYSADOAs, у тому числі діацерейн, неомілювані сполуки авокадо і сої, фрагменти колагену, екстракти рослин як потенційні методи лікування ОА. Результати доклінічних досліджень свідчать про те, що діацерейн може впливати на порушений метаболізм у суглобовій тканині при ОА. Однак для його підтвердження потрібні подальші дослідження, особливо при ОА колінного суглоба, щодо якого дані відсутні. Докази доклінічного або клінічного ефекту інших потенційних SYSADOAs вельми обмежені.

Глюкозаміну сульфат. У великій кількості досліджень вивчена ефективність глюкозаміну сульфату в усуненні симптомів ОА і його потенційна хворобомодифікуюча дія, опосередкована уповільненням структурних змін суглоба. На фармацевтичному ринку глюкозамін представлений у вигляді сульфату і гідрохлориду, а також у формі рецептурних, безрецептурних препаратів і дієтичних добавок.

Хондроїтину сульфат і комбінації SYSADOAs. Дослідження з використанням лікарських засобів на основі хондроїтину сульфату показали, що вони можуть забезпечити зіставні результати щодо уповільнення структурних змін суглобів у хворих з легким і помірним ОА з такими глюкозаміну. Величина ефекту хондроїтину сульфату щодо болю варіює. Пізніші дослідження і систематичні огляди показують, що лікарські препарати хондроїтину сульфату можуть клінічно значущо впливати на структурні зміни суглоба, а їх ефективність щодо симптомів захворювання може відповідати такій глюкозаміну сульфату.

Глюкозамін і хондроїтину сульфат часто використовуються в комбінації у вигляді харчових добавок, що піднімає питання про наявність у такого поєднання додаткових переваг. Хоча в дослідженні GAIT глюкозаміну гідрохлорид і хондроїтину сульфат окремо або в комбінації достовірно не зменшували вираженість болю в загальній групі пацієнтів з ОА колінного суглоба, відзначена позитивна тенденція симптоматичного ефекту в підгрупі пацієнтів з помірним та інтенсивним болем у колінному суглобі. Крім того, існують дані, що комбінація хондроїтину сульфату і глюкозаміну гідрохлориду не поступалася за ефективністю целекоксибу, хоча вони були отримані за відсутності плацебо-контролю. У низці досліджень глюкозаміну гідрохлорид при ОА демонструє симптоматичний і структурно-модифікуючий ефекти, еквівалентні плацебо. Використання глюкозаміну гідрохлориду в комбінації з хондроїтину сульфатом зменшує біодоступність глюкозаміну на 50–75%, будь-які переваги комбінації хондроїтину сульфату і глюкозаміну гідрохлориду слід інтерпретувати з великою обережністю, оскільки вони можуть бути забезпечені в основному хондроїтину сульфатом.

Докази хворобо-модифікуючого ефекту комбінації глюкозаміну сульфату (1500 мг) і хондроїтину сульфату (800 мг) для прийому 1 р/добу були отримані в недавньому дослідженні, в якому таке лікування протягом двох років забезпечило достовірне уповільнення звуження суглобової щілини в порівнянні з плацебо (середня різниця 0,1 мм; 95% ДІ 0,002–0,20 мм; p=0,046). Інше дослідження з учасниками когорти OAI (Osteoarthritis Initiative) виявило зниження втрати хрящової тканини при застосуванні протягом двох років глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату.

Глюкозаміну сульфат і хондроїтину сульфат розглядаються як безпечні лікарські засоби, частота небажаних явищ на фоні застосування яких зіставна з такою плацебо. Обидва препарати забезпечують довгостроковий симптом-модифікуючий ефект, захист суглобового хряща і уповільнення прогресування захворювання, тому експерти вважають доцільним проведення плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності даної комбінації.

Підготувала **Наталія Міщенко**

O. Bruyere, C. Cooper, J.-P. Pelletier et al.
A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting.
Semin Arthritis Rheum. 2016 Feb; 45(4 Suppl): S3–S11.

Комбинированная терапия при диабетической нейропатии

Приблизительно у половины пациентов с сахарным диабетом (СД) развивается диабетическая сенсомоторная полинейропатия (ДСПН), которая может сопровождаться мучительной нейропатической болью. ДСПН также ассоциируется с повышением общей заболеваемости и смертности, что является существенной проблемой (D. Ziegler, 2011).

По определению, ДСПН — это симметричная сенсомоторная полинейропатия, зависящая от длины нервов и ассоциирующаяся с хронической гипергликемией, метаболическими расстройствами, кардиоваскулярным риском и микроваскулярными нарушениями. Наиболее исследованными метаболическими отклонениями при развитии ДСПН являются шунтирование полиола, образование конечных продуктов избыточного гликозилирования (КПИГ), а также общее увеличение оксидативного стресса вследствие формирования избытка активных форм кислорода (АФК) и уменьшения антиоксидантной защиты (Duck P.J. et al., 2011). Оксидативный стресс связан не только со снижением функции чувствительных и вегетативных сердечных нервов, но и с повышением смертности пациентов (Ziegler D. et al., 2015).

На данный момент разработаны две терапевтические концепции ДСПН: патогенетическая и симптоматическая. Патогенетическое лечение нацелено на обратное развитие, остановку или отсрочку прогрессирования нейропатического повреждения. Основными стратегиями данного подхода являются адекватный контроль гликемии, коррекция таких факторов риска, как артериальная гипертензия и дислипидемия, а также угнетение аномальных метаболических процессов, возникающих вследствие оксидативного стресса (Martin C.L. et al., 2014; Genuth S. et al., 2015).

Средствами патогенетического лечения с доказанной эффективностью являются ингибитор альтернативных путей метаболизма глюкозы бенфотиамин и антиоксидант α -липоевая кислота (АЛК) (Varkonyi T. et al., 2013; Ziegler D. et al., 2007; Thornalley P.J. et al., 2007).

В свою очередь, симптоматические методы лечения направлены на облегчение нейропатической боли. Согласно большинству рекомендаций с этой целью в качестве терапии первой линии используются трициклические антидепрессанты (ТЦА; amitriptilin), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин) и α_2 -лиганды (габапентин, прегабалин) (Spallone V., 2012). В таблице представлены препараты, наиболее важные в лечении ДСПН.

Актуальность комбинированной терапии

Согласно большинству рекомендаций, купирование боли обычно начинается с монотерапии (Spallone V., 2012). Однако болеутоляющие препараты очень часто обладают ограниченным действием и могут вызывать дозозависимые побочные эффекты. Возможными причинами терапевтической неэффективности медикаментов являются несоответствующая дозировка и ненадлежащая длительность лечения (Varkonyi T. et al., 2013). Комбинированная терапия улучшает эффективность лечения вследствие аддитивного или потенцирующего действия препаратов, их взаимодополняющих свойств (например, в условиях совместного применения обезболивающего медикамента и средства для патогенетического лечения), а также снижает количество побочных эффектов, так как препараты могут использоваться в меньших дозах, чем при монотерапии.

Характеристика препаратов, применяемых в монотерапии ДСПН

Медикаменты для патогенетического лечения направлены против механизмов,

ответственных за развитие нейропатии и, соответственно, нейропатической боли. Бенфотиамин (S-бензоилтиамин-O-монофосфат), предшественник тиамина, увеличивает ферментативную активность транскетолазы, перенаправляя субстраты глюкозы на пентозофосфатный путь окисления. Это вещество также блокирует родственные метаболические пути, индуцируемые гипергликемией, в том числе полиоловый, гексозаминовый и диацилглицероловый, а также образование КПИГ (Hammes H.P. et al., 2003; Berrone E. et al., 2006; Brownlee M., 2009; Varkonyi T. et al., 2013). Более того, исследования in vitro на трех разных линиях клеток почек подтвердили, что бенфотиамин обладает антиоксидантным действием (Schmid U. et al., 2008). Доказательства указывают на высокую эффективность коротких высокодозовых (600 мг/сут) курсов перорального применения бенфотиамина в улучшении нейропатических симптомов, вибрационной чувствительности и скорости проведения импульса по нервным волокнам (Stracke H. et al., 1996, 2008; Haupt E. et al., 2005; Kepler P. et al., 2011). Специфических побочных эффектов подобного лечения на данный момент не выявлено.

Еще один препарат для патогенетического лечения, АЛК, благодаря многочисленным антиоксидантным и противовоспалительным свойствам предупреждает или уменьшает проявления диабетической нейропатии (Papanas N. et al., 2014).

Что касается симптоматического лечения, то оно нацелено на облегчение боли при нейропатии и не влияет на патогенетические процессы, непосредственно вызывающие повреждение нервов (Varkonyi T. et al., 2013).

Габапентин подтвердил свою эффективность в отношении быстрого снижения боли и улучшения качества сна (Morello C.M. et al., 1999; Perez H.E. et al., 2000). Лечение этим препаратом хорошо переносится, хотя часто и отмечаются такие побочные эффекты, как головокружение или сонливость. Важным моментом является необходимость титрации дозы.

Прегабалин также эффективно уменьшает болевые ощущения и ассоциированные с болью симптомы, например нарушения сна. Наилучшим эффектом обладает доза 300–600 мг/сут; в связи с линейной фармакокинетикой и быстрым действием титрации дозы прегабалина не требуется. Как и в случае габапентина, побочные эффекты включают головокружение и сонливость, а также периферические отеки и увеличение массы тела, хотя ни одно из указанных явлений нельзя считать тяжелым (Varkonyi T. et al., 2013).

Дулоксетин часто применяется в симптоматическом лечении ДСПН в связи с высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Этот препарат селективно угнетает пресинаптический обратный захват серотонина и норэпинефрина, таким образом увеличивая доступность этих нейротрансмиттеров в спинальных нервных структурах, ингибирующих болевые сигналы.

ТЦА используются при нейропатической боли на протяжении десятилетий (Ziegler D., 2009). В исследовании H. Kaur и соавт. (2011) amitriptilin продемонстрировал эффективность, подобную таковой дулоксетина, однако частота побочных эффектов была выше.

Результативными при нейропатической боли являются и опиоиды, в том числе морфин, оксикодон (Gimbel J.S. et al., 2003; Watson C.P. et al., 2003), трамадол (Harati Y. et al., 1998, 2000; Sindrup S.H. et al., 1999) и тапентадол (Schwartz S. et al., 2011), хотя сомнения в их эффективности при длительном применении, а также возникновение под их влиянием зависимости и толерантности привели к тому, что в большинстве рекомендаций препараты этой группы отнесены ко второй линии терапии боли (Spallone V., 2012).

Возможные терапевтические комбинации для лечения ДСПН

Две вышеупомянутые стратегии лечения — патогенетическая и симптоматическая — предполагают три вида комбинированной терапии.

• **Комбинация медикаментов для патогенетического лечения.** Были опробованы несколько комбинаций бенфотиамина и/или АЛК.

— **Комбинации с бенфотиамином.** Наиболее изученные комбинации бенфотиамина включают витамины B_6 и B_{12} . В первом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании применения бенфотиамина как компонента комбинированной терапии изучалась комбинация высокой дозы бенфотиамина (320 мг/сут) и комплекса витаминов группы В у пациентов с ДСПН вследствие СД 1 и 2 типа. Это исследование выявило статистически значимое улучшение по таким показателям, как ощущение боли ($p < 0,01$) и чувствительность, а также значительное повышение вибрационной чувствительности по сравнению с соответствующими показателями на фоне плацебо (Ledermann H. et al., 1989). В следующем испытании изучали ту же комбинацию препаратов с одним отличием — меньшей дозой бенфотиамина (120 мг/сут). Такая терапия привела к значительному улучшению скорости проведения импульса по нервным волокнам

и обнаружила тенденцию к улучшению показателей вибрационной чувствительности (Stracke H. et al., 1996). В еще одной научной работе оценивалось дозозависимое действие той же комбинации бенфотиамина с витаминами B_6 и B_{12} и монотерапии бенфотиамином. Участники ($n=36$) были случайным образом распределены на 3 группы 6-недельного лечения: бенфотиамин 320 мг/сут + витамины B_6 и B_{12} , бенфотиамин 120 мг/сут + витамины B_6 и B_{12} , монотерапия бенфотиамином в низкой дозе (150 мг/сут). Состояние пациентов значительно улучшилось уже через 3 нед лечения с дальнейшей позитивной динамикой до конца исследования. Хотя во всех группах наблюдались значительное улучшение вибрационной чувствительности и снижение боли, эти эффекты были наиболее выраженными в группе высокой дозы бенфотиамина (Winkler G. et al., 1999).

— **Комбинации с АЛК.** Подобные комбинации описаны в 2 метаанализах китайских исследований. Первый метаанализ, сравнивавший комбинированное лечение АЛК и метилкобаламином с монотерапией последним, выявил, что назначение 300–600 мг АЛК 1 р/сут внутривенно в сочетании с 500–1000 мкг метилкобаламина 1 р/сут внутривенно или внутримышечно на протяжении 2–4 нед привело к более выраженному уменьшению нейропатических симптомов и увеличению скорости проведения импульса по нервным волокнам (Xu Q. et al., 2013). Другой метаанализ, в котором оценивали комбинацию метилкобаламина и простагландина E1 с тройной терапией (вышеназванные препараты + АЛК), обнаружил более высокую клиническую эффективность тройной терапии (Jiang D.Q. et al., 2015). Недавнее проспективное нерандомизированное исследование рассматривало эффекты сочетания АЛК и супероксиддисмутазы. Было показано уменьшение боли и увеличение скорости нервного проведения под влиянием подобного лечения (Bertolotto F. et al., 2012). Вместе с тем для точной оценки влияния таких комбинаций необходимо организовать более крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание.

— **Комбинации бенфотиамина с АЛК.** Касательно комплексной патогенетической терапии известно только одно небольшое исследование, оценивавшее влияние 4-недельного перорального назначения бенфотиамина (600 мг/сут) и АЛК (120 мг/сут) на патогенез осложнений, вызванных АФК (Du X. et al., 2008). Примененное в испытании лечение позволило контролировать выработку КПИГ и обеспечило снижение на 70% активности простациклинсинтазы у пациентов с СД 1 типа. Несмотря на положительные результаты, полученные в этой работе, для обоснования терапевтических рекомендаций необходимо более обширное испытание с соответствующим дизайном.

Таблица. Препараты, наиболее часто используемые в лечении ДСПН

Препарат	Способ действия	Вид лечения	Клинические характеристики	Режим применения
АЛК	Антиоксидантное и противовоспалительное средство, улучшает микроциркуляцию	Патогенетическое	Улучшает функции моторных, чувствительных и кардиоваскулярных вегетативных нервов	600 мг/сут внутривенно, далее по 600–1200 мг/сут перорально
Бенфотиамин	Блокирует основные пути реализации гипергликемии, антиоксидант	Патогенетическое	Улучшает скорость проведения импульса по нервным волокнам, уменьшает симптомы	150–600 мг/сут в виде монотерапии или в комбинации
Дулоксетин	Усиливает влияние угнетающих боль нисходящих нервных путей	Симптоматическое	Быстро снимает боль и улучшает качество жизни независимо от антидепрессивного действия	60–120 мг/сут, потребности в титрации нет
Прегабалин	Снижает центральную гипервозбудимость, ответственную за возникновение боли	Симптоматическое	Быстро снимает хроническую боль средней/высокой интенсивности и ассоциированные с ней симптомы	300–600 мг/сут с гибким режимом дозирования
Габапентин	Снижает центральную гипервозбудимость, ответственную за возникновение боли	Симптоматическое	Быстро снимает хроническую боль и ассоциированные с ней симптомы при достижении эффективной дозы	900–3600 мг/сут, титрация обязательна

— *Комбинації L-метилфолата, метилкобаламіна та піридоксаль-5-фосфата.* Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване мультицентрове дослідження з участю 214 пацієнтів з СД 2 типу виявило зниження симптомів через 24 нед застосування комбінації, супроводжуване значимим покращенням статусу по шкалі загальної оцінки симптомів нейропатії NTSS-6 (Fonseca V.A. et al., 2013). Недавно опубліковане відкрите дослідження також підтвердило значительне зниження симптоматики по NTSS-6 у пацієнтів з СД в результаті 12-тижневої терапії цією комбінацією (Tirpe B.S. et al., 2016).

• **Комбінації препаратів для патогенетичного та симптоматичного лікування.** Відомо тільки одне дослідження, в якому подібна комбінована терапія порівнювалася з симптоматичним лікуванням. В цьому відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні оцінювалися ефекти монотерапії прегабаліном (150 мг/сут) та такої комбінації прегабаліном (150 мг/сут), метилкобаламіна (1500 мкг/сут) та АЛК (200 мг/сут). В результаті вийшло, що трійна терапія зменшувала біль, в той же час покращувала якість сну та функцію нервов. Обмеженнями даної роботи є невелике число пацієнтів (n=30) та доза АЛК менше рекомендованої (600 мг/сут) (Vasudevan D. et al., 2014).

• **Комбінації препаратів для симптоматичного лікування.** Оскільки подібні методи лікування включають препарати першої лінії, рекомендовані більшістю керівництв, в стосовно їх застосування існують значення більше досліджень.

— *Комбінації з габапентином.* В рандомізованому подвійному сліпому дослідженні було показано більш виражене купірування болю на фоні меншого

кількості побічних ефектів при використанні габапентину в поєднанні з нортриптином по порівнянню з монотерапією габапентином. Комбінація габапентину з морфіном також виявилася більш результативною в зниженні болю, ніж монотерапія і плацебо, однак супроводжувалася більшою кількістю побічних ефектів (Gilron Y. et al., 2009). Плацебо-контрольоване дослідження М. Нанпа та соавт. (2008) продемонструвало, що додавання оксикодону до габапентину веде до більш вираженого зниження болю без збільшення кількості побічних ефектів, типових для опіоїдної терапії.

— *Комбінації з прегабаліном.* Трьохмісячне відкрите проспективне мультицентрове дослідження, що включало більше 400 пацієнтів, показало, що поєднання прегабаліну з оксикодоном покращувало якість життя пацієнтів. Авторами також було виявлено, що і комбінована терапія, і монотерапія оксикодоном були більш ефективні в зниженні болю, ніж монотерапія прегабаліном (Gatti A. et al., 2009). В протиположності цьому 4-тижневе рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження С.С. Зін та соавт. (2009) не виявило відмінностей в контролі болю між групою поєднання прегабаліну з оксикодоном і групою монотерапії прегабаліном. Восьмиденне проспективне відкрите мультицентрове дослідження (n>220) відзначило кращий контроль болю при спільному застосуванні прегабаліну з 5% лидокаїновим пластырем, що, однак, супроводжувалося більшою кількістю небажаних явищ (Baron R. et al., 2009). В дослідженні S. Tesfaye та соавт. (2013), більшість, не відповідаючи на монотерапію прегабаліном або дулоксетин, були переведені на лікування комбінацією цих препаратів (прегабалін 300 мг/сут + дулоксетин 60 мг/сут) або на монотерапію тими ж препаратами в більших дозах. Вийшло, що комбінована терапія не мала

суттєвими перевагами над високодозовою терапією в контролі болю, хоча і відрізнялася кращою переносимістю.

— *Комбінації з дулоксетин.* Дванадцятиденне відкрите дослідження R.J. Tanenberg та соавт. (2011) включало більше 400 пацієнтів з ДСПН з неадекватною відповіддю на габапентин, які були рандомізовані в групи монотерапії дулоксетин, прегабаліном і лікування комбінацією дулоксетину та габапентину. Монотерапія дулоксетин і його комбінація з габапентином виявилися значально більш ефективними у пацієнтів з ДСПН, ніж ізольоване використання прегабаліну. При цьому відмінностей в частоті виникнення побічних ефектів не виявлено.

Рекомендації по лікуванню ДСПН

В рекомендаціях Міжнародного нейропатического консенсуса в г. Торонто вказано наступний алгоритм лікування пацієнтів з ДСПН, супроводжуваною болем: після оптимізації глікемічного контролю терапія першої лінії повинна включати антидепресант (ТЦА або дулоксетин) або антиконвульсант (габапентин або прегабалін) (Tesfaye S. et al., 2010, 2011). В разі неефективності терапії першої лінії можливо застосування комбінації препаратів. Більшість, не відповідаючи на лікування препаратами першої лінії, можуть потребувати коротких курсів опіоїдів або опіоїдоподібних препаратів, наприклад трамадолу або оксикодону контрольованого высвобождения. Консенсус характеризує внутрішнє застосування АЛК як єдиний ефективний патогенетичний підхід (Scmid U. et al., 2008; Varkonyi T. et al., 2013). Рекомендації Європейської федерації неврологічних обществ, Міжнародної групи спеціалістів по діагностической нейропатії, Американської академії неврології також фокусуються на симптоматической терапії ДСПН.

Висновки

Більшість керівництв по лікуванню ДСПН не містять положень стосовно застосування препаратів для патогенетического лікування, в тому числі АЛК і бенфотіамина, незважаючи на доказательства, що свідчать на користь позитивного впливу цих препаратів на перебіг діабетической нейропатії. Згідно з такими документами рекомендують починати лікування препаратами першої лінії в формі монотерапії, хоча кілька досліджень продемонстрували більшу ефективність комбінованих схем. Можливо, відсутність подібних рекомендацій пояснюється невеликим числом досліджень для кожної окремої комбінації, а також обмеженим числом учасників і тривалістю цих досліджень. Відзначені переваги комбінованої терапії в порівнянні з клінічним досвідом успішного застосування поєднань препаратів при нейропатической боли підтверджують необхідність проведення додаткових ретельних досліджень. В перспективі дослідження лікувальних підходів в разі ДСПН повинні включати порівняння з плацебо або з монотерапією для встановлення ефективності і безпеки комбінованої терапії.

Таким чином, в разі впливу на функції нейронів патогенетическая направленность повинна бути неотъемлемым свойством будь-якої застосовуваної комбінації препаратів. В зв'язі з наведеними вище доказами необхідно розширити застосування комбінованої терапії в щоденній клініческой практиці.

Varkonyi T., Czupryniak L., Gurieva I. et al. Combination therapy in diabetic neuropathy. *Diabetes Stoffw Herz* 2016; 25: 163-170.

Переклад з англ. **Лариса Стрильчук**



АНОНС

Українське товариство терапевтів

Науково-практична конференція «Дні гастроентерології в Києві»

25 листопада, м. Київ

Місце проведення: вул. Мечнікова, 2 (велика актовий зал, 2-й поверх)

Реєстрація учасників: 8:00-9:30

Початок: 9:30

Наукова тематика конференції:

- Сучасний розвиток гастроентерології в Україні
- Новітні напрями та технології в практиці лікаря-гастроентеролога
- Актуальні питання первинної медичної допомоги в загальній системі охорони здоров'я щодо формування та збереження здоров'я населення
- Новітні підходи до освіти лікарів

Організатор

Президент ВГО «УТТ» В.Г. Передерій

Контакти

Оксана Куцюк, тел. +380 50 355 61 41; e-mail: kutsiuk@prostirua.com

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF 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

МІЖНАРОДНИЙ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ КОНГРЕС

За підтримки:
Президента України
Кабінету Міністрів України
Під патронатом:
Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:
Міністерства охорони здоров'я України
Київської міської державної адміністрації

Організатори:
НМАПО імені П. Л. Шупика
ЛМТ Компанія ЛМТ

MEDICAEXPO МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
DENTALEXPO МІЖНАРОДНА СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА
PHARMAEXPO МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВСЬО СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ ТА СТОМАТОЛОГІЇ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	30	60	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	350	750	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	11 000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

25-27 КВІТНЯ 2017
Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

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:

3 питань участі у Форумі:
+380 (44) 206-10-16
@med@imt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
@congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA



Довіра препаратам KRKA – це довіра
європейським інноваціям та високій якості



Дозування

Показання	Початкова доза	Підтримуюча доза	Максимальна доза
Есенціальна гіпертензія	12,5 мг 1 раз на добу (вранці) або 6,25 мг 2 рази на добу*	25 мг 1 раз на добу (вранці) або 12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу
Стабільна стенокардія	12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу*	50 мг 2 рази на добу Хворі, старші за 70 років: 25 мг 2 рази на добу

* Показання зареєстроване для доз 3,125 мг та 6,25 мг

ХСН	Початкова доза, кратність прийому на добу, мг	Орієнтовні добові дози на етапах титрування, кратність прийому на добу, мг	Цільова доза, кратність прийому на добу, мг	Загальний період титрування
	3,125 × 2	12,5–25–37,5–50 × 2**	25–50 × 2	Від кількох тижнів до кількох місяців

**Пацієнтові необхідно приймати найвищу дозу, яку він добре переносить.
Для пацієнтів з вагою більше 85 кг дозу можна обережно збільшити до 50 мг 2 рази на день. Коріол можуть приймати пацієнти з ХСН, які не переносять ІАПФ. Якщо з'являються симптоми артеріальної гіпотензії, посилюється серцева недостатність, спочатку слід розглянути можливість зменшення дози діуретика або ІАПФ, а якщо цього недостатньо, необхідно зменшити дозу Коріолу або тимчасово припинити лікування.

Склад: карведилол 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори α- та β-адренорецепторів. Код АТХ C07A GO2. **Побічні явища.** Часто — бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів; головний біль, запаморочення, втома; постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцебиття; задишка, набряк легень, астма; нудота, діарея, абдомінальний біль. Рідко — депресія, порушення сну, парестезія, вертиго; периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичний набряк, атріовентрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності; закладеність носа; сухість у роті, запор, блювання, періодонтит, мелена; сухість очей, порушення зору, подразнення очей. Метаболічні порушення: збільшення маси тіла; біль у кінцівках, артралгія, судоми; порушення сечовипускання, імпотенція. Нечасто — висип, зуд, кропив'янка, червоний плескатий лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція. Дуже рідко — підвищена чутливість (алергічна реакція); порушення функції нирок у хворих із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок. Лабораторні показники: рідко — підвищений рівень трансаминаз у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія. Інші побічні ефекти: рідко — грипоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко — анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії. За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Карведилол — це неселективний β-блокатор із судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості. Завдяки кардіоселективній блокаді β-адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легеневих артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади α1-адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це призводить до підвищення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.
Розповсюджується на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.
Р.С.: № UA/4128/01/01 від 13.09.2012; № UA/4128/01/02 від 12.04.2011;
№ UA/4128/01/03 від 12.04.2011; № UA/4128/01/04 від 13.09.2012.

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



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

Контроль частоты сердечных сокращений карведилолом у пациентов с хронической фибрилляцией предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) — патологическое состояние, существенно ухудшающее качество жизни больных, — наиболее распространенный вид аритмии, требующий тщательного подбора медикаментозной терапии. Одним из способов контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) у таких больных может быть назначение карведилола. Представляем вниманию читателей статью японских ученых, посвященную применению этого β -блокатора (ББ) у пациентов с хронической ФП и напечатанную в авторитетном научном издании Journal of Cardiology.

Карведилол является неселективным ББ: он обладает периферическими вазодилатирующими свойствами и снижает ЧСС посредством блокады β_1 -адренорецепторов. В Японии одобрено применение карведилола в терапии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), но не в терапии ФП. В настоящем исследовании изучалось влияние различных доз карведилола на ЧСС с целью определения необходимой дозировки и эффективности препарата в популяции пациентов с ФП, проживающих в Японии.

Методы

В исследовании приняли участие пациенты, отвечавшие следующим критериям включения: амбулаторные больные в возрасте ≥ 20 лет с персистирующей/постоянной формой ФП, среднесуточная ЧСС (сЧСС) > 80 уд./мин по данным холтеровского мониторирования (ХМ), подписанное информированное согласие. Критерии исключения: прием ББ, блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем и верапамил) или других антиаритмических средств; ранее проводившееся лечение сердечной недостаточности (II-IV класс по NYHA).

Всем пациентам проводилось ХМ электрокардиограммы (ЭКГ).

Дизайн исследования

Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование проводилось в 18 медицинских центрах Японии с августа 2013 по май 2014 года. С помощью метода динамического распределения (учитывая исходную сЧСС по данным ХМ) пациентов рандомизировали на 3 группы: для приема карведилола в фиксированной дозе 5 мг (Φ_5) или проведения последующего титрования до достижения суточной дозы 10 или 20 мг (T_{10} и T_{20} соответственно).

В течение I фазы исследования в каждой группе лечение начиналось с приема карведилола в дозе 5 мг 1 р/сут. Необходимость увеличения дозировки определяли каждые 2 нед. В группе T_{10} максимальная доза препарата составила 10 мг 1 р/сут. В группе T_{20} дозу карведилола сначала увеличили до 10 мг/сут, а затем — до 20 мг 1 р/сут. В группе Φ_5 пациенты получали 5 мг карведилола 1 р/сут на протяжении I-III фазы. Критерии титрования дозы: дозировку ББ увеличивали, если по данным 12-канальной ЭКГ ЧСС в покое превышала 80 уд./мин, а также при отсутствии сомнений в переносимости препарата и безопасности терапии. Дозу карведилола оставляли прежней, если систолическое артериальное давление было < 110 мм рт. ст.; если же ЧСС снижалась до < 60 уд./мин, то дозу ББ уменьшали. Терапию карведилолом прекращали при обнаружении критериев отмены препарата.

Конечные точки

Используя данные ХМ, исследователи проанализировали следующие первичные конечные точки:

- сЧСС через 2 нед лечения по сравнению с исходными значениями;
 - зависимость «доза-эффект» в изменении сЧСС к 6-й нед терапии;
 - изменение сЧСС к 4-й нед терапии в группе Φ_5 по сравнению с аналогичным показателем в объединенной группе T_{10} и T_{20} ;
 - изменение сЧСС к 6-й нед терапии в группе Φ_5 по сравнению с этим показателем в группе T_{20} .
- Вторичными конечными точками были:
- процент пациентов, у которых сЧСС или ЧСС в покое по данным 12-канальной ЭКГ составил, соответственно, ≤ 80 или < 110 уд./мин;
 - изменение циркадных ритмов: почасового максимума, минимума и сЧСС;
 - влияние титрации дозы карведилола на сЧСС у пациентов, нуждавшихся в повышении дозы препарата;
 - сравнение сЧСС на 6-й нед терапии в группах T_{10} и T_{20} .

Результаты Пациенты

В исследовании приняли участие 127 пациентов, из них 4 — преждевременно завершили лечение, 1 пациент не смог прийти на контрольные осмотры. Таким образом, исследование

завершили 122 пациента. Из 124 больных, которым проводилось титрование дозы ББ на 2-й и 4-й нед, 21% не нуждались в увеличении дозы карведилола с 5 до 10 мг, тогда как 79,0% больных требовалось повышение дозы. Из 53 участников, получавших 10 мг карведилола во II фазе, 28,3% больных не нуждались в дальнейшем титровании дозы до 20 мг, тогда как у 71,7% пациентов повышение дозы было необходимо. Ни в одной группе не было пациентов, которым было бы показано уменьшение дозы ББ на 2-й или 4-й нед терапии.

Эффективность

Уменьшение ЧСС по данным ХМ. Во всех 3 группах зафиксировано снижение сЧСС после двух недель терапии по сравнению с исходными показателями. В группе Φ_5 уменьшение ЧСС со 2-й по 6-ю нед терапии сохранялось на одинаковом уровне, тогда как в группе T_{10} ЧСС продолжала снижаться до 4-й нед, а затем стабилизировалась на одном уровне до конца 6-й нед. В группе T_{20} снижение ЧСС продолжалось до 6-й нед. Подобная динамика зафиксирована в отношении ЧСС в покое, хотя значение этого показателя несколько варьировало по сравнению со сЧСС.

Первичные конечные точки

Уменьшение ЧСС на фоне приема 5 мг карведилола. У всех больных, принимавших 5 мг карведилола (пациенты трех групп), сЧСС на 2-й нед терапии достоверно снизилась на 6,6 уд./мин (95% доверительный интервал (ДИ) 5,2-8,0) по сравнению с исходными показателями ($p < 0,0001$). На фоне терапии ЧСС в покое снизилась на 9,7 уд./мин (95% ДИ 7,3-12,1; $p < 0,0001$) по сравнению с первоначальной.

Влияние соотношения «доза-эффект» на уменьшение ЧСС. К 6-й нед терапии взвешенные средние изменения сЧСС в группе Φ_5 составили 7,6 уд./мин (95% ДИ 5,4-9,8), в группе T_{10} — 8,9 уд./мин (95% ДИ 6,7-11,1), а в группе T_{20} — 10,6 уд./мин (95% ДИ 8,4-12,8) ($p = 0,0638$ для тренда). В отличие от данных, полученных в популяции пациентов, начавших получать терапию, анализ результатов в выборке больных, завершивших исследование в соответствии с протоколом, зафиксировал статистически значимую корреляцию между дозой карведилола и уменьшением ЧСС ($p = 0,0364$ для тренда). Изменения, подобные динамике сЧСС, зафиксированы в отношении ЧСС в покое, но выявленные различия не достигли статистически значимого уровня ($p = 0,1189$ для тренда).

Влияние титрования дозы карведилола до 10 мг на уменьшение ЧСС. К 4-й нед терапии взвешенные средние изменения сЧСС по сравнению с исходной в группе Φ_5 составили 6,3 (3,8-8,7) уд./мин, а в группах, где проводилось титрование дозы карведилола (группы T_{10} и T_{20} вместе), — 8,6 (6,9-10,40) уд./мин. Несмотря на то что выявленные различия оказались статистически недостоверными (2,4 (от -0,64 до 5,37); $p = 0,1224$), динамика снижения ЧСС была более выраженной в группах, где проводилось титрование дозы ББ, по сравнению с динамикой снижения ЧСС в группе пациентов, получавших фиксированную дозу.

Влияние титрования дозы карведилола до 20 мг на уменьшение ЧСС. К 6-й нед терапии динамика сЧСС в группе Φ_5 по сравнению с исходной составила 7,7 уд./мин (95% ДИ 5,7-9,7), в группе T_{20} — 10,7 уд./мин (95% ДИ 8,6-12,7) (межгрупповые различия достоверны: 2,9 уд./мин (95% ДИ 0,06-5,80); $p = 0,0453$).

Вторичные конечные точки

Количество пациентов, достигших целевых значений ЧСС. Количество пациентов, достигших целевых значений сЧСС ≤ 80 уд./мин хотя бы однократно на протяжении всего курса лечения: в группе Φ_5 — 31,0%, в группе T_{10} — 38,1%, в группе T_{20} — 46,3% больных ($p = 0,3788$). Доля пациентов с исходной сЧСС ≥ 110 уд./мин, у которых на фоне терапии, по крайней мере, однажды было зафиксировано снижение ЧСС < 110 уд./мин, составила: в группе Φ_5 — 57,1%, T_{10} — 66,7%, T_{20} — 100,0% больных ($p = 0,3462$).

Циркадные изменения почасовой максимальной, минимальной и сЧСС. Во всех группах снижение ЧСС было более значимым в дневное время по сравнению с ночным периодом.

Изменения циркадных ритмов почасовой сЧСС у пациентов, которым не проводилось титрование дозы карведилола, совпадают с исходными значениями. Динамика этих

показателей у пациентов, не нуждавшихся в титровании дозы ББ до 10 или 20 мг, отклонилась от исходных значений, наблюдавшихся при приеме 5 и 10 мг карведилола, а также от значений, полученных у пациентов, принимавших фиксированную дозу ББ. Полученные результаты указывают на более значимое снижение ЧСС в дневное время суток.

Обсуждение

В исследовании были получены такие основные результаты:

- по данным ХМ карведилол в дозе 5 мг значительно уменьшает сЧСС;
- в группе T_{20} наблюдалось значительное снижение ЧСС к 6-й нед терапии по сравнению с группой Φ_5 ;
- пациенты с недостаточным снижением ЧСС при приеме 5 или 10 мг карведилола достигали значимого снижения этого показателя при увеличении дозировки препарата до 10 или 20 мг соответственно.

Карведилол блокирует не только β_1 и β_2 -рецепторы, но также и α_1 -рецепторы, поэтому маловероятно, что он вызовет избыточную брадикардию. В этом исследовании, как и в других испытаниях, получены ожидаемые результаты: карведилол способствовал дозозависимому уменьшению ЧСС в дневное время, когда прирост ЧСС обусловлен увеличением активности симпатической нервной системы. В то же время прием даже высоких доз карведилола не привел к чрезмерному снижению ЧСС в ночное время, когда замедление ЧСС является следствием возросшей активности парасимпатической нервной системы. Подавлялся рост ЧСС в ранние утренние часы, когда имеет место физиологическое увеличение ЧСС. Доказана возможность осуществления 24-часового контроля ЧСС при приеме карведилола 1 р/сут. При этом больше снижается чрезмерно высокая, чем незначительно увеличенная, ЧСС, что соответствует ранее полученным результатам: избыточное снижение ЧСС и развитие брадикардии при приеме карведилола маловероятны.

Количество пациентов, достигших сЧСС ≤ 80 уд./мин по данным ХМ и 12-канальной ЭКГ, возросло наряду с увеличением максимальной суточной дозы. В группе T_{20} все пациенты с исходной сЧСС ≥ 110 уд./мин хотя бы один раз на протяжении исследования достигли ЧСС < 110 уд./мин. Основанные на результатах исследования RACE II, положения Японского руководства рекомендуют терапевтам рассмотреть возможность начинать лечение с мягких целевых значений ЧСС в покое (< 110 уд./мин) для уменьшения выраженности субъективных ощущений. Настоящее исследование доказало, что карведилол в дозе 5-20 мг является эффективным препаратом для инициального лечения пациентов с ЧСС ≥ 110 уд./мин.

В указанном исследовании 19% пациентов из группы T_{10} принимали 5 мг карведилола, а 50% больных из группы T_{20} получали 10 мг препарата, что свидетельствует о необходимости коррекции дозы этого ББ у некоторых пациентов. Цель данной работы заключалась в определении зависимости между дозами, используемыми в клинической практике, и их эффективностью; авторы исследования доказали, что дозы карведилола, необходимые для достижения клинического эффекта, могут отличаться у разных пациентов. Изучив полученные данные, Н. Иноэ и соавт. полагают, что стартовая доза карведилола должна составлять 5 мг, а затем увеличиваться до 10 или 20 мг при недостаточной эффективности.

В Японии для контроля ЧСС часто применяют другие ББ, отличные от карведилола: бисопролол и атенолол. Бисопролол одобрен для лечения тахисистолической формы ФП, обладает выраженными ЧСС-снижающими свойствами у пациентов с хронической ФП. На больных ФП карведилол оказывает более мягкое действие (результаты данного исследования: изменение сЧСС по сравнению с исходной составило 6,6 уд./мин — 95% ДИ 5,2-8,0), чем стартовая доза 2,5 мг бисопролола (по данным других авторов: изменение сЧСС по сравнению с исходной составило $12,2 \pm 9,1$ уд./мин). В то же время карведилол обладает достаточной эффективностью для достижения целевых значений ЧСС < 110 уд./мин при инициальном лечении и < 80 уд./мин у пациентов, нуждающихся в более значимом уменьшении ЧСС посредством увеличения дозы препарата, а также хорошим профилем безопасности.

Таким образом, Н. Иноэ и соавт. доказали, что карведилол является эффективным препаратом для дозозависимого уменьшения ЧСС у пациентов с тахисистолической формой ФП.

Inoue H. et al. Heart rate control by carvedilol in Japanese patients with chronic atrial fibrillation: The AF Carvedilol study. J Cardiol (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcc.2016.05.012>

Перевела с англ. **Лада Матвеева**



* В Украине доступен препарат Кориол (карведилол таблетки 3,125 мг № 28; таблетки 6,25 мг № 28; таблетки 12,5 мг № 28; таблетки 25 мг № 28) производства компании KRKA. Карведилол с успехом применяется в терапии эссенциальной артериальной гипертензии (в виде монотерапии и в составе комбинированного лечения), хронической стабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности. Важно, что широкий диапазон дозирования препарата и количества таблеток в упаковке позволяют гибко подбирать лечение в зависимости от потребностей конкретного пациента.

Сравнение эффективности орального и интраартикулярного введения теноксикама у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Остеоартрит (ОА) – наиболее часто встречающаяся форма артрита. Лечение ОА проводится с помощью фармакологических и нефармакологических методов, первичной его целью является купирование боли. Для этого используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Одним из НПВП, широко применяемым в лечении ОА, является теноксикам. Доказано, что внутрисуставные инъекции теноксикама при ОА благоприятно воздействуют на сустав (Unlu Z. et al., 2006).

В данном исследовании авторы пришли к выводу, что лечение ОА с использованием интраартикулярного введения теноксикама является более эффективным, чем пероральная терапия, а также сопровождается меньшим количеством побочных эффектов.

Материалы и методы

Испытание было проведено с помощью ретроспективного анализа и сравнения данных 60 пациентов с дегенеративным ОА коленного сустава, диагностированным клинически и рентгенографически. Работа проводилась в государственной больнице г. Бюнья (Турция) в 2011–2012 гг.

В исследование были включены 60 пациентов (мужчин 22, женщин 38). Диагноз ОА устанавливался на основе анамнеза, рентгенологических изменений и физического обследования. Всем пациентам было проведено рентгенографическое исследование обоих коленных суставов в положении стоя во фронтальной, задней и боковой

проекциях. В наблюдение были включены больные с артритом коленного сустава, диагностированным согласно критериям Американского общества ревматизма, без отклонений в результатах лабораторных анализов и с рентгенологической стадией артрита от 0 до III по классификации Келлгрена-Лоуренса.

Пациенты (n=30) первой группы получали 20 мг теноксикама интраартикулярно 1 р/нед на протяжении 3 нед, больные (n=30) второй группы – 20 мг теноксикама 1 р/сут перорально на протяжении 3 нед. Программа физиотерапии, разработанная для всех участников, включала физические упражнения и растяжку для улучшения объема движений в пораженном суставе. Клиническая оценка состояния пациентов проводилась до лечения, через 1 нед, 1 мес и через 3 мес после курса терапии.

Выраженность боли определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; 0 – боль отсутствует, 10 – очень интенсивная боль). Кроме того, статус боли, функциональные способности и утренняя скованность в суставах пациентов оценивались в соответствии со шкалой WOMAC и индексом Лекена. Жалобы пациентов, ассоциированные

с пищеварительной системой (гастрит, тошнота, изжога, запор), тщательно регистрировались и учитывались при оценке переносимости препарата. Данные считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По сравнению с результатами до лечения в обеих группах наблюдалось значительное улучшение показателей ВАШ, индекса Лекена и шкалы WOMAC (боль, физическая активность, ощущение скованности в коленном суставе) через 1 нед, 1 мес и 3 мес после курса лечения ($p < 0,001$). При сопоставлении вышеуказанных параметров через 3 мес после терапии с результатами через 1 нед лечения было отмечено возрастные оценки по ВАШ, WOMAC и индекса Лекена ($p < 0,001$), однако эти результаты оставались существенно ниже, чем до лечения. Как внутрисуставное, так и пероральное применение теноксикама на протяжении 3 нед обеспечило статистически достоверное улучшение состояния пациентов, что подтверждалось значениями ВАШ, индекса Лекена и шкалы WOMAC. При этом побочные эффекты со стороны пищеварительной системы в 3 раза чаще возникали в группе перорального приема (у 6 пациентов из 30 против 2 из 30 участников группы интраартикулярного введения препарата).

На протяжении последних нескольких лет интраартикулярное введение медикаментов стало особенно актуальным. Используется внутрисуставное введение НПВП, кортикостероидов, местных анестетиков и препаратов гиалуроновой кислоты (Bjorndal J.M. et al., 2007; Chan F.K. et al., 2007; Kennedy S. et al., 2010). Поскольку лечение гиалуроновой кислотой является достаточно дорогостоящим, а терапия кортикостероидами не приемлема для частого использования, авторы рекомендуют внутрисуставные инъекции теноксикама как метод с доступной стоимостью и небольшим количеством побочных эффектов.

Следует особенно внимательно относиться к подбору НПВП для пациентов с сопутствующей патологией. Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 противопоказано у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, инсультом в анамнезе. Указанные препараты следует с осторожностью использовать и у лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение (European Medicine Agency, 2011; FDA, 2011). Необходимо применять минимальную эффективную дозу на протяжении как можно более короткого периода.

Все НПВП в связи с наличием системных побочных эффектов должны с осторожностью использоваться у пациентов пожилого возраста. НПВП особенно значимо увеличивают риск кровотечений у лиц, получающих антикоагулянтную терапию: в данном случае рекомендуется тщательное обследование желудочно-кишечного тракта

(N.P. Papathanassiou, 1994; Cook T.M. et al., 1997).

Увеличивающаяся популярность внутрисуставного применения теноксикама у пациентов с ОА объясняется легкостью проведения манипуляции, а также выраженным хондропротекторным и обезболивающим действием. Известно, что теноксикам не влияет на метаболизм простагландинов в хрящевой ткани; его действие на синтез гиалуроновой кислоты варьирует в зависимости от дозы. Также доказано, что этот препарат уменьшает потерю гликозаминогликанов хрящом (Manicourt D.N. et al., 1994). В исследовании E. Vignon и соавт. (1991), в котором сравнивали теноксикам и другой НПВП, было показано, что первый угнетает синтез протеогликанов и коллагена и, таким образом, может снижать интенсивность катаболизма хрящевой ткани у пациентов с ОА. Хотя существует несколько спорных моментов относительно безопасности интраартикулярного введения НПВП, считается, что теноксикам в этом плане безопасен.

В данном исследовании показано, что введение теноксикама в коленный сустав является хорошей альтернативой для пациентов с наличием факторов гастроинтестинального риска, нуждающихся в длительном применении НПВП. У лиц, которым предстоит артроскопическое хирургическое вмешательство, интраартикулярное применение теноксикама обеспечивает необходимую постоперационную аналгезию.

Метаболизм и действие теноксикама были изучены во многих работах. Так, в исследовании O.G. Nilsen (1994) пациентам с полиартритом однократно назначалось 40 мг теноксикама, а затем измерялась концентрация вещества в плазме и синовиальной жидкости. Период полураспада теноксикама в плазме составил 42 ч, а синовиальной жидкости – 45 ч, что свидетельствует о параллельном изменении концентрации действующего вещества в этих биологических жидкостях. Однократная интраартикулярная инъекция теноксикама применялась и в работе N.P. Papathanassiou (1994) с участием больных с ОА коленного сустава. Оценка состояния пациентов через месяц после инъекции продемонстрировала снижение боли на 40% и увеличение подвижности сустава на 60%.

Результаты данного исследования показывают, что лечение путем внутрисуставного введения теноксикама может быть предпочтительнее пероральной терапии НПВП, особенно у пациентов, которые не могут принимать лекарство в достаточной дозе в связи с системными, в первую очередь, гастроинтестинальными побочными эффектами.

Erbaş M., Simsek T., Kiraz H.A. et al. Comparison of the effectivity of oral and intra-articular administration of tenoxicam in patients with knee osteoarthritis. Rev Bras Anesthesiol. 2015; 65 (5): 333-337.

Перевела с англ. Лариса Стрильчук

ОКСИЛІТЕН
OXILITEN

АКТИВНЕ ЖИТТЯ БЕЗ БОЛЮ

СИЛЬНА ТА ДОВГОТРИВАЛА ЗНЕБОЛЮЮЧА ДІЯ
ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ
ВИСОКИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ

1 раз на добу
теносікам 20 мг

Склад: 1 таблетка містить теноксикаму 20 мг; 1 флакон містить теноксикаму 20 мг; 1 ампула з розчинником містить 2 мл води для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби. Оксиками. Код АТС M01A C02. **Показання для застосування.** Ревматоїдний артрит; неспецифічний інфекційний поліартрит; подагричний артрит; артроз; остеоартроз; остеохондроз; анкілоз спондиліт; ішіалгія; люмбаго; гострі захворювання кістково-м'язової системи: травми, розтягнення зв'язок; ушкодження м'яких тканин, міозит; тендиніт; бурсит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до теноксикаму, до інших компонентів препарату; тяжка серцева, печінкова та ниркова недостатність; активна пептична виразка, кровотік з травного тракту у стадії загострення, виразки або кровотік в анамнезі (два або більше виражених епізодів утворення виразок або кровотік); шлунково-кишкові кровотіки або перфорації (в анамнезі), пов'язані з попереднім застосуванням НПЗП. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки приймають внутрішньо, запиваючи рідиною, бажано з їжею або після їди. Рекомендована доза – 1 таблетка (20 мг) 1 раз на добу в один і той же час щоденно. При гострих захворюваннях опорно-рухового апарату термін лікування зазвичай перевищує 7 днів, але у тяжких випадках прийом можна продовжити максимум до 14 днів. За необхідності Оксилітен призначають внутрішньом'язово та внутрішньовенно, у перші 5–7 днів лікування. Середня терапевтична добова доза Оксилітену становить 20 мг. При гострих нападах артриту призначають 40 мг 1 раз на добу протягом перших 2–3 днів, потім – 20 мг 1 раз на добу протягом 5 днів. При досягненні позитивного ефекту дозу можна зменшити до 10 мг на добу протягом 7 днів. Перед застосуванням вміст флакона необхідно розчинити у 2 мл води для ін'єкцій. Оксилітен слід вводити глибоко внутрішньом'язово або повільно внутрішньовенно. **Застосування у період вагітності:** препарат не застосовують. На період лікування препаратом слід припинити годування груддю. **Діти.** Відсутні дані щодо безпеки застосування теноксикаму дітям, тому його не слід призначати цій категорії пацієнтів. **Побічні ефекти.** Найчастіше проявляються побічні ефекти з боку травного тракту – ерозивно-виразкові ураження травного тракту, у тому числі виразковий гастрит, діарея, запор, печія, диспепсія, абдомінальний біль, мелена, епігастральний дистрес, гематемезис, метеоризм, виразкові стоматити, шлунково-кишкові геморагії, гастрит, пептичні виразки або шлунково-кишкові кровотіки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C в недоступному для дітей, захищеному від світла місці. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Назва і місцезнаходження виробника.** Ліфарм Еллас С.А. Сімастари Біотекс, 32009, Греція. **Назва і місцезнаходження заповника.** Гранд Медікал Груп АГ, Корнмаркт 10, CH-6004, Люцерн, Швейцарія. Р.П. № UA/13219/01/01 Інформація для професійної діяльності в галузі охорони здоров'я. Інформація наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування препарату Оксилітен.

СПРАВКА «ЗУ»

Оксилітен («Гранд Медікал Груп АГ», Швейцарія) – зареєстрований в Україні препарат теноксикама в двох формах: таблетированной в дозировке 20 мг и лиофилизата для раствора для инъекций, в одном флаконе которого содержится 20 мг действующего вещества. Оксилітен применяется при всех видах артрита (ревматоидном, неспецифическом инфекционном, подагрическом), артрозе, остеохондрозе, анкілоз спондиліте, ішіалгії, люмбаго, острих захворюваннях кістково-м'язової системи (травмах, розтягненні зв'язок, міозитах, пошкодженні м'яких тканин), тендинітах, бурситах. Ефекти Оксилітену базуються на неселективному блокуванні активності ізоферментів ЦОГ-1 і ЦОГ-2, внаслідок чого порушується метаболізм арахідонової кислоти і знижується синтез простагландинів. Крім того, Оксилітен угнітає накоплення лейкоцитів в очагах запалення, знижує проникність капілярів, стабілізує мембрани лізосом, інактивує медиатори запалення (гістамін, брадікінін, лімфокині, фактори комплемента і т. д.) або блокує їх взаємодію з канальними рецепторами. Оксилітен знижує болючу чутливість в місці запалення і впливає на її таламічні центри. Крім анальгетичного дії, Оксилітен має здатність зменшувати утриману скованість і збільшувати подвижність уражених суглобів. Додатковим перевагою Оксилітену є тривале дію.



ОПЕРАТИВНО О ГЛАВНОМ

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

С 23 по 29 октября проходила Международная неделя по предотвращению отравления свинцом, основной темой которой стал отказ от использования красок, содержащих этот металл. Отравление свинцом – предотвратимое явление, однако Институт измерения и оценки показателей здоровья подсчитал, что в 2013 г. воздействие свинца стало причиной 853 тыс. случаев смерти. Данный металл оказывает долгосрочное негативное воздействие на здоровье, причем основная тяжесть этого бремени приходится на развивающиеся регионы. Несмотря на то что негативные последствия контакта со свинцом для здоровья человека хорошо известны и во многих странах принимаются соответствующие меры, воздействие этого металла на детский организм (в частности, развитие умственной отсталости) по-прежнему остается серьезной проблемой глобального масштаба.

Помимо красок, свинец также содержится в выбросах, возникающих в процессе промышленного производства и утилизации отходов; питьевой воде (в связи с использованием свинца в водопроводных трубах); потребительских товарах, таких как игрушки, косметика, ювелирные украшения; а также в свинцово-кислотных аккумуляторных батареях. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предлагает разработать законодательные нормы, запрещающие использование свинцовых красок. Кроме того, ЕРБ ВОЗ настоятельно советует внедрять другие стратегии снижения химического риска. Налаживание партнерства между соответствующими заинтересованными сторонами имеет решающее значение в сокращении связанного с воздействием свинца риска для здоровья людей.

В рамках проведения Недели по предотвращению отравления свинцом ряд правительственных структур и неправительственных организаций в различных странах, в том числе в Украине, приняли участие в кампании по информированию общественности о токсичности свинца. В числе проведенных мероприятий – семинары с участием представителей государственных структур и регулирующих органов, частного сектора, производителей, потребителей, работников, профессиональных союзов, учителей, родителей и поставщиков услуг здравоохранения, а также лекции, кампании в СМИ и социальных сетях, флешмобы.

Дополнительная информация по адресу: http://www.who.int/ipcs/lead_campaign/objectives/en/

НОВОСТИ ВОЗ

Более миллиона пациентов с гепатитом С получили лечение высокоэффективными препаратами

За два года с момента появления на рынке новых революционных препаратов против гепатита С подобное лечение получили более 1 млн человек в странах с низким и средним уровнем доходов. Когда в 2013 г. были лицензированы первые противовирусные препараты прямого действия (АППД), высказывалось множество опасений в связи с тем, что ввиду высокой стоимости такое лечение будет недоступным для более чем 80 млн пациентов с хроническим гепатитом С. Новые препараты отличаются высокой эффективностью (>95%), имеют меньше побочных эффектов и обеспечивают полное излечение пациента за 3 мес. Однако по цене, которая, как прогнозировалось на момент выведения препаратов на рынок, должна была составить порядка 85 тыс. долларов, они были недоступны даже для пациентов – жителей стран с высоким уровнем доходов.

Благодаря ряду механизмов обеспечения доступа к лечению, которые реализуются при поддержке ВОЗ и других партнеров, в некоторых государствах с низким и средним уровнем доходов, включая Аргентину, Бразилию, Египет, Грузию, Индонезию, Марокко, Нигерию, Пакистан, Филиппины, Румынию, Руанду, Таиланд и Украину, отмечаются первые успехи в обеспечении нуждающихся в лечении пациентов необходимыми лекарственными средствами. К числу таких механизмов относятся создание условий для конкуренции со стороны производителей препаратов-генериков посредством лицензионных соглашений, налаживание местного производства и переговоры об оптимизации цен.

В опубликованном 27 октября документе под названием «Глобальный доклад о доступе к лечению от гепатита С: курс на преодоление барьеров», подготовленном ВОЗ, представлены примеры того, каким образом политическая воля, активная работа гражданского общества и переговорный процесс могут способствовать решению проблемы заболевания, от которого каждый год умирают почти 700 тыс. человек и которое ложится тяжелым бременем на национальные системы здравоохранения, оттягивая на себя кадровые и финансовые ресурсы.

Примерно 80% нуждающихся в лечении лиц по-прежнему сталкиваются с трудностями в доступе к лекарствам. В группе стран со средним уровнем доходов отмечается очень широкий разброс цен на 3-месячный курс софосбувира и даклатасвира – от 9400 долларов в Бразилии до 79 900 долларов в Румынии. Высокая стоимость привела к нормированию выдачи препаратов в ряде стран, включая государства ЕС, где ценовые соглашения не позволили обеспечить возможность лечения всех больных.

В мае на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения 194 страны приняли первую в истории Глобальную стратегию по борьбе с вирусным гепатитом, в которой была поставлена цель ликвидировать гепатит как угрозу здоровью населения к 2030 г. В стратегию также включена целевая задача по обеспечению к 2030 г. лечения 80% больных.

В 2014 и 2016 гг. ВОЗ выпустила руководства, в которых было рекомендовано использование АППД, и включила данные медикаменты в Перечень основных лекарственных средств, целью составления которого является удовлетворение приоритетных потребностей населения в сфере здравоохранения, обеспечение наличия необходимых лекарственных средств в любой момент времени в нужных количествах и по цене, которую могут себе позволить местные сообщества.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило новое устройство для профилактики повторного инсульта у пациентов с открытым овальным окном

28 октября Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (The U.S. Food and Drug Administration – FDA) одобрило устройство Amplatzer Patent Foramen Ovale (PFO) Occluder для профилактики повторного инсульта у пациентов с открытым овальным окном.

Открытое овальное окно представляет собой отверстие с клапанной заслонкой, расположенное в перегородке между правым и левым предсердиями. Самое главное отличие данной аномалии от дефекта межпредсердной перегородки заключается в том, что овальное окно снабжено клапаном и локализуется непосредственно в области овальной ямки сердца, в то время как при дефекте отсутствует часть перегородки. В течение первого года жизни, как правило, овальное окно полностью самостоятельно срастается со стенками отверстия. Однако примерно у 25-30% взрослых американцев имеет место незаращенное овальное окно, причем этот феномен не сопровождается клиническими проявлениями и не требует лечения.

Инсульт – одна из основных причин смерти пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Как известно, основными причинами инсульта являются плохо контролируемое артериальное давление, сосудистый атеросклероз и появление тромбов у больных с фибрилляцией предсердий. У некоторых пациентов развивается так называемый криптогенный инсульт, то есть инсульт, причину которого выяснить невозможно. При этом у небольшой части таких пациентов удается обнаружить незарытое овальное окно. Считают, что пациенты с криптогенным инсультом в анамнезе, у которых овальное окно открыто, являются группой повышенного риска повторного инсульта.

Amplatzer PFO Occluder предназначен для транскатетерного закрытия всех типов открытых овальных окон – как классических, так и сочетающихся с аневризмой межпредсердной перегородки. Эти саморазворачивающиеся двухдисковые окклюдерные устройства из нитиноловой сетки используются для устранения дефектов межпредсердной перегородки. Два диска соединены между собой короткой шейкой, диаметр которой соответствует размеру дефекта. Для улучшения закрывающей способности устройство заполнено полиэфирной тканью, прочно пришитой к каждому диску полиэфирной нитью. Диски исходно свернуты и находятся внутри катетера. Дистальный диск раскрывается в левом предсердии и устанавливается в нужной позиции, затем раскрывается проксимальный диск в правом предсердии. Герметичность закрытия проверяется при помощи контрастной рентгеноскопии. Устройство устанавливается с помощью катетера, введенного через бедренную вену.

Для того чтобы одобрить окклюдер, FDA провело анализ результатов рандомизированного исследования с участием 499 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, которым установили данное устройство и назначили медикаментозную терапию. В группу сравнения были включены пациенты (n=481), которые принимали только медикаментозную терапию. Исследование показало снижение на 50% риска инсультов у пациентов, которым установили Amplatzer PFO Occluder по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе.

Побочные эффекты, ассоциированные с использованием устройства или процедурой его имплантации, включали повреждение структур сердца, развитие фибрилляции предсердий, появление тромбов в сердце, нижних конечностях или легком, кровотечение и инсульт.

Amplatzer PFO Occluder не должны использоваться у пациентов с инфекционным эндокардитом или другими нелеченными инфекциями, а также с опухолями сердца либо тромбами в области планируемой зоны имплантации. Установка прибора также невозможна у пациентов с другими патологическими соединениями между камерами сердца или при анатомических особенностях сердца, которые не позволяют провести катетер и установить его в необходимом положении.

Amplatzer PFO Occluder производит компания St. Jude Medical Inc. (США).

FDA напоминает о вреде неконтролируемого приема препаратов тестостерона

FDA опубликовало предупреждение о возможных побочных эффектах препаратов тестостерона. В заявлении сказано, что «очень часто дозы лекарственных средств, содержащих тестостерон, превышают допустимые, и терапия этими препаратами нередко сочетается с приемом других андрогенных стероидов. Это приводит к появлению серьезных побочных эффектов со стороны сердца, головного мозга, печени, психического здоровья и эндокринной системы». Были зарегистрированы такие побочные эффекты, как инсульт, сердечная недостаточность, депрессия, агрессивное поведение, гепатотоксичность и мужское бесплодие. Пациенты, принимавшие большие дозы тестостерона, также страдали от симптомов отмены, проявлявшихся депрессией, общей слабостью, раздражительностью, потерей аппетита, снижением либидо и бессонницей.

Тестостерон был синтезирован в 1935 г. и уже через 2 года стал использоваться в качестве лекарственного препарата. Одобренные FDA препараты тестостерона включают гель для местного применения, трансдермальный пластырь, трансбуккальную систему с фиксацией последней к слизистой оболочке ротовой полости и жидкие лекарственные формы гормона для инъекций. В прошлом году FDA обязала производителей препаратов тестостерона внести изменения в инструкции по применению лекарственных средств, указав, что использовать эти медикаменты можно только мужчинам с низким уровнем тестостерона в крови либо при полном отсутствии такового. Лечение должно проводиться в соответствии с медицинскими показаниями. FDA также подчеркивает, что пациенты не должны прекращать прием предписанных медикаментов без консультаций с лечащим врачом. Управление продолжает проводить мониторинг рисков развития инсульта, инфаркта и смерти у мужчин, принимающих препараты тестостерона.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила **Ольга Татаренко**

Виникнення порушень серцевого ритму як у ранньому, так і в пізньому постінфарктному періоді не таке вже й рідкісне явище. У багатьох випадках раптова серцева смерть (РСС) є першим проявом захворювання серця, який водночас може бути фатальним. Слід зазначити, що частоту виникнення РСС протягом останніх років використовують як одну з кінцевих точок контрольованих досліджень, під час яких оцінюють ефективність медикаментозних і немедикаментозних методів лікування кардіологічних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності. В останні роки одним із напрямів досліджень у галузі світової кардіології є пошук маркерів ризику та шляхів ефективної профілактики РСС. Критерії відбору пацієнтів, які сьогодні застосовують для первинної профілактики РСС, є недостатньо ефективними. Проте лікар може орієнтуватися на такі клінічні фактори, як інфаркт міокарда в анамнезі, знижена фракція викиду лівого шлуночка (<40%) та наявність комплексної шлуночкової ектопії. Добре вивчені електрокардіографічні параметри (кількість, градація і морфологія шлуночкових екстопій, коливання тривалості інтервалу QT), які оцінюють під час холтеровського моніторування, допомагають при вирішенні питання про доцільність первинної профілактики РСС шляхом імплантації кардіовертера-дефібрилятора чи призначення антиаритмічної терапії.

і зниження порога формування шлуночкових порушень серцевого ритму високих градацій. Відомо, що низькі показники добової ВСР у пацієнтів після гострого інфаркту міокарда (стандартне відхилення інтервалів RR за добу <40-50 мс) є високочутливими провісниками розвитку в майбутньому шлуночкової тахікардії і фібриляції шлуночків, а отже, і зменшення тривалості життя.

компонента, що характерно для зменшення симпатичних та посилення парасимпатичних впливів. Здатність антиаритмічних препаратів модифікувати вегетативні впливи на серце відіграє певну роль в реалізації їхнього проаритмогенного та аритмогенного ефектів. Наприклад, ефективність анаприліну при шлуночкової екстрасистолії є вищою в пацієнтів із переважанням симпатичних впливів. На тлі лікування в цих пацієнтів спостерігається зниження симпатичної активності та підвищення тону парасимпатичної нервової системи. Під час призначення анаприліну пацієнтам із переважанням тону парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи спостерігалось посилення вегетативного дисбалансу, що сприяло розвитку аритмогенного ефекту препарату в 5% пацієнтів. Антиаритмічна дія етакізину і дизопіраміді більш виражена у хворих із переважанням парасимпатичного тону.

Слід також пам'ятати, що антиаритмічні препарати ІС класу здатні чинити аритмогенну дію у хворих із коронарною недостатністю, у пацієнтів після інфаркту міокарда, з кардіопатією, аневризмом лівого шлуночка, порушеннями внутрішньшлуночкової

провідності, низькою фракцією викиду. Чимало запитань виникає також щодо безпеки застосування аміодарону і соталолу, які, безумовно, є високоефективними препаратами в лікуванні хворих із зловиясними шлуночковими аритміями. Соталол, якому притаманні властивості антиаритміків III класу, здатний подовжувати коригований інтервал QT, безпечна межа якого становить 440–46 мс. Якщо показники інтервалу QT перевищують зазначені межі, то діагностують набутий синдром подовженого інтервалу QT. Характерним і специфічним проявом цього стану є поліморфна шлуночкова екстрасистоля (тахікардія за типом «пірует»), яка може трансформуватися у фібриляцію шлуночків.

Таким чином, обираючи антиаритмічні засоби, необхідно враховувати стан вегетативної регуляції серцевої діяльності та безпечність використання цієї терапії в конкретних ситуаціях (табл. 1).

Препаратами вибору для профілактики шлуночкової екстрасистолії найчастіше є бета-адреноблокатори, особливо за наявності таких додаткових показань, як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, синусова аритмія. Бета-адреноблокатори залишаються єдиною групою лікарських засобів для медикаментозної профілактики РСС у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда (Frishman W.N., 1996). Високу ефективність у профілактиці РСС цих препаратів пов'язують з їхньою антиаритмічною дією та здатністю зменшувати частоту серцевих скорочень (ЧСС). За необхідності бета-адреноблокатори поєднують з антиаритмічними препаратами I класу (пропафенон, етмозин, етацизин, дизопірамід) з урахуванням доцільності їх подальшого застосування (табл. 2).

Варіант вегетативної регуляції	Критерії	Препарат вибору
Перевага парасимпатичних впливів	Вклад потужності HF у загальну потужність спектра >50%	Етацизин, етмозин, дизопірамід
Нормальне співвідношення симпатичних і парасимпатичних впливів на серце	Вклад потужності HF у загальну потужність спектра >30%, але <50%	Верапаміл, аміодарон, мекситил, лідокаїн
Перевага симпатичних впливів	Вклад потужності LF та VLF у загальну потужність спектра >70%	Бета-адреноблокатори, аміодарон

Примітки: HF – високочастотна складова загального спектра ВСП; LF – низькочастотна складова загального спектра ВСП; VLF – ультранизкочастотна складова загального спектра ВСП.

Рекомендації	Категорії пацієнтів і тип профілактики РСС
Користь безперечна	Після інфаркту міокарда, у тому числі в пацієнтів із серцевою недостатністю (первинна профілактика) Симптомний синдром подовженого інтервалу QT (первинна профілактика) Синдром подовженого інтервалу QT разом з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором (вторинна профілактика)
Докази або думка експертів щодо доцільності використання	Постінфарктні пацієнти, реанімовані після фібриляції шлуночків, спонтанна стійка шлуночкова тахікардія (вторинна профілактика) Безсимптомний синдром подовженого інтервалу QT (первинна профілактика) Міокардіальні «місточки» (первинна профілактика) Катехоламініргічна поліморфна шлуночкова тахікардія (первинна і вторинна профілактика)
Аргументи на користь застосування менш переконливі	Аритмогенна дисплазія правого шлуночка (первинна профілактика)
Немає підстав для застосування	Гіпертрофічна кардіоміопатія (первинна профілактика)

30 № 20 (393) • Жовтень 2016 р.

Слід звернути особливу увагу на новий маркер виникнення ішемії міокарда та, відповідно, вторинного виникнення порушень серцевого ритму та РСС – міокардіальні «місточки», що покривають епікардіальні коронарні артерії на різній довжині. За даними ангіографії, міокардіальні «місточки» виявляють в 0,5–4,5% випадків і найчастіше покривають ділянки лівої передньої низхідної артерії. Типовим ангіографічним проявом є систолічне звуження судин, спричинене минущою міокардіальною компресією. Пацієнти з наявністю міокардіальних «місточків» та клінічними проявами добре піддаються терапії бета-адреноблокаторами. Ефект бета-адреноблокаторів у цьому випадку зумовлений негати́вною інотропною та хронотропною дією. Нітрати в цій ситуації збільшують ЧСС і здатні призводити до погіршення стану пацієнтів. Напади, що призводять до РСС, часто розпочинаються після фізичного навантаження або психоемоційного збудження. З метою запобігання впливу «запускаючих факторів» – тригерів життєво небезпечних аритмій традиційно використовують базисні засоби лікування подовженого QT-синдрому – бета-адреноблокатори. Їх постійне застосування дає змогу запобігти виникненню синкопальних епізодів, що пов’язані із шлуночковою ектопією. Антиішемічна та антифібриляторна дія забезпечують високу ефективність бета-адреноблокаторів у запобіганні РСС у хворих, які перенесли інфаркт міокарда в минулому.

Метою нашого дослідження було вивчити можливість оптимізації профілактичного лікування ішемічної хвороби серця (постінфарктний кардіосклероз) з явищами турбулентності серцевого ритму шляхом використання бета-адреноблокатора (Бісопролол КРКА) та біофлавоноїда кверцетину. Було відібрано 80 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Івано-Франківському обласному клінічному диспансері з діагнозом «ішемічна хвороба серця, кардіосклероз постінфарктний, шлуночкова екstrasистолія». Пацієнтів поділили на дві групи: в першій призначали бісопролол (36 пацієнтів), у другій до терапії бета-адреноблокатором додавали кверцетин (44 пацієнти). Схема лікування в групі пацієнтів, які приймали кверцетин, була такою: бісопролол у добовій дозі 0,07 мг/кг маси тіла, кверцетин у дозі 1 г на добу протягом 2 днів і по 0,5 г на добу протягом наступних 3 днів.

Як видно з таблиці 3, хворі, які отримували комплексне лікування бісопрололом та кверцетином, були більш тяжкі: у 59,08% пацієнтів реєстрували життєво небезпечну шлуночкову екstrasистолію, у 11,11% було зафіксовано ранню шлуночкову екstrasистолію V класу за Lown і Wolf. У групі, якій призначали лише бісопролол, частка пацієнтів із життєво небезпечною екstrasистолією становила 49,95%. Кількість пацієнтів з екstrasистолією I і III класу була практично однаковою в обох групах. Пацієнтів з екstrasистолією II класу

було більше в групі стандартної терапії бісопрололом. Екstrasистолії IV класу в пацієнтів у групі комбінованого застосування бісопрололу та кверцетину зареєстровано не було.

Унаслідок отриманого лікування в групі бісопрололу в 11,11% пацієнтів відбулася повна редукція симптомів аритмії. Кількість пацієнтів із життєво небезпечною екstrasистолією зросла із 49,95 до 58,98%. Кількість пацієнтів з екstrasистолією II класу не змінилася, а з екstrasистолією I класу – зменшилася вдвічі. У групі сумісного застосування бісопрололу та кверцетину в 54% пацієнтів удалося досягти повної редукції шлуночкової екstrasистолії. Кількість пацієнтів з життєво небезпечною екstrasистолією зменшилася із 59,08 до 31,8%; з екstrasистолією III класу – із 40,9 до 22,72%; з екstrasистолією I класу – удвічі.

Як видно з таблиці 4, застосування бісопрололу сприяло достовірному (p<0,01) зменшенню тривалості інтервалу QT протягом усієї доби, тим самим зменшивши тривалість електричної систоли серця. В активний період доби в пацієнтів, які отримували бісопролол, відбулося достовірне (p<0,01) підвищення показника стрес-індексу у 2 рази. Величина сумарної потужності спектра ВСР достовірно знизилася на 56,82% (p<0,01), і відбулося це за рахунок усіх її складових. Потужність складових спектра з однаковою достовірністю (p<0,01) знизилася після лікування бісопрололом: HF – на 56,73%, LF – на 58,36%, VLF – на 34,25%. При цьому відносна активність підкоркового симпатичного центру залишилася незмінною і перебувала в межах 2,8. Індекс централізації (HF+LF)/VLF в активний період доби в пацієнтів на тлі застосування бісопрололу підвищився на 17,72%.

У пасивний період доби стрес-індекс збільшився на 58,72%, і різниця була достовірною (p<0,01). Загальна потужність спектра (TP) після лікування стала достовірно нижчою на 61,37% (p<0,01). У цьому випадку достовірно зменшилися лише потужності LF – на 51,44% і VLF – на 39,96% (p<0,01). Щодо показника потужності HF, то він також зменшився на 19,22%, проте ця різниця не була достовірною. У пацієнтів на тлі

застосування бісопрололу підвищилася відносна активність підкоркового симпатичного центру – на 18,11%, індекс централізації зріс на 74,23%.

У ході лікування бісопрололом спостерігали зміну показників турбулентності серцевого ритму (ТСР): показник ТО (початок турбулентності) внаслідок лікування бісопрололом достовірно (p<0,01) зменшився. Нахил ТСР (TS) знизився на тлі лікування на 19,5%, проте недостовірно.

Наступним етапом роботи було здійснення оцінки змін ВСР на тлі комбінованої терапії бета-адреноблокатором і кверцетином. Як видно з таблиці 5, вона призвела до недостовірного зниження тривалості інтервалу QT. В активний період доби стрес-індекс на тлі лікування зменшився на 16,68%, проте різниця була недостовірною. Сумарна потужність спектра ВСР у пацієнтів на тлі лікування знизилася на 4,19%. У ході аналізу величини окремих складових спектра встановлено: потужність HF зросла на 35,03%, LF – на 36,87%, потужність VLF зменшилася на 13,57%. Відносна активність підкоркового симпатичного нервового центру недостовірно підвищилася на 14,0%. Індекс централізації незначно зріс після лікування – на 6,1%. У пасивний період доби стрес-індекс знизився порівняно з показником до початку лікування на 14,89%. Величина TP була дещо меншою, ніж до лікування, – різниця становила 3,19%.

Після комплексного лікування активність парасимпатичної нервової системи підвищилася на 11,13%, активність вазомоторного центру знизилася на 35,55%, а симпатичної нервової системи – на 2,84%. Відносна активність підкоркового симпатичного нервового центру на тлі лікування знизилася на 4,18%, індекс централізації зменшився лише на 0,02%. Щодо показників ТСР, то на тлі лікування бісопрололом і кверцетином спостерігалася позитивна динаміка: показник ТО знизився на 21,98%, TS – на 8,95%.

На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що лікування бісопрололом пацієнтів з ішемічною хворобою серця (постінфарктний кардіосклероз) та супутніми явищами ТСР призводить до достовірного підвищення стрес-індексу, зниження сумарного рівня активності регуляторних систем організму (як парасимпатичної, так і симпатичної ланок вегетативної нервової системи) та вазомоторного центру. Проте змін у співвідношенні активності підкоркового симпатичного нервового центру та парасимпатичної вегетативної нервової системи не відбувається. Застосування бісопрололу підвищує індекс централізації, особливо відчутно в пасивний період доби. Показник початку ТСР у пацієнтів на тлі отримання бісопрололу підвищується і виходить за допустимі межі. Нахил ТСР недостовірно знижується, проте залишається у фізіологічно допустимих межах. Можна констатувати, що на тлі комплексного лікування ішемічної хвороби серця з явищами ТСР достовірної зміни в показниках ВСР і ТСР не відбулося. Додавання до бета-адреноблокатора кверцетину дало змогу зберегти фізіологічну активність вегетативної нервової системи та вазомоторного центру, знизити показник початку ТСР і втримати величину нахилу ТСР. З огляду на отриману динаміку можна стверджувати, що при комплексному лікуванні Бісопрололом КРКА і кверцетином хворих із перенесеним інфарктом міокарда вдається досягти повної редукції ектопічної активності шлуночків більш ніж у половині випадків і суттєво знизити кількість пацієнтів із життєво небезпечною шлуночковою екstrasистолією. Наведені дані свідчать про перспективність сумісного застосування бета-блокатора Бісопролол КРКА і кверцетину у схемі лікування хворих із порушенням серцевого ритму на тлі ішемії міокарда.

Список літератури знаходиться в редакції.



Таблиця 3. Поширеність шлуночкової аритмії на тлі лікування (класифікація за Lown і Wolf)						
Схема лікування, період	I клас	II клас	III клас	IV клас	V клас	Без шлуночкової екstrasистолії
Бісопролол, до лікування	12 (33,3%)	6 (16,6%)	16 (44,4%)	2 (5,55%)	0	–
Бісопролол, після лікування	6 (16,6%)	6 (16,6%)	18 (50%)	2 (5,55%)	0	4 (11,11%)
Бісопролол + кверцетин, до лікування	16 (36,36%)	2 (4,54%)	18 (40,9%)	0 (0%)	8 (18,18%)	–
Бісопролол + кверцетин, після лікування	8 (18,18%)	0 (0%)	10 (22,72%)	2 (4,54%)	2 (4,54%)	22 (54,54%)

Таблиця 4. Динаміка змін показників варіабельності та турбулентності серцевого ритму в пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі застосування Бісопрололу КРКА, M±m													
Період	QT, мс	QTc, мс	SI	TP, мс²	HF, %	LF, %	HF, мс²	LF, мс²	VLF, мс²	LF/HF	IC	TO, %	TS, мс/RR
До лікування (день)	384,25±4,77	405,95±4,54	26,25±2,8	5111,2±910,88	30,08±2,49	69,91±2,49	834,9±274,74	1504,0±355,32	1677,25±215,24	2,8±0,34	8,35±1,39	-2,35±0,49	9,65±1,78
Після лікування (день)	369,61±6,75¹	407,13±6,15	52,52±8,49¹	2904,26±437,78¹	29,19±2,36	70,81±2,36	360,95±175,59¹	626,39±132,12¹	1102,74±130,35¹	2,82±0,23	9,83±1,16	-1,14±0,33¹	7,77±1,63
До лікування (ніч)	384,25±4,77	405,95±4,54	32,95±3,66	6238,76±981,04	30,33±2,1	69,65±2,1	1033,2±219,54	2396,65±529,29	2058,8±263,86	2,65±0,27	6,56±1,01	-2,35±0,49	9,65±1,78
Після лікування (ніч)	369,61±6,75¹	407,13±6,15	52,30±10,21¹	3828,04±486,35¹	29,48±2,54	70,52±2,54	827,30±194,22	1163,56±112,63¹	1235,56±191,16¹	3,13±0,44	11,43±2,22	-1,14±0,33¹	7,77±1,63

Примітка: ¹різниця p<0,01 між показниками до і після лікування.

Таблиця 5. Динаміка змін показників варіабельності та турбулентності серцевого ритму в пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі застосування бісопрололу і кверцетину, M±m													
Період	QT, мс	QTc, мс	SI	TP, мс²	HF, %	LF, %	HF, мс²	LF, мс²	VLF, мс²	LF/HF	IC	TO, %	TS, мс/RR
До лікування (день)	381,94±11,57	412,29±6,45	76,64±4,89	4831,76±1110,08	31,34±2,66	68,64±2,66	754,41±346,93	1184,12±370,28	1672,52±265,87	2,57±0,3	8,03±1,28	-2,82±0,7	9,95±2,04
Після лікування (день)	376,35±4,81	419,35±5,89	63,94±16,8	4633,65±1035,83	30,84±3,86	69,17±3,86	1018,17±577,15	1620,65±523,15	1445,17±238,58	2,93±0,39	8,52±1,18	-3,44±0,64	9,06±1,32
До лікування (ніч)	381,94±11,57	412,29±6,45	38,70±12,23	5736,23±1185,72	31,38±2,26	68,61±2,26	1171,94±456,12	1882,70±522,62	2046,76±310,99	2,45±0,23	7,41±0,96	-2,82±0,7	9,95±2,04
Після лікування (ніч)	376,35±4,81	419,35±5,89	32,94±5,36	5553,23±1159,73	34,22±3,38	66,35±3,41	1301,35±660,24	1401,29±292,41	1988,05±315,73	2,35±0,28	7,44±2,22	-3,44±1,04	9,06±1,32

Примітка: ¹різниця p<0,01 між показниками до і після лікування.

Применение ингаляционного оксида азота при остром респираторном дистресс-синдроме у детей и взрослых

Оксид азота – одно из средств, применяемых при острой дыхательной недостаточности (ОДН) для расширения сосудов легких. Предполагается, что под действием этого газа за счет селективного притока крови к здоровым сегментам легких повышается оксигенация. Целью исследования было установить, действительно ли такое лечение приводит к улучшению исхода у взрослых и детей с ОДН.

В обзор включены 14 исследований (n=1275). При использовании ингаляционного оксида азота (INO) не обнаружено статистически достоверных различий показателей смертности в отдаленном периоде: 38,2% (250 из 654) летальных исходов в группе INO по сравнению с 37,5% (221 из 589) в контрольной группе. Не зафиксировано статистически достоверных различий показателей смертности в 28-дневный период: 34,4% (202 из 587) летальных исходов в группе INO по сравнению с 32,0% (166 из 518) в контрольной группе. У детей также не отмечено статистически значимого влияния применения INO на смертность при ОДН: 28,1% (25 из 89) летальных исходов по сравнению с 35,4% (34 из 96) в контрольной группе.

Несмотря на существенное повышение парциального давления кислорода в артериальной крови на протяжении 24 ч, после перехода на спонтанное дыхание отличия от показателей больных контрольной группы становились недостоверными, тогда как статистически значимо возрастало число случаев почечной недостаточности вследствие применения INO.

Авторы обзора пришли к выводу об отсутствии убедительных доказательств в пользу эффективности INO у больных с ОДН. Ингаляционное применение оксида азота приводит к преходящему улучшению оксигенации, но при этом не снижает смертности и даже может быть вредным с учетом повышения риска развития почечной недостаточности.

Gebistorf F., Karam O., Wetterslev J. et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD002787.

Действительно ли введение магния сульфата уменьшает необходимость госпитализации у детей с приступами астмы?

Приступы астмы у детей – жизнеугрожающее состояние, которое необходимо немедленно купировать в отделениях неотложной помощи. Внутривенное введение магния сульфата рекомендуется различными руководствами в случае острых приступов астмы, не купируемых такими препаратами первой линии, как бронходилататоры и стероиды. Как было недавно показано, подобная тактика уменьшает необходимость госпитализации у взрослых, но неизвестно, эффективен ли данный подход у детей.

Целью обзора было оценить безопасность и эффективность внутривенного введения магния сульфата у детей с острым астматическим приступом, госпитализированных в отделение неотложной помощи.

Проанализированы 5 исследований (n=182), в которых оценивается эффективность введения $MgSO_4$ по сравнению с использованием плацебо в тех случаях, когда другие средства не купировали приступ (обычно ингаляционные бронходилататоры, стероиды, иногда кислород). Только в 3 испытаниях были освещены наиболее интересующие авторов обзора исходы, когда возникала необходимость в госпитализации. Результаты включенных в анализ исследований были опубликованы в период с 1996 по 2000 год. (по состоянию на февраль 2016 г. это были самые последние публикации на данную тему).

После введения $MgSO_4$ меньшее количество детей нуждались в госпитализации. Фактически рассматриваемая тактика предотвращала 1 случай госпитализации на 5 детей. Однако включенные в метаанализ результаты охватывают только 115 детей и варьируют, поэтому нет абсолютной уверенности в соотношении числа положительных и нежелательных эффектов. Количество изученных случаев также недостаточно для того, чтобы судить, было ли связано снижение необходимости в госпитализации с возрастом, тяжестью астматического приступа и имели ли значения различия в характере предшествующего лечения. Поскольку у детей не было зарегистрировано неблагоприятных последствий введения магния сульфата, применять его целесообразно, хотя следует отметить, что доказательства пользы введения $MgSO_4$ не очень убедительны.

Griffiths B., Kew K.M. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD011050.

Увлажнение воздуха в помещениях для предотвращения/уменьшения сухости слизистых оболочек и снижения риска инфекций верхних дыхательных путей

В настоящее время общепринятое определение понятия «сухой воздух» отсутствует. Поскольку восприятие сухости воздуха сильно зависит от климатических параметров (в первую очередь от температуры) и факторов окружающей среды (например, запыленности), даже при относительной влажности (ОВ) 50% воздух может казаться сухим. Обычно рекомендуется поддерживать ОВ не ниже 30-40%, поскольку при меньшей влажности, как правило, ощущается дискомфорт. В помещениях с естественной вентиляцией ОВ воздуха зимой значительно ниже, чем летом. Чем холоднее снаружи и чем лучше естественная вентиляция, тем суше воздух в помещении. В холодное время года значительно учащаются жалобы на сухость глаз, горла и кожи.

Слизистая оболочка дыхательных путей представляет собой естественный барьер, защищающий от раздражающих веществ, микроорганизмов и неблагоприятных климатических условий. Самоочищение слизистой происходит благодаря механизмам мукоцилиарного клиренса. Независимо от внешних условий в воздухоносных путях воздух кондиционируется до 37 °C и ОВ 100%. Однако в ряде эпидемиологических исследований было показано, что, несмотря на действие указанных компенсаторных механизмов, влияние сухого воздуха может вызывать сухость и раздражение слизистых оболочек. На функции последних влияют возраст человека, гидратация оболочек и ОВ воздуха, а также многие другие эндогенные и экзогенные факторы. Имеются доказательства того, что частота респираторных инфекций ниже у людей, живущих и работающих в условиях среднего уровня ОВ (от 50 до 70%), по сравнению с соответствующим показателем у лиц, подвергающихся действию более низкой или высокой ОВ. Экспериментальные исследования показали, что пониженная температура и влажность воздуха способствуют распространению вируса гриппа, поэтому сезонность последнего в странах с низкими температурами в зимний период может объясняться соответствующим снижением влажности воздуха в помещениях.

Рекомендации по поддержанию ОВ воздуха в помещениях в разных странах Европейского региона различаются. Нет общепринятых нормативов, регламентирующих оптимальный уровень влажности воздуха. Параллельно следует учитывать и температуру в помещении, поскольку при ее повышении снижается ОВ. Для достижения рекомендуемого уровня ОВ в помещениях в некоторых странах принято увлажнять воздух в школах и на производстве. Считается, что использование увлажнителей воздуха снижает частоту сухости и раздражения слизистых оболочек. Однако пока еще отсутствуют убедительные доказательства пользы увлажнения воздуха внутри помещений. Во время отопительного сезона иногда невозможно поддерживать рекомендуемый уровень ОВ без активного увлажнения воздуха. К тому же следует учитывать и то, что увлажненный воздух воспринимается как менее качественный.

Отсюда вопрос, существует ли очевидное медицинское обоснование рекомендованного уровня ОВ. В этой связи часто приводят диаграмму влияния ОВ и выраженности действия различных преморбидных факторов (рис.), хотя ее доказательная база частично неизвестна.

Byber K., Flatz A., Norback D. et al. Humidification of indoor air for preventing or reducing dryness symptoms or upper respiratory infections in educational settings and at the workplace. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD012219

Подготовил Геннадий Долинский

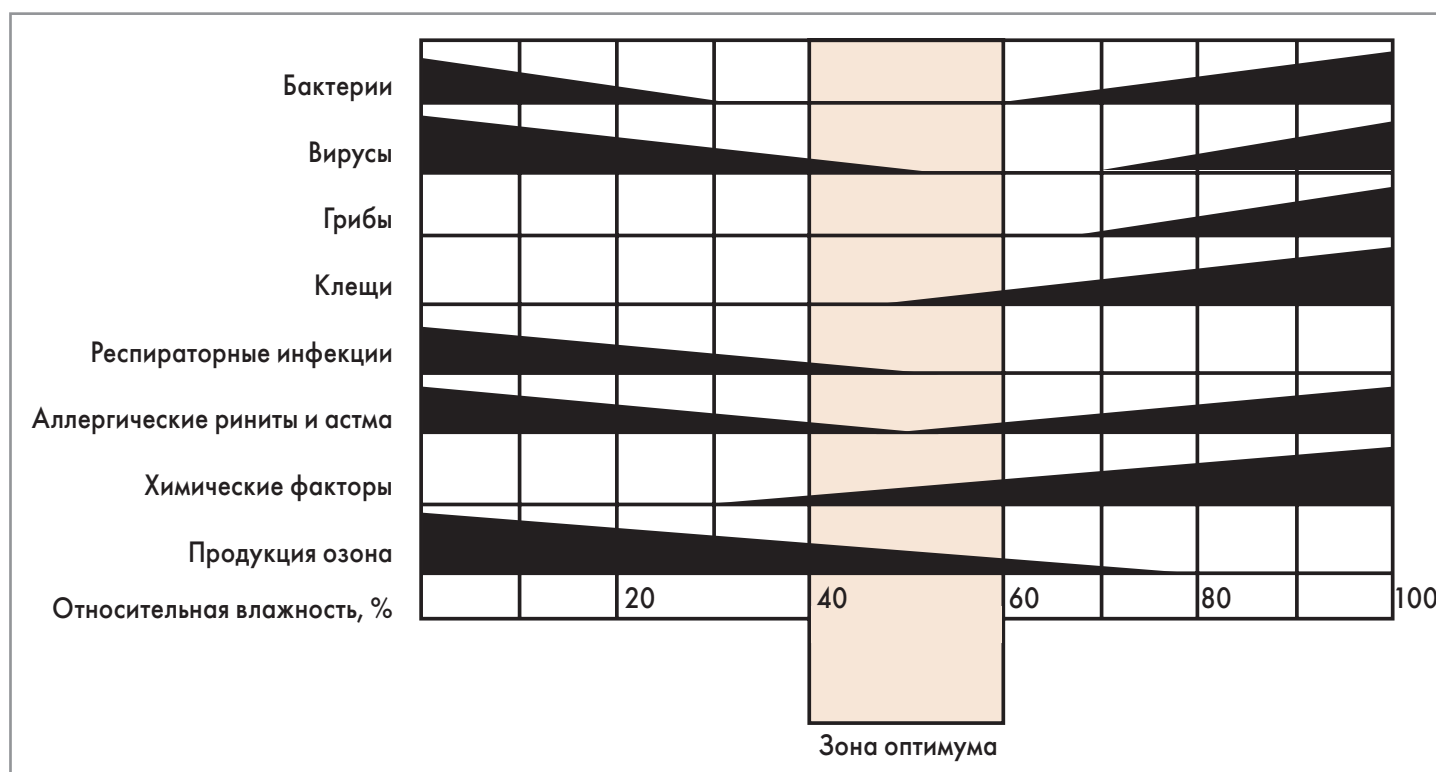


Рис. Связь между уровнем ОВ воздуха и действием патогенных факторов (Alsmo T., Alsmo C., 2014)
Примечание: уменьшение ширины полосы соответствует снижению эффекта.

ГЛЕНСПРЕЙ З АЗЕЛАСТИНОМ

СТАРТОВА ПЛАТФОРМА ТЕРАПІЇ

АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ



glenmark
A new way for a new world

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ГЛЕНСПРЕЙ З АЗЕЛАСТИНОМ (GLENSPRAY WITH AZELASTINE)

Склад: діючі речовини: мометазону фуруат і азеластину гідрохлорид; 1 доза містить мометазону фуруату 50 мкг та азеластину гідрохлориду 140 мкг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна та натрію карбоксиметилцелюлоза; натрію кармеллоза; глюкоза безводна; полісорбат 80; бензалконію хлорид; динатрію едетат; неотам; кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат; вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Спрей назальний, дозований, суспензія. **Основні фізико-хімічні властивості:** біла або майже біла суспензія. **Фармакотерапевтична група.** Протинабряжкові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Комбінований протинабряжковий засіб для місцевого застосування, який містить мометазону фуруат та азеластину гідрохлорид. Азеластину гідрохлорид – похідне фталазину. Виявляє пролонговану антиалергічну дію. Має виражені селективні властивості антагоніста гістамінових H₁-рецепторів. Азеластин пригнічує синтез або вивільнення хімічних медіаторів, що беруть участь на ранніх і пізніх стадіях алергічних реакцій, таких як лейкотрієни, гістамін, інгібітори PAF і серотонін. Основний метаболіт азеластину – десметилазеластин, який також є антагоністом гістамінових H₁-рецепторів. Мометазону фуруат – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Точний механізм дії кортикостероїдів при алергічному риніті поки що невідомий. Кортикостероїди демонструють широкий діапазон дії на різні клітини, а саме на гепариноцити, еозинофіли, нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити, а також на медіатори запалення (гістамін, ейкозаноїди, лейкотрієни та цитокіни). Механізм протизапальної та протиалергічної дії мометазону фуруату в основному пов'язаний з його здатністю пригнічувати вивільнення медіаторів алергічних реакцій. Дослідження показали, що мометазону фуруат у вигляді назального спрею 50 мкг/дозу при місцевому застосуванні знижує рівень деяких медіаторів ранньої та пізньої фази алергічної реакції, зменшує (порівняно з плацебо) рівень гістаміну та еозинофільного катіонного протеїну і знижує (порівняно з базовим значенням) кількість еозинофілів, нейтрофілів та адгезивних протеїнів епітеліальних клітин. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Сезонний алергічний риніт. **Протипоказання.** Гіперчутливість до азеластину гідрохлориду, мометазону фуруату або до інших компонентів препарату. Нелікована локальна інфекція слизової оболонки носа. Травма носа або нещодавно перенесена операція на носі. **Застосування назального спрею.** Перед кожним застосуванням флакон необхідно обережно струснути протягом 5 секунд. Після цього зняти захисний ковпачок. Перед першим використанням флакона слід натиснути на дозуючий пристрій 6 разів поспіль. Якщо назальний спрей не використовувався більше 7 днів, перед використанням потрібно повторно натиснути на дозуючий насос-розпилювач 6 разів поспіль. Перед кожним застосуванням слід ретельно очистити ніс від слизу. Після очищення носа суспензію впорсують в кожну ніздрю, при цьому голову слід утримувати трохи нахиленою вниз. Після застосування наконечник розпилювача треба протерти і накрити захисним ковпачком. **Діти.** Немає достатнього клінічного досвіду щодо застосування препарату дітям віком до 12 років, тому його не слід застосовувати пацієнтам цієї вікової категорії. **Побічні реакції.** У ході клінічного дослідження побічні ефекти, пов'язані із застосуванням назального спрею із вмістом азеластину гідрохлориду та мометазону фуруату, були зареєстровані у 11 пацієнтів із 282, які брали участь у дослідженні. Всього було зареєстровано 18 випадків небажаних реакцій, пов'язаних з лікуванням комбінацією азеластину і мометазону. Найбільш поширеними побічними реакціями були головний біль і дисгевзія. Іншими побічними реакціями були сонливість, млявість, нудота, диспепсія і чхання. Більшість побічних ефектів були легкого ступеня тяжкості, і в ході дослідження не було повідомлень про серйозні небажані реакції. Нижче наведено побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні окремих компонентів препарату. **Назальний спрей азеластину гідрохлориду.** Часто (1-10 %): специфічний гіркий смак може з'явитися після застосування спрею (найчастіше через неправильний спосіб застосування, а саме коли голова занадто відхилена назад під час впорскування препарату), що в окремих випадках може призвести до нудоти. Нечасто (0,1-1 %): тимчасове подразнення запальної слизової оболонки носа може виникнути разом з такими симптомами, як печіння, свербіж, чхання і носові кровотечі. У дуже рідких випадках (< 0,01 %) повідомлялося про реакції гіперчутливості (висипання, свербіж, кропив'янка). **Досвід післяреєстраційного застосування.** Побічні реакції, виявлені під час постмаркетингового застосування назального спрею азеластину: біль у животі, печіння в носі, нудота, солодкий присмак, подразнення горла, анафілактоїдні реакції, подразнення в місці застосування, фібриляція передсердь, порушення зору, біль у грудях, сплутаність свідомості, запаморочення, задишка, набряк обличчя, гіпертензія, мимовільні скорочення м'язів, нервозність, прискорене серцебиття, парестезія, паросмія, пароксизмальне чхання, свербіж, висипання, порушення або втрата нюху і/або смаку, тахікардія, імунологічна толерантність, затримка сечі, ксерофтальмія. Оскільки вказані реакції стосуються популяції невизначеного розміру, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату. **Назальний спрей мометазону фуруату.** Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади: носові кровотечі, фарингіт, печіння або подразнення в носі, носові виразки – часто (1-10 %). Загальні порушення та місцеві реакції: головний біль – часто (1-10 %). Носові кровотечі були в основному легкого ступеня вираженості і не потребували втручання лікаря. У дітей найчастіше спостерігалися носові кровотечі, головний біль, подразнення слизової оболонки носа, чхання. Системні побічні ефекти під час лікування назальними кортикостероїдами можуть виникати при застосуванні високих доз протягом тривалого часу. **Досвід післяреєстраційного застосування.** Побічні реакції, виявлені під час постмаркетингового застосування назального спрею мометазону фуруату: печіння і подразнення в носі, анафілаксія та ангіоневротичний набряк, порушення смаку та нюху і перфорація носової перегородки. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 150 доз у поліетиленовому флаконі. По 1 флакону з дозуючим насосом-розпилювачем, закритим ковпачком, у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Блок III, село Кішанпура, Бадді-Налагарх Роуд, Техсіл Бадді, р-н Солан, Х.П. 173 205, Індія / Unit III, Village Kishanpura, Baddi-Nalagarh Road, Tehsil Baddi, Distt. Solan (H.P.) 173 205, India.

Дата останнього перегляду. Наказ МОЗ України № 65 від 04.02.2016 р.

Реєстраційне посвідчення: UA14550/01/01, Наказ МОЗ №65 від 04.02.2016. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 21.09.2015 по 21.09.2020. Затверджено до друку 25.04.2016 р.

Матеріал призначений для спеціалістів сфери охорони здоров'я і тільки для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах або для публікації в спеціалізованих виданнях. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування.

Современные методы консервативного лечения в оториноларингологии

3-4 октября в г. Киеве состоялась ежегодная традиционная осенняя конференция Украинского научного медицинского общества врачей-оториноларингологов, в которой приняли участие ведущие отечественные специалисты, а также гости из Бельгии, Болгарии, Германии, Италии. В рамках мероприятия активно обсуждались проблемы отоларингологии детского возраста, хронических заболеваний глотки, уха и вестибулярного аппарата. В частности, значительный интерес аудитории вызвали доклады, посвященные лечению аллергических заболеваний ЛОР-органов.



Вопросам рационального лечения аллергических ринитов (АР) посвятил выступление заведующий кафедрой оториноларингологии с офтальмологией ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор Сергей Борисович Безшапочный.

— В 2011 г. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) была предложена следующая классификация ринитов:

- АР: интермиттирующий, персистирующий; легкий, среднетяжелый, тяжелый; профессиональный;
- инфекционный: вирусный; бактериальный; невирусный, небактериальный (вызванный простейшими, грибами);
- неаллергический, неинфекционный ринит: лекарственно-индуцированный (вызванный приемом β -адреноблокаторов, оральных контрацептивов, ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств); неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (NARES), с локальной продукцией IgE; профессиональный (низкомолекулярные химические соединения, раздражители); атрофический; ринит пожилых людей; идиопатический ринит.

В соответствии с клиническим руководством ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma, 2008) дифференциальную диагностику АР с другими ринитами проводят, опираясь на клинические симптомы. На АР указывает наличие ≥ 2 признаков, наблюдающихся более 1 ч в течение большинства дней: водянистая ринорея, чихание (особенно пароксизмальное), назальная обструкция, конъюнктивит. Обычно не ассоциированы с АР односторонние процессы, назальная обструкция без других симптомов, слизисто-гнойная ринорея, синдром постназального затекания, рецидивирующие носовые кровотечения, аносмия.

Триггерными факторами неинфекционного ринита могут выступать аллергены (пыльца растений, плесневые грибы, клещи домашней пыли, шерсть животных, тараканы, редко — пищевые продукты), сигаретный дым, испарения моющих средств и химикатов, интенсивные косметические и парфюмерные запахи. Прием алкоголя, стрессы, беременность, яркий свет также способны провоцировать развитие неинфекционных ринитов. Важно, что некоторые медикаменты, в частности интраназальные деконгестанты, могут выступать триггерными факторами в развитии неинфекционных ринитов, поэтому при подборе средств для лечения АР следует отказаться от назначения этих препаратов в пользу других лекарственных групп (табл.).

Применение топических кортикостероидов совершило революцию в лечении АР. Однако наряду с высокой результативностью этот класс препаратов имеет накопительный эффект, а значит, действие указанных средств проявляется не ранее 3-х суток от начала применения. Для решения данной проблемы были созданы комбинированные препараты, в составе которых, помимо топического кортикостероида, присутствуют быстродействующие противоаллергические средства. Представителем этой группы является Гленспрей с азеластиним, который в 1 дозе содержит мометазона фуората 50 мкг и азеластина гидрохлорида 140 мкг. Гленспрей выпускается в форме назального спрея (150 доз в одной упаковке).

Мометазона фуорат — синтетический топический кортикостероид, используемый для лечения АР и хорошо известный ЛОР-врачам. Азеластина гидрохлорид — производное фталазина, селективный блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов, действие которого отчетливо проявляется уже через 12 мин. Сочетание мометазона фуората и азеластина гидрохлорида в одном препарате обеспечивает очень быстрый и вместе с тем продолжительный клинический эффект.

Столь удачная комбинация ингредиентов в составе Гленспрея с азеластиним вызвала неподдельный научный интерес. На базе нашей кафедры было выполнено клиническое исследование результативности применения данного препарата у 24 пациентов с сезонным АР (САР). Испытание проводили в период с июня по август 2016 г. в сезон активного пыления. Выраженность симптомов (заложенности носа, ринореи, зуда в носу, чихания) оценивали по балльной шкале, где 0 — симптом отсутствует, 1 — слабо выражен, 2 — выражен умеренно, 3 — крайне выражен. Контроль симптомов проводили на 1-5-е, 10-е и 20-е сутки лечения.

В основной и контрольной группах выраженность симптомов до начала лечения была сопоставимой и составила в среднем 2,6 балла. У пациентов основной (n=12) группы, которые получали терапию Гленспреем с азеластиним, уже на 2-й день терапии отмечался существенный регресс назальных проявлений (с 2,6 до 2 баллов), а на 5-й день имело место почти полное их разрешение (0,3 балла). В группе контроля (n=12), участники которой получали стандартное лечение САР, на 2-й день лечения изменений в самочувствии не отмечено, а полное купирование признаков САР наблюдалось только к 10-му дню терапии.

Таким образом, интраназальные кортикостероиды проявляют высокую эффективность в лечении САР, однако их действие носит накопительный характер, тогда как топические АГП оказывают более быстрый клинический результат. Применение назального спрея Гленспрей с азеластиним обеспечивает быстрый и продолжительный клинический эффект, что подтверждено результатами наблюдения и отчетливо проявлялось у пациентов основной группы. В процессе лечения все больные, получавшие лечение Гленспреем с азеластиним, полностью отказались от симптоматического использования сосудосуживающих капель.



Тему ведения пациентов с АР продолжил доклад заведующего кафедрой оториноларингологии Одесского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Сергея Михайловича Пухлика. Докладчик акцентировал внимание аудитории на перспективах применения комбинированных противоаллергических препаратов.

— АР классифицируют в зависимости от частоты, тяжести симптомов и временной связи с причинным аллергеном. Например, САР ассоциируется с пылью растений, круглогодичный АР — с клещами домашней пыли или плесневыми грибами. Эпизодический АР обусловлен

воздействием веществ из окружающей среды, которые не встречаются в привычных для пациента условиях (например, при посещении жилья, где присутствуют домашние животные). Если сезон пыления длится круглый год (в частности, в тропиках), достаточно трудно на основе анамнеза отличить симптомы, спровоцированные пылью, от таковых, вызванных пылевыми клещами. Плесень считается как сезонным, так и круглогодичным аллергеном. У многих пациентов наблюдается сенсибилизация к нескольким аллергенам, поэтому разделение на круглогодичный АР и САР является условным.

Пациентам с АР в качестве стартового лечения назначают монотерапию. В случае недостаточного ответа на нее следует применять комбинированное лечение. Назначение комбинированных средств способствует повышению эффективности медикаментозной терапии и улучшению контроля симптомов заболевания. Одним из примеров удачного сочетания противоаллергических средств является назальный спрей, который содержит мометазона фуорат и азеластина гидрохлорид, — Гленспрей с азеластиним.

В 2011-2015 гг. в Индии было проведено масштабное многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости комбинированного препарата, содержащего азеластина гидрохлорид 140 мкг и мометазона фуорат 50 мкг. Пациентам (n=560) с САР назначали комбинированный назальный спрей в указанной дозе или монотерапию азеластиним гидрохлоридом и монотерапию мометазона фуоратом. У пациентов с САР исследуемый комбинированный препарат, содержащий в 1 дозе азеластина гидрохлорида 140 мкг и мометазона фуората 50 мкг, оказался клинически более эффективным, чем монотерапия каждым компонентом в отдельности. Высокая результативность данной комбинации объясняется быстрым антигистаминным влиянием азеластина (препарат начинает действовать уже через 12 мин) и мощной противовоспалительной активностью топического кортикостероида. Пациенты эффективно контролировали симптомы САР и не нуждались в дополнительных препаратах.

В течение летнего сезона 2016 нами было выполнено клиническое исследование эффективности препарата Гленспрей с азеластиним у 156 пациентов с САР. Препарат успешно купировал все симптомы САР уже в 1-е сутки использования, что значительно быстрее, чем на фоне монотерапии мометазоном. У лиц с гиперсекрецией отмечено быстрое купирование проявлений ринореи. Глазные симптомы исчезли или стали менее выражены у 75% больных. С учетом этого Гленспрей с азеластиним может быть рекомендован для стартовой топической терапии среднетяжелых и тяжелых обострений САР, а также для усиления базисного лечения в случае недостаточного контроля симптомов САР на весь период контакта с аллергеном. Переход на монотерапию мометазоном или азеластиним может быть рассмотрен как «шаг вниз» после лечения с использованием фиксированной комбинации.

Другим удачным примером является сочетание монотелукаста 10 мг и левоцетиризина 5 мг. Отечественным аллергологам и ЛОР-врачам хорошо известен Гленцет Эдванс. Оба компонента препарата имеют патогенетическое обоснование к применению у пациентов с АР.

Продолжение на стр. 38.

Таблица. Выбор фармакотерапии для пациентов с АР

Препараты	Симптомы				Особенности применения
	чихание	ринорея	зуд	заложенность носа	
АГП	+++	++	+++	±	Препараты 1-й линии терапии у детей дошкольного возраста. Используются как ежедневно, так и симптоматически
Деконгестанты	-	-	-	+++	Ограничения в применении у детей до 6 лет и пожилых пациентов. Пероральные и местные средства используют с осторожностью при аритмии, стенокардии, глаукоме, артериальной гипертензии и т. д.
Кромогликат натрия	+	+	+	±	Малоэффективен для купирования назальных симптомов. Необходимо использование 4 р/день. Минимальные побочные эффекты
Кортикостероиды для местного применения	+++	+++	+++	++	Препараты 1-й линии терапии. Побочные реакции — сухость слизистой оболочки носа, назальные кровотечения. Крайне ограничено применение у детей дошкольного возраста (только в тяжелых случаях)
Антихолинергические препараты	-	+++	-	-	Возможно возникновение побочных реакций: сухости слизистой оболочки носа, назальных кровотечений
Блокаторы лейкотриеновых рецепторов	+++	++	+++	±	Препараты 3-й линии терапии при неэффективности АГП и кортикостероидов. Побочные реакции — головная боль, бессонница, депрессия

Примечание: АГП — антигистаминные препараты.

Современные методы консервативного лечения в оториноларингологии

Продолжение. Начало на стр. 37.

К преимуществам данной комбинации следует отнести быстрое начало действия, пероральное применение, эффективное уменьшение выраженности симптомов (в том числе глазных), безрецептурный отпуск. Пероральные антагонисты лейкотриеновых рецепторов не подходят для стартовой терапии пациентов с САР. Однако данный класс препаратов может оказаться полезным у некоторых больных, например у лиц с САР и бронхиальной астмой.

Таким образом, комбинированные препараты Гленцет Эдванс и Гленспрей с азеластинном показали высокую эффективность в лечении САР. Подбор лекарственных комбинаций для пациента в каждом конкретном случае осуществляют индивидуально с учетом сопутствующей патологии. При выявлении поливалентной сенсибилизации на период активного пыления обоснованным является назначение комплексной системной терапии с учетом патогенетической роли лейкотриенов и гистамина, а также топической терапии, в частности комбинации мометазона фуората и азеластина гидрохлорида 2 р/сут по 1 впрыскиванию в каждую половину носа.

В продолжение своего выступления профессор С.М. Пухлик остановился на роли грибковой инфекции в хроническом воспалении небных миндалин.

— Проблема острых и хронических воспалительных заболеваний лимфоглоточного кольца — одна из наиболее актуальных в современной медицине. Хронические патологии миндалин и аденоидов широко распространены. Только в 2010 г. они были впервые выявлены у 883 422 пациентов, в 2014 г. — у 868 626. Грибковые поражения глотки занимают 2-е место по частоте после отомикозов; их доля в структуре острых тонзиллитов — около 10%.

На базе нашей кафедры было выполнено клиническое исследование, целью которого являлось определение роли микотической флоры в течении хронического тонзиллита. При этом нами оценивалась эффективность орального раствора Кандид в комплексной терапии данного заболевания. В исследование было включено 40 человек — 16 мужчин и 24 женщины. Средний возраст участников составил 29,6 года.

В основной группе проводили комплексное лечение тонзиллита (промывание лакун миндалин 1 р/день № 7) и дополнительно обрабатывали поверхность миндалин раствором Кандид 3 р/день в течение 10 дней. В контрольной группе осуществлялись аналогичная комплексная терапия тонзиллита (промывание лакун миндалин 1 р/день № 7) и дополнительная обработка поверхности миндалин раствором стандартного антисептика. Результаты лечения оценивали через 10 дней, 1 и 6 мес. Проводился анализ динамики жалоб пациента и объективной картины, также подсчитывалось количество эпизодов ангины и острых респираторных инфекций за полгода наблюдения.

Перед началом лечения было проведено бактериологическое исследование, которое позволило выявить значительные нарушения в биоценозе ротоглотки у пациентов с хроническим тонзиллитом. Нарушение нормальной биоценоза миндалин при хроническом тонзиллите, в частности высокая вероятность активизации грибковой флоры, обосновывает включение применения орального раствора Кандид в комплекс терапевтических мероприятий. Преимуществами данного препарата являются широкий спектр противогрибкового и антибактериального действия, способность входящего в его состав пропиленгликоля проникать через клеточные мембраны, что дает основание предполагать лучшее поступление действующего вещества в лакуну миндалин, чем при обработке традиционными местными антисептиками.

Основное действующее вещество Кандид — клотримазол, который является производным имидазола и обладает широким спектром противогрибковой активности. Кандид представляет собой бесцветную вязкую жидкость, 1% раствор предназначен только для местного использования в полости рта. Данный препарат удобен в применении, так как выпускается в полиэтиленовом флаконе по 15 мл со встроенной пробкой-капельницей. Кандид наносят на пораженные участки полости рта 3-4 р/день, желательно по 10-12 капель (0,5-1,0 мл) или с помощью ватной палочки.

После начала лечения в первые 10 дней у пациентов обеих групп было отмечено уменьшение всех симптомов тонзиллита. Скорее всего, этот факт связан с механическим очищением лакун небных миндалин в результате промываний. Проведенное лечение способствовало заметному снижению

числа казеозных масс (пробок) в лакунах миндалин. У пациентов контрольной группы пробки в лакунах миндалин достаточно быстро восстановились, а число жалоб (после кратковременного снижения) уже через полгода соответствовало исходному. В основной группе, напротив, отмечались более стойкое очищение лакун миндалин от казеозных масс, значительное снижение местных симптомов воспаления (Зака, Преображенского), регресс увеличенных регионарных лимфатических узлов; жалобы на неприятный запах изо рта и болевые ощущения со стороны ротоглотки отсутствовали.

У больных хроническим (рецидивирующим, рекуррентным) тонзиллитом при первичном бактериологическом исследовании были выявлены грубые нарушения биоценоза миндалин: *Staphylococcus epidermidis* (75,8%); *Staphylococcus aureus* (68,2%); *Escherichia coli* (49,5%); *Candida albicans* (59%); *Enterobacter cloacae* (25,5%); *Streptococcus viridans* (16,4%); *Streptococcus pyogenes* (4,0%) в высоком количественном содержании (вторая, третья и выше степень обсемененности). После проведенного лечения было отмечено значительное улучшение соотношения микроорганизмов: *S. epidermidis* (45,3%); *S. saprophyticus* (37,6%); *Staphylococcus haemolyticus* (29,4%); *S. viridans* (26,4%); *C. albicans* (19,2%); *S. aureus* (18,0%); *E. coli* (9,5%); *Enterococcus faecalis* (6,8%). Эта флора очень близка к нормальной, в частности, *C. albicans* определялась в 3 раза реже, чем до лечения, и преимущественно в первой степени.

Таким образом, проведенное местное лечение препаратом Кандид (клотримазол) оказалось более эффективным, чем использование местного антисептика, в отношении регресса жалоб, регионарного лимфаденита и нормализации биоценоза миндалин. Бактериологическое исследование, проведенное через 1 мес, подтвердило факт нормализации микрофлоры в области лакун небных миндалин, приближение ее к сапрофитной. Число *C. albicans* снизилось в 3 раза, степень обсемененности была невысокой. Данное клиническое исследование позволяет рекомендовать 10-дневный курс использования препарата Кандид для местного лечения у взрослых с хроническим воспалением небных миндалин.

Подготовила Мария Маковецкая



ДАЙДЖЕСТ

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Бенрализумаб эффективен в лечении тяжелой неконтролируемой БА

Инъекции нового препарата бенрализумаба на протяжении года значительно снижают частоту обострений тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы (БА). К такому выводу пришли ученые после 2 крупномасштабных (количество участников — более 2500) рандомизированных контролируемых исследований III фазы. Полученные результаты были опубликованы в журнале The Lancet Respiratory Medicine и представлены на ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества в Лондоне.

Более 315 млн населения мира страдают БА, среди которых у 10% обнаружена тяжелая или неконтролируемая форма этого заболевания. Такие пациенты требуют терапии высокими дозами ИКС и дополнительными препаратами (LABA), но у многих она не обеспечивает надежного контроля проявлений БА. Для БА, протекающей на фоне эозинофилии, характерны частые обострения, значительная выраженность симптомов и нарушения функции легких. Интерлейкин-5 (ИЛ-5) — основной стимулятор пролиферации, созревания и активации эозинофилов. Бенрализумаб представляет собой моноклональное антитело, избирательно блокирующее рецепторы ИЛ-5, что приводит к апоптозу эозинофилов, в то время как одобренные в настоящее время препараты меполизумаб и реслизумаб нацелены на молекулу ИЛ-5 и приостанавливают процесс созревания эозинофилов.

В исследовании CALIMA 1306 пациентов в возрасте 12-75 лет с тяжелой БА были рандомизированы в группы получения 30 мг бенрализумаба каждые 4 нед, 30 мг бенрализумаба каждые 8 нед (первые 3 дозы с промежутком в 4 нед) или плацебо на протяжении 56 нед. Цель испытания заключалась в оценке влияния препарата на годовую частоту обострений БА в подгруппе из 728 пациентов с эозинофилией (>300 клеток/мкл). Применение бенрализумаба ассоциировалось с уменьшением частоты обострений болезни на 28-36% по сравнению с плацебо: снижение с 2,8 до 0,60 обострений в год при терапии каждые 4 нед (n=241; ОР 0,64; 95% ДИ 0,49-0,85; p=0,0018); с 2,7 до 0,66 при лечении каждые 8 нед (n=239; ОР 0,72; 95% ДИ 0,54-0,95; p=0,0188) и с 2,8 до 0,93 при применении плацебо. Использование бенрализумаба также обеспечило значительное улучшение показателей функции легких (ОФВ₁) при использовании обеих дозировок и улучшению общей оценки тяжести астмы (только для режима лечения каждые 8 нед). Наиболее частыми побочными эффектами были назофарингит (169/20% пациентов групп приема бенрализумаба и 90/21% пациентов, получавших плацебо) и обострение БА (108/12% и 68/15% соответственно).

У 4 пациентов имели место серьезные неблагоприятные события, связанные с лечением: аллергическая реакция (n=1) и опоясывающий герпес (n=2) в группе активной терапии и 1 случай некардиальной боли в грудной клетке — в группе пла-

цебо. 7 (<1%) пациентов, получавших бенрализумаб, и 3 (<1%), получавших плацебо, прекратили лечение из-за побочных эффектов.

В исследовании SIROCCO 1209 участников были рандомизированы на три группы аналогичным образом. Общая продолжительность наблюдения составила 48 нед. В первичный анализ эффективности включили 809 пациентов с эозинофилией. Применение бенрализумаба способствовало сокращению частоты обострений на 45-51% по сравнению с плацебо: с 3,0 до 0,73 в год для группы лечения каждые 4 нед (ОР 0,55; 95% ДИ 0,42-0,71; p=0,0001), с 2,8 до 0,65 для группы лечения каждые 8 нед (ОР 0,49; 95% ДИ 0,37-0,64; p=0,0001) и с 3,1 до 1,33 в группе плацебо. Спустя 48 нед терапии оба режима дозирования сопровождалось значительным улучшением ОФВ₁ по сравнению с плацебо (среднее изменение от исходного в группе 4 нед 0,106 л; 95% ДИ 0,016-0,196; в группе 8 нед - 0,159 л; 0,068-0,249). У пациентов, получавших терапию каждые 8 нед, были зафиксированы улучшения общей оценки тяжести БА. Наиболее частыми побочными эффектами признаны обострения астмы (13 vs 19% в группе исследуемой терапии и плацебо соответственно) и назофарингит (в обеих группах - 12%). Серьезные неблагоприятные события, связанные с лечением бенрализумабом, имели место у 3 больных: по 1 случаю аллергического гранулематоза, приступа паники и парестезии. 18 пациентов (2%), принимавших бенрализумаб, и 3 (1%), получавших плацебо, прекратили лечение из-за побочных эффектов. Всего в исследовании SIROCCO было зафиксировано 5 летальных исходов, не связанных с терапией.

Результаты обоих испытаний свидетельствуют о том, что лечение бенрализумабом 1 р/сут каждые 4 или 8 нед способствует уменьшению количества эозинофилов, снижению частоты обострений БА, а также улучшению функции легких у пациентов с тяжелой неконтролируемой эозинофильной формой данного заболевания. Учитывая эффективность режима дозирования препарата 1 раз в 8 нед в отношении контроля над симптомами БА, частоты обострений и качества жизни, а также его экономическую выгодность, можно предположить потенциальное преимущество этого режима в сравнении с назначением бенрализумаба 1 раз в 4 нед. Кроме того, прием моноклонального антитела 1 раз в 8 нед позволит рассмотреть вопрос о возможности его использования у детей. В настоящее время учеными запланировано двухлетнее исследование BORA для изучения безопасности долгосрочного использования бенрализумаба.

FitzGerald J. M., Bleeker E. R. et al. The Lancet: Benralizumab injections reduce exacerbations in severe uncontrolled asthma, according to 2 trials. EurekAlert! 05 Sep 2016.

Подготовила Дарья Коваленко

Р.М. Розенфельд, США

Острый синусит у взрослых

28-летняя пациентка жалуется на выделения из носа, головную боль во фронтальной области, повышение температуры тела до 39,5 °С. Начало болезни острое. Температура у больной понижается до нормальной в течение двух суток, однако спустя 12 дней женщину по-прежнему беспокоит стойкая заложенность носа и постназальное затекание без тенденции к улучшению. Соответствует ли данная картина симптомам острого бактериального синусита (ОБС) или в этом случае имеет место затяжная вирусная инфекция верхних дыхательных путей (ВДП)? Каков алгоритм ведения данной пациентки?

Клиническая проблема

Синусит, определяемый как симптоматическое воспаление носа и придаточных пазух, - очень распространенное состояние, которое, к примеру, в США развивается ежегодно примерно у 30 млн взрослых. В зависимости от продолжительности заболевания синусит классифицируется на:

- острый (<4 нед);
- хронический (>3 мес);
- подострый (от 4 нед до 3 мес).

Хотя большинство эпизодов острого синусита (ОС) вызваны вирусными инфекциями ВДП, они также могут быть ассоциированы с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, курением, в т. ч. пассивным. Синусит часто называют риносинуситом, так как воспаление всегда затрагивает не только околоносовые пазухи, но и слизистые оболочки полости носа. По этиологии ОС классифицируется на бактериальный и вирусный. Несмотря на то что примерно у 90% пациентов с вирусной инфекцией ВДП (ВИВДП) имеются проявления вирусного риносинусита, только 0,5-2,0% синуситов прогрессируют в острый бактериальный. Наиболее частыми возбудителями ОБС являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus*. В целом ОС у взрослых имеет благоприятный прогноз: около 85% пациентов отмечают уменьшение или исчезновение симптомов в течение 7-15 дней без антибактериальной терапии (АБТ). Тем не менее антибиотики назначаются в 84-91% случаев ОС, диагностированного в отделениях неотложной медицинской помощи или в условиях амбулатории. Это, безусловно, не соответствует актуальным клиническим руководствам и принципам рациональной АБТ.

Терапевтические стратегии и доказательная база Диагноз

Острый синусит первоначально необходимо дифференцировать с ВИВДП, после чего определить этиологию процесса: вирусную или бактериальную (рис.). У больных с ОС синопатология симптоматика обычно более выраженная, чем у пациентов с ОРВИ. Острый синусит проявляется гнойным отделяемым из носа и/или постназальным затеканием, заложенностью носа, лицевой болью, давлением, чувством распирания в области проекции придаточных пазух. Диагноз, основанный на наличии гнойных назальных или постназальных выделений, считается наиболее точным, несмотря на то что согласно отдельным рекомендациям устанавливать диагноз допускается даже если указанные проявления отсутствуют. Практически у 90% пациентов с ОРВИ наблюдаются те или иные признаки ОС, вызванные отеком слизистых оболочек носа и придаточных пазух. Однако при типичном течении ВИВДП максимального своего выражения назальные симптомы достигают к 3-му дню заболевания, проявляя в дальнейшем тенденцию к угасанию. Симптомы ОБС, напротив, сохраняются ≥10 дней без признаков улучшения или даже с нарастанием симптоматики. Иногда заболевание протекает в 2 этапа — первоначальное улучшение с последующим резким ухудшением самочувствия примерно на 10-й день болезни. Важно отметить, что гнойные выделения из носа могут быть связаны, в том числе, и с развитием бактериального процесса в верхнечелюстных пазухах и затенением синусов на рентгеновском снимке. Однако

ни этот симптом, ни другие индивидуальные признаки (например, лихорадка или лицевая боль) не могут быть использованы для дифференцирования между бактериальной и вирусной инфекцией. Данные рентгенограммы и компьютерной томографии также не дают ясной картины, позволяющей отличить эти два типа инфекции. В целом визуализационные исследования целесообразно использовать только у пациентов с подозрением на риногенные орбитальные или внутричерепные осложнения.

Ведение пациента. Антибиотикотерапия или выжидательная тактика?

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях чаще всего изучалась эффективность амоксициллина в терапии ОС, а также - сравнительная эффективность таких антибиотиков, как цефуроксима аксетил, амоксициллина-клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин и кларитромицин. Однако имеющиеся в настоящее время рекомендации содержат предостережения в отношении использования кларитромицина или азитромицина из-за устойчивости *S. Pneumoniae* к макролидам. Примечательно, что в большинстве исследований эффективность использования антибиотиков по сравнению с плацебо у пациентов с ОС при средней продолжительности заболевания не получила подтверждения. Наиболее существенные различия в группах приема антибиотика и плацебо, как правило, регистрируются на 7-15-й день болезни. Потенциальные преимущества АБТ должны быть сбалансированы с возможными неблагоприятными последствиями (аллергические реакции, плохая переносимость: тошнота, рвота, диарея, боль в животе и др.), а также селекцией резистентности бактерий. Подобные негативные эффекты отмечаются примерно у 27% пациентов, принимающих антибиотики по поводу ОБС (в диапазоне от 3 до 59%), и 15% участников группы плацебо (диапазон от 0 до 40%). Весной 2016 г. FDA рекомендовало рассматривать фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин) в качестве препаратов выбора только при отсутствии альтернативных вариантов антибактериального лечения (табл. 1). Побочные эффекты (ПЭ), вызванные приемом указанных препаратов, могут затронуть мышцы, суставы, нервную систему и т. д. Гнойные осложнения ОС (менингит, орбитальный или внутричерепной абсцесс), как правило, развиваются редко, а их частота в группах АБТ и плацебо сопоставима.

Систематический обзор 10 плацебо-контролируемых исследований (Lemienre M.B. et al., 2012) показал, что среди пациентов с ОС вероятность развития подобного осложнения в группе плацебо (n=1211) составляет 0,08% против 0% в группе больных, принимавших антибиотики (n=1239). Что касается выбора антибиотика, то обзор 5 исследований (Karageorgopoulos D.E. et al., 2008) не выявил достоверной разницы между фторхинолонами и амоксициллин-клавуланатом относительно темпов клинического прогресса. Испытания, в которых сравнивались бы эффективность амоксициллина и амоксициллин-клавуланата, к настоящему времени отсутствуют, поэтому аргументом в пользу использования амоксициллин-клавуланата является современная характеристика бактериальной резистентности наиболее частых патогенов ОБС. В большинстве исследований антибиотики при

Таблица 1. Стратегия терапии при остром синусите у взрослых: ключевые определения
Диагноз ОБС устанавливается на основании наличия гнойных выделений из носа, сопровождаемых лицевой болью, давлением, чувством распирания в области проекции придаточных пазух; при этом длительность симптомов составляет ≥10 дней без тенденции к улучшению.
Для облегчения симптомов ОБС могут быть использованы анальгетики, промывание носа солевым раствором, а также интраназальные глюкокортикостероиды или деконгестанты.
Использование антибиотиков при первых симптомах ОС не имеет преимуществ перед плацебо, что делает использование этой группы препаратов нецелесообразным без наличия объективных признаков ОБС.
Антибактериальная терапия инициируется, если состояние больного не улучшилось на 7-й день после установления диагноза ОС или если оно прогрессивно ухудшается. Среди антибиотиков амоксициллин или амоксициллин-клавуланат являются средствами терапии первой линии.

Таблица 2. Антибиотики в терапии острого бактериального синусита	
Клинический сценарий и начало антибактериальной терапии	Комментарии
Инициальная терапия пациента без аллергии на пенициллины	
Амоксициллин (1000 мг/3 р/сут перорально 5 дней)	
Амоксициллин-клавуланат (перорально 500/125 мг 3 р/сут 5-10 дней или 875/125 мг 2 р/сут 5-10 дней)	Амоксициллин-клавуланат рекомендуется при высокой вероятности бактериальной резистентности, возможной у курильщиков, пациентов, недавно получавших антибиотики, медицинских работников, а также в районах, где существует высокий уровень резистентности к антибиотикам у основных патогенов ОБС; если заболевание носит тяжелый или затяжной характер, если пациент старше 65 лет или если он имеет коморбидные состояния (сахарный диабет, иммунодефицит, хроническую сердечную, печеночную или почечную недостаточность)
Инициальная терапия у пациентов с аллергией на пенициллины	Макролиды и триметоприм-сульфаметоксазол не рекомендуются из-за высокого уровня резистентности (40-50%) по отношению к <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Клиндамицин (перорально 300 мг/3 р/сут 10 дней + цефксим перорально 400 мг/1 р/сут 10 дней или цефподоксим 200 мг/2р/сут 10 дней)	
Доксициклин (перорально 100 мг/2 р/сут или 200 мг/1р/сут 5-10 дней)	
Левифлоксацин (перорально 500 мг/1 р/сут 5-10 дней)	
Моксифлоксацин (перорально 400 мг/1 р/сут 5-10 дней)	
Терапия пациентов с предшествующей безуспешной антибиотикотерапией	Антибиотик должен отличаться от того, который оказался недостаточно эффективным
Амоксициллин-клавуланат (перорально/2000/125 мг/2 р/сут 10 дней)	При отсутствии аллергии на пенициллин
Доксициклин (перорально 100 мг/2 р/сут или 200 мг*/1р/сут 10 дней)	
Левифлоксацин (перорально 500 мг/1 р/сут 10 дней)	
Моксифлоксацин (перорально 400 мг/1 р/сут 10 дней)	

ОБС назначались в течение 7-10 дней. Систематический обзор 12 исследований (Falagas M.E. et al., 2009) обнаружил отсутствие фактической разницы в показателях клинического успеха или выраженности ПЭ между двумя группами пациентов: принимавших антибиотики в течение 3-7 дней и больными, получавшими эти препараты 6-10 дней. Сравнительный анализ результатов 5- и 10-дневной АБТ также показал сопоставимые показатели клинического успеха, при этом шансы развития ПЭ были ниже среди пациентов, прошедших более короткий курс терапии.

Дополнительные лечебные мероприятия

Два систематических обзора (Hayward G. et al., 2012) выявили небольшие, но существенные преимущества интраназальных глюкокортикостероидов (применение на протяжении 14-21 дней) в отношении уменьшения симптомов ОБС, прежде всего боли и заложенности носа. Незначительными побочными реакциями в ходе испытаний были носовое кровотечение, головная боль и назальный зуд. Метаанализ 4 исследований (Venekamp R.P., Thompson M.J., Rovers M.M., 2015) изучения эффективности пероральных глюкокортикостероидов, используемых в качестве дополнения к системной АБТ, выявил несколько более высокий уровень улучшения симптомов в сравнении с группой плацебо. В то же время применение глюкокортикостероидов при ОБС в качестве монотерапии не продемонстрировало существенного преимущества по сравнению с плацебо (Venekamp R.P. et al., 2012). Не сообщается о серьезных ПЭ у пациентов, участвовавших в указанных исследованиях, однако

задокументированные риски, связанные с применением системных глюкокортикостероидов, не позволяют рекомендовать эту группу препаратов для лечения больных с ОБС (табл. 2).

Сегодня в рекомендательных документах по ведению пациентов с ОС имеются упоминания по поводу того, что промывание носа солевым раствором уменьшает симптомы и улучшает качество жизни, способствуя восстановлению работы мукоциллиарного клиренса. Систематический обзор эффективности промывания носа солевым раствором при острых инфекциях ВДП (в т. ч. синусите) у взрослых и детей свидетельствует о противоречивых преимуществах данного метода (King D. et al., 2015). Побочные эффекты проявлялись редко, в основном это были носовой дискомфорт и раздражение в носу. Обострение или прогрессирование инфекции на фоне ирригационной терапии не выявлены. Данные рандомизированных исследований об эффективности деконгестантов (местных или системных), антигистаминных препаратов или муколитиков при ОБС у взрослых отсутствуют. Одно ограниченное исследование с участием пациентов с ОБС на фоне аллергического ринита показало, что лоратадин более выраженно, по сравнению с плацебо, снижает такие симптомы, как чихание и заложенность носа (Braun J. et al., 1997).

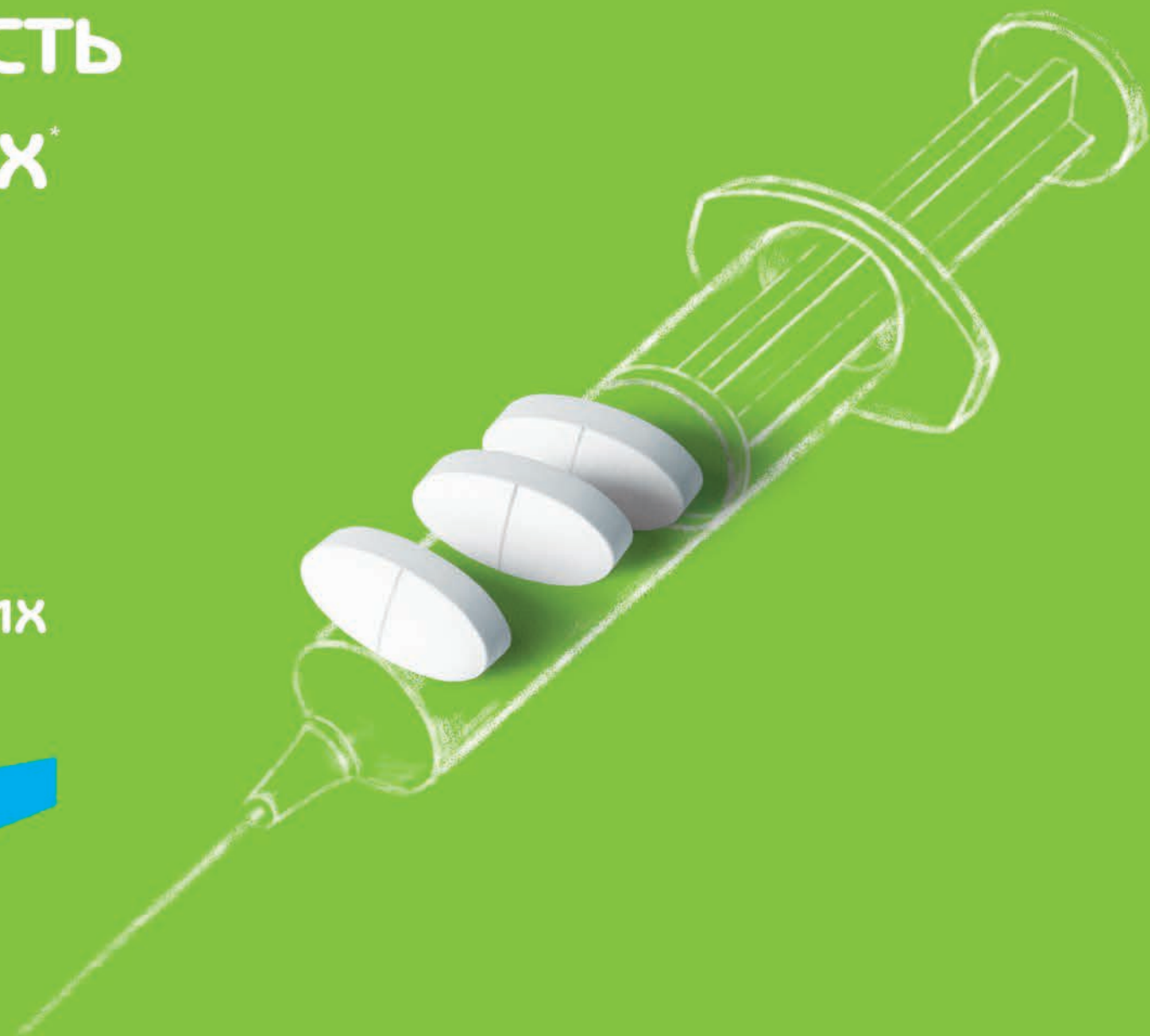
Особые указания

У беременных женщин иногда встречается т. н. ринит беременности, который может имитировать ОС; это обстоятельство делает точный диагноз крайне важным. При установлении диагноза

Продолжение на стр. 41.

Ін'єкційна ефективність в таблетках*

при респіраторних
інфекціях



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-лактамних 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. **Период 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. **Травний тракт:** дуже часто: діарея; часто: нудота, блювання (вищезазначені симптоми з боку травного тракту Флемоклав Солютаб® 500/125 забезпечує добову дозу, яка становить 1500 мг амоксициліну/375 мг клавуланової кислоти. Тривалість лікування визначається відповіддю пацієнта на лікування. Деякі інфекції, (наприклад остеомиєліт) потребують лікування протягом тривалого часу. Лікування не слід продовжувати більше 14 діб 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 зі 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 судороги. Судороги 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: антибіотикасоціюваний коліт (включаючи псевдомембранозний коліт та геморагічний коліт), чорний волосатий язик. **Гепатобіліарні реакції:** нечасто: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ відзначалось у хворих, які лікувались 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 Стивенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий екзофоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. **Нирки та сечовидільна система:** невідомо: інтерстиціальний нефрит, кристалурія. Перед застосуванням необхідно ознайомитись 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 Європ 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>

Р.М. Розенфельд, США

Острый синусит у взрослых

Таблица 3. Различия в национальных клинических рекомендациях по ведению пациентов с острым синуситом				
Переменный параметр	AAO-HNS Clinical Practice Guideline for Adult Sinusitis (рекомендации Американской ассоциации отоларингологов)	Canadian Clinical Practice Guideline for Acute and Chronic Rhinosinusitis (Канадские клинические рекомендации по ведению острого и хронического риносинусита)	European Position Statement on Rhinosinusitis (Европейский рекомендательный протокол)	IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis (Рекомендации Американского общества инфекционных болезней)
Симптомы ОС	Гнойные выделения из носа длительностью <4 нед, сопровождаемые лицевой болью, распиранием или давлением и/или заложенностью носа	Длительность <4 нед, минимум 2 симптома: гнойное отделяемое из носа, заложенность носа, давление, распирание, anosmia (гипосмия)	Длительность <12 нед, минимум 2 симптома: гнойное отделяемое из носа, заложенность носа, давление, распирание, anosmia (гипосмия)	До 4 нед, минимум 2 больших симптома или 1 большой и 2 малых
Критерии ОБС	Состояние сохраняется в течение >10 дней без улучшения или ухудшение в течение 10 дней после первоначального улучшения	Состояние сохраняется в течение >7 дней без улучшения, ухудшение через 5-7 дней (двухфазная болезнь) или тяжелые симптомы с нагноением и лихорадкой на 3-й или 4-й день	Состояние сохраняется в течение >10 дней, ухудшение после 5 дней, или тяжелые симптомы с ≥3 из следующих критериев: гнойные выделения из носа, тяжелая локальная боль, температура >38 °C, повышение СОЭ* и С-реактивного белка, ухудшение симптомов после фазы улучшения	Состояние сохраняется в течение >10 дней без улучшения, ухудшение через 5-6 дней (двухфазная болезнь) или тяжелые симптомы с нагноением и лихорадкой на 3-й или 4-й день
Инициальная терапия	Выбор бдительного ожидания или АБТ независимо от степени тяжести болезни	Выжидательная тактика при легких симптомах АБТ при тяжелом течении	Выжидательная тактика для мягких симптомов АБТ для тяжелого заболевания	АБТ для всех пациентов с ОБС
Антибиотик первой линии	Амоксициллин с/без клавулановой кислоты	Амоксициллин	Не уточнен	Амоксициллин-клавуланат
Антибиотики при аллергии на пенициллин	Доксициклин или фторхинолоны (лево- или моксифлоксацин)	Макролид или триметоприм-сульфаметоксазол	Не уточнен	Доксициклин или фторхинолоны
Интраназальные кортикостероиды	Опционально	Рекомендованы	Рекомендованы	Рекомендованы
Пероральные кортикостероиды	Не рекомендованы	Не обсуждаются	Допустимы при тяжелых симптомах	Не обсуждаются
Ирригационная терапия солевым раствором	Опционально	Опционально	Ограниченный эффект	Рекомендована
Определение неэффективности АБТ либо неэффективности выжидательной тактики	Симптомы не улучшаются через 7 дней или ухудшаются в любой день	Симптомы не уменьшаются через 72 ч от начала терапии	Симптомы не уменьшаются в течение 48 ч у пациентов с тяжелыми проявлениями болезни или в течение 14 дней у пациентов с легкой или умеренной симптоматикой	Симптомы не улучшаются на фоне 3-5 дней терапии или ухудшаются после 48-72 ч терапии

* Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Продолжение. Начало на стр. 39.

ОБС приемлемыми антибиотиками для лечения беременных женщин можно считать амоксициллин, амоксициллин-клавуланат, а у пациенток с аллергией на пенициллин – клиндамицин плюс цефиксим или цефподоксим. Пациенты с диабетом или иммунной дисфункцией имеют более высокую вероятность антибиотикорезистентности патогенов, поэтому они должны получать амоксициллин-клавуланат в качестве стартовой терапии. Если симптомы не уменьшаются в течение 72 ч, необходимо выполнить бактериальный посев из носа с определением чувствительности культуры к антибиотикам. Высокая температура (>39 °C), обильные назальные корки или выраженная лицевая боль дают основание врачу предположить развитие инвазивного грибкового синусита, который требует неотложной медицинской помощи.

Затяжное течение болезни или рецидивирующий ОБС (≥3 эпизода за 6 мес), подозрение на наличие новообразования либо структурного дефекта носа и придаточных пазух – обоснованные причины для направления пациента, наблюдающегося у врача общей практики – семейной медицины, к оториноларингологу для более углубленной верификации диагноза. В случае же наличия признаков развивающегося внутричерепного осложнения (периорбитальный отек, ограниченные движения глазных яблок, сильная головная боль) пациенту необходима ургентная специализированная помощь.

Дискуссионные вопросы

- На сегодняшний день отсутствуют четкие критерии, с помощью которых можно было бы дифференцировать ОРВИ и ОС. При наличии симптомов, не совместимых с ОРВИ, открытым остается вопрос природы синусита – бактериальная или вирусная?
- В связи с тем что многие исследования проводились с включением пациентов с симптомами синусита <10 дней, сложно однозначно говорить о пользе антибиотиков и об оптимальных сроках начала терапии.
- Недостаточно данных в отношении эффективности АБТ беременных женщин и больных с иммунологическими нарушениями.
- Фактически нет исследований, позволяющих оценить роль АБТ в профилактике внутричерепных риногенных осложнений.

Выводы и рекомендации

В таблице 3 содержатся основные положения рекомендаций Американской академии отоларингологии-хирургии

головы и шеи (AAO-HNS), Канадского Клинического протокола ведения пациентов с острым и хроническим синуситом (Canadian Clinical Practice Guideline for Acute and Chronic Rhinosinusitis), Европейского Рекомендательного протокола (European Position Statement on Rhinosinusitis), а также Американского общества инфекционных болезней (IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis). Все эти рекомендации отличает наличие тенденции к использованию выжидательной тактики в отношении назначения антибиотиков у пациентов с ОБС. Ведение таких больных должно основываться на совместном принятии решения с участием последних. Если будет решено прибегнуть к т. н. бдительному ожиданию, пациент должен быть предупрежден о тактике поведения, а именно: использовать антибиотик при отсутствии положительной динамики в течение 7 дней либо при ухудшении состояния в любое время. Пациент также должен быть проинформирован остораживающих симптомах, требующих безотлагательного визита к лечащему врачу. По нашему мнению, стартовая терапия ОБС должна включать амоксициллин в дозе 1000 мг перорально 3 р/сут в течение 5 дней, если не имеется особых обстоятельств, оправдывающих применение амоксициллин-клавуланата. Если у пациента аллергия на пенициллины, мы можем рекомендовать доксициклин в суточной дозе 200 мг в течение 5 дней, а также анальгетики и/или интраназальные глюкокортикостероиды, по мере необходимости, для устранения лицевой боли, чувства распирания, давления в проекции придаточных пазух. Заложенность носа эффективно устраняется топическими глюкокортикоидами. Однако, с учетом нашего клинического опыта, при значительной заложенности носа также может быть целесообразным назначение деконгестантов на протяжении до 5 дней (например, оксиметазолин) с целью профилактики блокады соустьев придаточных пазух. Использование ирригационной терапии солевым раствором может быть полезно, если у пациента имеются гнойные выделения с затрудненным отхождением. Антигистаминные средства могут облегчить состояние пациентов с аллергическим ринитом. Глюкокортикостероиды для перорального применения не могут быть рекомендованы пациентам с ОБС.

Rosenfeld R.M. Acute Sinusitis in Adults. N Engl J Med 2016; 375: 962-970.

Перевела с англ. Александра Меркулова

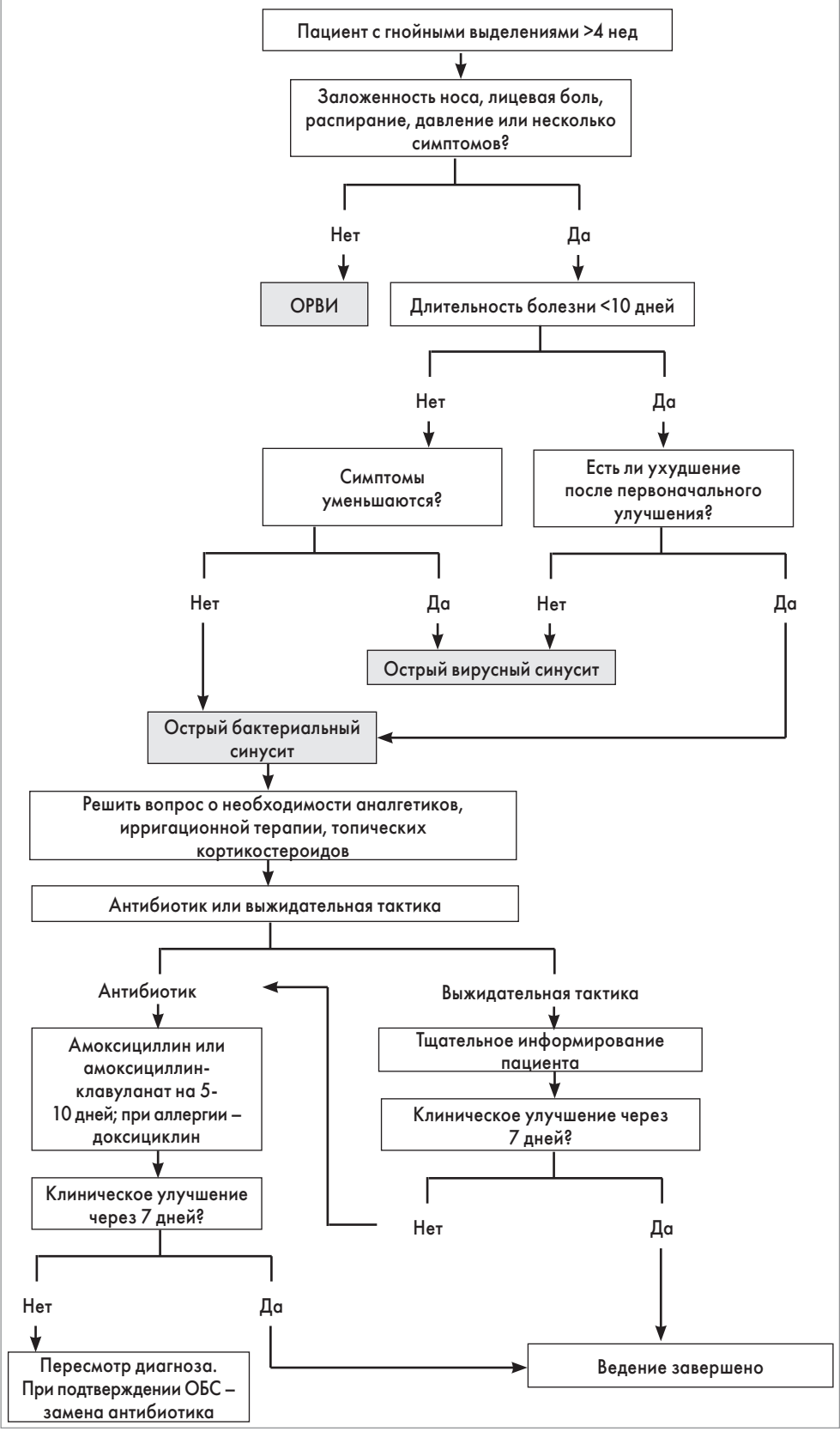


Рис. Схема врачебной тактики при остром синусите у взрослых

Кашель? Бронхіт?

Бронхипрет®



-  полегшує відкашлювання¹
-  усуває запалення²
-  зменшує напади кашлю³



Розкриваючи силу рослин

Бронхипрет®. Показання для застосування: лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утворенням мокротиння та кашлем. **Дозування:** Бронхипрет® сироп 50мл., 100 мл. Діти від 1 року до 5 років – 3,2 мл. 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 4,3 мл. 3 рази на день. Діти від 12 років та дорослі 5,4 мл 3 рази на день. Бронхипрет® табл. № 20, № 50. Діти від 12 років та дорослі приймають по 1 таблетці на 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у поодиноких випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції.

1. Новітні дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, №7/2011 стр. 23-26. Ізмаїл та інші співавтори, Бронхипрет при гострому бронхіті, 2003, 171-175; Нові можливості застосування секретолітиків в комплексній терапії гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку (В.Дуднік), «Сучасна педіатрія» 2 (42) / 2012.

2. Дані наукової брошури, озвучені на Європейській конференції «Запальні захворювання», Регенсбург, 1998 р.

3. Новітні дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, № 7/2011 стр. 23-26.

Бронхипрет® таблетки: Р.П. № UA/8674/01/01 від 18.07.2013 р. **Бронхипрет® сироп:** Р.П. № UA/8673/02/01 від 18.07.2013 р.

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

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



корінь
первоцвіту



трава
чабрецю



листя
плюща

Осень. В фокусе — риниты

Осенний сезон характеризуется частыми дождями и резкими колебаниями температуры. Все это является «испытательным периодом» для иммунной системы человека. Возрастающая вирусная нагрузка значительно повышает риск заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), первым симптомом которых, как правило, является ринит. В осенний период традиционно возрастает число обращений к врачу с жалобами на заложенность носа, ринорею, ухудшение обоняния; провизоры отмечают повышенный спрос на назальные деконгестанты и средства ирригационной терапии. Несмотря на то что ринит не является диагнозом, вызывающим опасения, угроза осложнений делает проблему его рационального и своевременного лечения чрезвычайно актуальной, особенно осенью, в период массовой заболеваемости.

Острый инфекционный ринит (ОИР) — острое воспаление слизистой оболочки носовой полости, вызванное инфекционными агентами.

ОИР является наиболее часто встречающимся патологическим состоянием как у детей, так и у взрослых. Практически каждый человек в течение жизни переносит данное заболевание. В Украине ежегодно регистрируется 10-14 млн случаев ОИР (24-30% в структуре общей заболеваемости). Высокая распространенность ОИР фиксируется в детском возрасте: считается, что дети, посещающие дошкольные учреждения, переносят от 2 до 6 эпизодов заболевания в год.

В подавляющем большинстве (80%) случаев ОИР является симптомом ОРВИ, обусловленных рино-, аденовирусами и др.

Предрасполагающим к развитию ОИР фактором считается переохлаждение, особенно т. н. рефлекторных зон — стоп, поясничного отдела позвоночника, головы. На фоне переохлаждения наблюдается замедление движения ресничек мерцательного эпителия (это приводит к облегчению проникновения вируса вглубь ткани), создаются условия для приобретения патогенности сапрофитной микрофлорой полости носа, что может усилить тяжесть заболевания.

Индивидуальная восприимчивость к вирусной инфекции зависит от возраста, физического развития, санитарно-гигиенических условий проживания и работы, состояния иммунной системы человека, наличия у него хронических заболеваний.

В результате инвазии вируса в слизистую оболочку развивается классическая картина воспалительной реакции: гиперемия сменяется серозным выпотом, отеком, замедляется и прекращается движение ресничек мерцательного эпителия; повреждаются клетки мерцательного эпителия, наиболее важные в функциональном отношении. При этом происходят выделение медиаторов воспаления и стимуляция нервных окончаний, что, в свою очередь, приводит к активации механизмов противомикробной защиты организма.

Клиническая картина

В типичной клинической картине ОИР выделяют 3 последовательные стадии:

- I — раздражения;
- II — катаральных явлений;
- III — разрешения.

Краткое описание клинических стадий ОИР представлено на рисунке 1.



Рис. 1. Клинические стадии ОИР

Продолжительность ОИР в среднем составляет 7-10 дней, при правильно подобранном лечении возможно abortивное течение (2-3 дня), а в случае слабой иммунной активности и неадекватной терапии либо при ее отсутствии — присоединение вторичной бактериальной инфекции, переход заболевания в хроническую форму и развитие осложнений (синуситов, отитов, трахеитов, бронхитов и др.). Кроме того, затяжные инфекционные риниты могут спровоцировать появление аллергопатологии.

К характерным признакам ОИР как симптома ОРВИ относятся:

- острое начало, сочетание с общей симптоматикой (слабость, боль в мышцах, першение в горле, повышение температуры тела);
- предшествующий контакт с больным ОРВИ и/или переохлаждение;
- типичная последовательность проявления симптомов.

Сезонный (интермиттирующий) аллергический ринит (САР) — это заболевание, вызываемое аллергенами и характеризующееся развитием IgE-зависимого воспаления слизистой оболочки полости носа.

Частота заболеваемости САР в общей популяции составляет 10-25%, при этом наблюдается стойкая тенденция к росту. Доказано влияние САР на развитие бронхиальной астмы.

Причиной САР служат пылевые аллергены, плесень и споры грибов. Для САР характерна строгая сезонность, отражающая периоды активного распространения аллергенов в окружающей среде, по окончании которых симптомы САР исчезают. К типичным аллергенам весеннего периода относятся пыльца деревьев, летнего — пыльца трав и сорняков, осеннего — амброзия, плесень и споры грибов.

В основе развития САР лежит аллергическая реакция немедленного типа. В ответ на внедрение аллергена в слизистую оболочку полости носа начинается чрезмерная выработка специфических IgE, что приводит к сенсibilизации организма. При повторном контакте данного аллергена с сенсibilизированной слизистой оболочкой образуются комплексы антиген-антитело; присоединяясь к мембранам мастоцитов (тучных клеток), они вызывают дегрануляцию тучных клеток и высвобождение биологически активных веществ, в т. ч. гистамина — важнейшего медиатора аллергии. Гистамин запускает воспалительную реакцию, в основе которой лежат мощное расширение сосудов, повышение проницаемости их стенок и гиперсекреция слизи.

В клинической картине САР обычно выделяют 2 стадии: раннюю и позднюю. Краткая характеристика стадий течения САР представлена на рисунке 2.

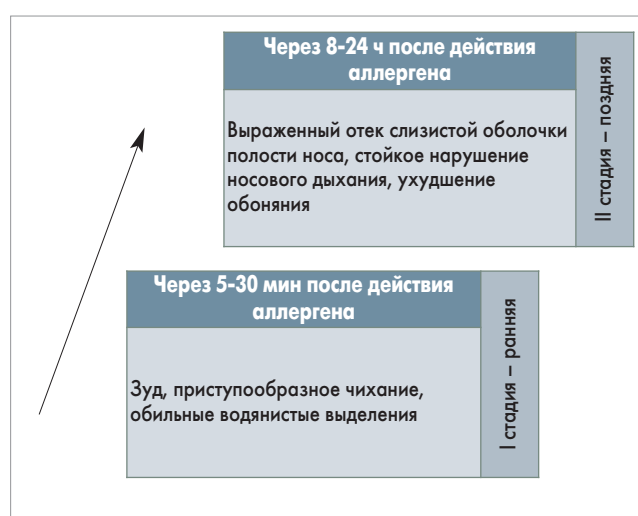


Рис. 2. Клиническая картина САР

В зависимости от интенсивности симптомов во II стадии клинического течения выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени САР:

- легкая — наблюдаются незначительные клинические проявления, не влияющие на дневную активность и сон пациента;
- средняя — имеющиеся симптомы нарушают сон, снижают работоспособность пациента, мешают учебе и занятиям спортом, существенно ухудшают качество жизни;
- тяжелая — симптоматика ярко выражена, без лечения пациент не может нормально работать, учиться, вести привычный образ жизни; сон значительно нарушен, качество жизни низкое.

В большинстве случаев САР сопутствует аллергический конъюнктивит. При этом присоединяются глазные симптомы — зуд, покраснение, слезотечение, ощущение песка в глазах.

В некоторых случаях, особенно у детей, отмечаются специфические симптомы САР: т. н. аллергические тики (маленькие пациенты морщат нос), аллергический салют (потирание носа ладонью снизу вверх, при этом образуется поперечная полоса в области кончика носа).

Особенности САР:

- четкая сезонность (симптомы повторяются регулярно в одно и то же время);
- сочетание с аллергическим конъюнктивитом и/или другими проявлениями аллергии (высыпаниями и др.), в подавляющем большинстве случаев температура тела не повышена;
- ухудшение состояния при выходе на улицу из помещения и во время пребывания в зоне, где цветение более активное (например, в загородной).

Фармакотерапия

Фармакотерапия аллергического и инфекционного ринита различна и включает применение групп лекарственных средств, перечисленных ниже; выбор терапевтической стратегии зависит как от вида ринита, так и от стадии его течения (табл. 1).

Характеристика отдельных групп препаратов для лечения ринитов

- Средства для элиминационной терапии (солевые растворы)

Многочисленными исследованиями доказана высокая эффективность солевых растворов в лечении ринитов различной этиологии. Использование этих средств позволяет достичь следующих целей:

- устранить микробных возбудителей из полости носа и носоглотки;
- восстановить носовое дыхание, уменьшить выработку слизи;
- стимулировать восстановительные процессы в слизистой оболочке;

Таблица 1. Схема фармакотерапии аллергического и инфекционного ринита в зависимости от стадии клинического течения

САР	I стадия: — изотонические солевые растворы в качестве элиминационной терапии; — стабилизаторы мембран тучных клеток; — местные или системные антигистаминные препараты. II стадия: — изотонические и гипертонические солевые растворы в качестве элиминационной терапии; — топические деконгестанты. Со II стадии применяют ступенчатый подход к лечению САР в зависимости от степени тяжести заболевания: • легкая — системные или местные антигистаминные препараты или кромогликаты интраназально; • средняя — системные антигистаминные препараты, топические кортикостероиды или кромогликаты интраназально; • тяжелая — системные антигистаминные препараты, топические кортикостероиды интраназально. ВВ! При лечении САР противопоказано интраназальное применение любых препаратов, содержащих эфирные масла!
	I стадия: — противовирусные препараты; — антигистаминные средства; — изотонические солевые растворы для элиминационной терапии; — топические деконгестанты. II стадия: — изотонические и гипертонические солевые растворы для элиминационной терапии; — антигистаминные препараты; — топические деконгестанты; — противовирусные средства; — ИРС-19. III стадия: — ИРС-19; — изотонические и гипертонические солевые растворы для элиминационной терапии; — топические деконгестанты; — интраназальные средства, содержащие эфирные масла

- нормализовать защитные функции;
- снизить потребность в лекарственных средствах;
- сократить сроки лечения и снизить риск осложнений.

В зависимости от концентрации натрия хлорида (NaCl) различают гипо-, гипер- и изотонические солевые растворы, отличающиеся по фармакологической эффективности и целям применения.

Гипотоническими называют солевые растворы, концентрация NaCl в которых составляет около 0,6%, изотоническими — 0,9%, гипертоническими — 2,5–3,5%.

При острых ринитах как инфекционной, так и аллергической этиологии обосновано назначение изотонических и гипертонических солевых растворов.

Изотонические солевые растворы являются физиологичными для орошения носа с точки зрения секреции слизи и клеточной морфологии эпителия носа и предназначены для увлажнения слизистой оболочки, уменьшения ее сухости и очищения.

Что касается гипертонических растворов, то их механизм действия основан на явлении осмоса — процессе перехода растворителя из менее концентрированного раствора в более концентрированный, благодаря чему жидкость из отечной ткани слизистой оболочки переходит в полость носа. В результате уменьшается отек, разжижается назальный секрет и улучшается носовое дыхание. Гипертонические солевые растворы в некоторой степени могут служить альтернативой сосудосуживающим препаратам.

При выборе солевого раствора для элиминационной терапии ринитов следует учитывать, что в натуральный состав на основе морской воды, помимо солей, входят различные минералы (Ca, Fe, K, Mg, Cu), оказывающие дополнительный фармакологический эффект, например улучшение функциональной активности слизистых желез и ресничек носовых ходов. Искусственно приготовленные растворы минералов не содержат, однако отличаются более низкой стоимостью.

При применении солевых растворов следует придерживаться следующих правил:

- обязательно высмаркивать нос приблизительно за 2 мин до применения и через 2 мин после; это следует выполнять осторожно, без большого усилия, поочередно каждую половину носа, рот при этом должен быть приоткрыт;
- соблюдать очередность при употреблении различных групп назальных препаратов для лечения ОИР: солевые растворы применяются первыми, затем через 10–15 мин можно использовать следующую группу. Благодаря такому порядку сначала носовые ходы очищаются от патологического содержимого, улучшается дыхательная функция, что способствует усилению эффективности последующих препаратов.

• Топические деконгестанты (сосудосуживающие средства)

Топические деконгестанты (congestion — закупорка, застой) — группа препаратов, вызывающих констрикцию сосудов слизистой оболочки носа.

Таблица 2. Топические деконгестанты для лечения ринитов

Действующее вещество	Возможность применения у детей	Скорость наступления эффекта / продолжительность действия
Фенилэфрин	С 2 мес	3–5 мин / 4–6 ч
Оксиметазолин	С рождения	20 с / до 12 ч
Тетризолин	С 2 лет	1 мин / 4–8 ч
Трамазолин	С 6 лет	5 мин / 8–10 ч
Ксилометазолин	С 4 мес	2–3 мин / 8–10 ч
Нафазолин	С 1 года	5 мин / 4–6 ч

Их применяют в случае выраженного отека слизистой оболочки полости носа, а также при нарушении носового дыхания.

Механизм действия назальных деконгестантов связан со стимуляцией α-адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудистой стенки с развитием обратимого спазма. Данные препараты могут селективно действовать на α1- (фенилэфрин) либо на α2-рецепторы (инданазолин, ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин, тетризолин, трамазолин), в связи с чем они отличаются скоростью наступления эффекта и продолжительностью действия (табл. 2).

Важно помнить, что применение топических деконгестантов может сопровождаться следующими побочными эффектами:

- при длительном применении (>7 дней) или превышении дозировки возможно развитие медикаментозного ринита (повторного появления заложенности носа с развитием назальной гиперреактивности) и т. н. синдрома рикошета;

- преходящее ощущение жжения, сухость в полости носа и носоглотке; в тяжелых случаях — развитие атрофического ринита, что связано с нарушением микроциркуляции в слизистой оболочке и угнетением секреторной функции;

- возбуждение, головная боль, бессонница, тошнота, сердцебиение, повышение артериального давления, тремор, повышение внутриглазного давления как результат системного симпатомиметического действия.

Что касается выраженности побочных эффектов, следует отметить, что угроза развития системного токсического действия на организм при применении α2-адреномиметиков более высока у пациентов группы риска, которую составляют дети младше 3 лет и лица пожилого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы.

• Антигистаминные препараты

Механизм действия данных препаратов связан с обратимой блокадой H1-гистаминовых рецепторов, в результате чего высвободившийся гистамин лишен возможности связываться с достаточным количеством рецепторов и реализовать присущие ему эффекты.

Местные антигистаминные препараты выпускают в виде назальных спреев и глазных капель. Основными представителями антигистаминных препаратов для местного применения являются азеластин и диметинден + фенилэфрин. Данные лекарственные средства рекомендованы к применению при легких формах заболевания и для устранения симптомов аллергического конъюнктивита. Они отличаются хорошей переносимостью и высокой скоростью наступления эффекта (10–15 мин).

Таблица 3. Сравнительная характеристика некоторых антигистаминных препаратов II поколения

МНН	Начало действия	Частота приема (в сутки)	Связь с приемом пищи	Возможность применения у детей
Акривастин	30 мин	3 раза	Нет	С 12 лет
Эбастин	1 ч	1 раз	Нет	С 2 лет
Лоратадин	30 мин	1 раз	Нет	С 2 лет
Цетиризин	20 мин	1–2 раза	Нет	С 1 года

Что касается антигистаминных препаратов для системного применения, то рекомендуется отдавать предпочтение средствам II или III поколения. Они характеризуются достаточно высокой эффективностью при лечении ринитов, хорошей переносимостью, высокой продолжительностью действия, отсутствием седативного эффекта и привыкания, возможностью применения длительными курсами.

Антигистаминные препараты II поколения представлены акривастином, лоратадином, эбастин, цетиризином и др. Сравнительная характеристика некоторых антигистаминных препаратов II поколения представлена в таблице 3.

Следует отметить, что некоторые препараты данной группы (в частности, эбастин) при нарушении метаболизма ферментами печени, злоупотреблении алкоголем во время лечения или взаимодействии с противогрибковыми средствами и макролидами могут проявлять кардиотоксический эффект (вызывать тахикардию).

Таблица 4. Сравнительная характеристика некоторых антигистаминных препаратов III поколения

МНН	Начало действия	Частота приемов (в сутки)	Связь с приемом пищи	Возможность применения у детей
Левосетиризин	30 мин	1–2 раза	Нет	С 6 мес
Фексофенадин	1 ч	1 раз	Нет	С 12 лет
Дезлоратадин	30 мин	1 раз	Нет	С 6 мес

К антигистаминным препаратам III поколения относятся левосетиризин, фексофенадин, дезлоратадин — активные естественные метаболиты. Важно отметить, что большинство антигистаминных препаратов III поколения обладают значимыми дополнительными противоаллергическим и противовоспалительным эффектами: подавляя IgE-зависимое высвобождение гистамина, угнетают выделение противовоспалительных цитокинов, хемокинов, миграцию эозинофилов.

Краткая сравнительная характеристика некоторых антигистаминных препаратов III поколения представлена в таблице 4.

• Стабилизаторы мембран тучных клеток (кромогликиаты)

В качестве стабилизаторов мембран тучных клеток при САР применяют назальные кромогликиаты (препараты кромоглициевой кислоты). Механизм их действия заключается в торможении высвобождения гистамина из базофилов и тучных клеток,

угнетении активности эозинофилов и нейтрофилов. Данные препараты менее эффективны, чем антигистаминные средства и топические кортикостероиды, при этом они отличаются высокой безопасностью и низким риском серьезных побочных эффектов.

После применения такие препараты медленно адсорбируются, в результате чего длительно присутствуют на слизистой оболочке полости носа, не метаболизируются и выводятся в неизменном виде с мочой и желчью. Местное применение кромогликиатов эффективно при легкой и средней степени тяжести, а также для профилактики обострений САР. При этом для достижения максимального профилактического эффекта их следует применять за 2 нед до возможного обострения. Используются в педиатрической практике у детей с 4 лет.

• Топические (назальные) кортикостероиды являются высокоэффективными средствами для лечения САР средней и тяжелой степени. К представителям данной группы препаратов относятся триамцинолон, беклометазон, мометазон, флутиказон и др. Механизм действия топических кортикостероидов заключается в подавлении выработки медиаторов воспаления из тучных клеток и стимуляции продукции липомодулина, который блокирует фосфолипазу А, что препятствует возникновению аллергической реакции немедленного типа. Начало действия данных препаратов наблюдается через 8 ч, максимальный эффект развивается в течение 2–3 дней.

Кортикостероиды оказывают противоаллергический, противовоспалительный и противоотечный эффекты. По эффективности кортикостероиды для местного применения превосходят антигистаминные препараты и топические кромогликиаты. К преимуществам препаратов данной группы относятся возможность их применения 1 раз в сутки, минимальная системная абсорбция и хорошая переносимость. Назальные кортикостероиды можно применять как у взрослых, так и в педиатрической практике. Подбор конкретного препарата и его дозировки должен осуществляться врачом индивидуально.

• Противовирусные препараты

В лечении ОИР как симптома ОРВИ целесообразно назначение противовирусных препаратов на основе инозина пранобекса, амизона, интерферона. Данные препараты оказывают прямое противовирусное действие и стимулируют иммунную систему.

Важно начинать применение противовирусных препаратов как можно раньше, на первой стадии развития ОИР. Данные препараты представлены в различных формах выпуска (капли и спреи для назального применения, суппозитории, таблетки, сиропы) и применяются у взрослых и детей в соответствующей возрасту дозировке.

• **Бактериальные лизаты.** Примером использования лизатов бактерий для интраназального применения является препарат ИРС-19, который содержит лизаты 19 различных бактерий — наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций.

• Назальные препараты, содержащие эфирные масла

Важно помнить, что перед принятием решения о тактике фармакотерапии следует исключить у пациента наличие «угрожающих» симптомов, позволяющих заподозрить серьезное заболевание, требующее тщательного обследования:

- сочетание ринита с выраженной головной болью;
- сочетание ринита с болью в ушах;
- сочетание ринита с повышением температуры тела >38,5 °C;
- неприятный запах из носа;
- кровянистые выделения;
- гнойные выделения;
- выделения из одной половины носа (особенно у детей);
- сочетание ринита с кашлем, длящимся >1 нед (особенно в тех случаях, когда с течением времени отмечаются усиление кашля, приступы удушья, нарастающая слабость, отделение густой мокроты или мокроты с примесью крови).

Ринит — это отнюдь не безобидный насморк, исчезающий самостоятельно и бесследно в течение 7 дней, а патологическое состояние, требующее рационального и комплексного подхода к лечению. Правильная диагностика различных видов ринита и тактика лечения — залог быстрого выздоровления и поддержания высокого качества жизни пациента.

Подготовила **Лина Овсиенко**

Низкий уровень витамина D в крови связан с повышенным риском развития возрастной макулярной дегенерации

С учетом результатов систематического обзора и метаанализа специалистов из больницы Университета д'Анже (Франция) можно сделать вывод, что взрослые пациенты с низкой концентрацией 25-гидроксивитамина D (25OHD) в крови подвержены более высокому риску развития возрастной макулярной дегенерации (ВМД). По мнению авторов работы, коррекция недостаточности витамина D потенциально может улучшить прогноз данного заболевания.

Для метаанализа ученые отобрали 11 обсервационных и интервенционных исследований с обязательным наличием у испытуемых диагноза ВМД (по крайней мере, в 1 глазу) и данных о концентрации витамина D в крови. Объем исследуемых когорт варьировал от 65 до 17 045 участников, среди которых от 31 до 1440 имели ВМД на ранней или поздней стадиях развития. Результаты метаанализа 3 испытаний, включавших данные 1126 больных с ВМД и 8206 без нее, свидетельствовали о снижении уровня 25OHD в крови в среднем на 15% (95% доверительный интервал – ДИ – 11-41%) у пациентов с заболеванием по сравнению с лицами без него, хотя разница и не была статистически значимой ($p=0,272$). Согласно результатам анализа еще одной работы, среди участников, принадлежащих к наиболее высокому квантилю концентрации витамина D в крови, ВМД диагностировали на 83% реже (отношение шансов – ОШ 0,83; 95% ДИ – 0,71-0,97), а поздние ее стадии на 47% реже (ОШ 0,47; 95% ДИ – 0,28-0,79) по сравнению с теми, кто составлял низкий квантиль. Кроме того, у лиц с концентрацией витамина D <50 нмоль/л распространенность поздней стадии ВМД (ОШ 2,18; 95% ДИ 0-1,34-3,56) в 2 раза превышала таковую у пациентов с более высокими уровнями. Однако без учета стадии заболевания ОШ составило 1,26, а 95% ДИ – 0,90-1,76.

Можно утверждать, что недостаточность витамина D способствует развитию ВМД, однако на сегодняшний день неизвестно, является ли авитаминоз непосредственной причиной заболевания или его прогрессирования. Кроме того, остается неясным, эффективен ли прием витамина D в качестве профилактики дегенерации желтого пятна.

Annweiler C., Drouot M., Duval G.T. et al. Low Vitamin D Levels Linked to Macular Degeneration Risk. *Medscape*. 08 Apr 2016.

Влияние генной терапии на зрительную функцию

В настоящем исследовании специалисты изучили влияние генной терапии на зрительные функции пациентов с диагностированной хороидеремией – редким наследственным заболеванием, вызывающим прогрессирующую потерю зрения. В основе патогенеза хороидеремии лежит атрофия хориокапилляров и пигментного эпителия сетчатки в результате мутации расположенного на X-хромосоме гена СНМ, кодирующего белок REP1.

Ученые путем субфовеальной инъекции в 1 глаз (в непосредственной близости от пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов) ввели 6 участникам вектор на основе аденоассоциированного вируса (AAV), кодирующего белок REP1 (AAV.REP1).

Лучшая скорректированная острота зрения была выражена в количестве букв, правильно прочитанных пациентом на таблице ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study).

Таблица. Острота зрения у больных с хороидеремией после генной терапии

Пациент	Доза вектора	Исходная острота зрения		Острота зрения через 2 года		Острота зрения через 3,5 года		Изменение от исходного количества правильно прочитанных букв спустя 3,5 года	
		Исследуемый глаз	Контрольный глаз	Исследуемый глаз	Контрольный глаз	Исследуемый глаз	Контрольный глаз	Исследуемый глаз	Контрольный глаз
	vg	Количество правильно прочитанных букв							
1	1x1010	23	58	41	62	44	40	21	-18
2	1x1010	79	82	73	77	77	72	-2	-10
3	1x1010	89	85	94	85	90	86	1	1
4	1x1010	53	76	61	70	71	70	18	-6
5	1x1010	79	83	76	78	83	72	4	-11
6	6x109	84	88	69	84	55	70	-29	-18

У 2 пациентов (1 и 4) с поздней стадией заболевания острота зрения в исследуемых глазах на исходном уровне была на несколько строк ниже нормы согласно ETDRS. Спустя 3,5 года острота зрения в исследуемом глазу у пациента 1 увеличилась на 21 букву (>4 линий) от исходного значения по ETDRS, а у пациента 4 – на 18 букв (>3 линий). За тот же период острота зрения в контрольных глазах у данных участников снизилась на 18 и 6 букв соответственно. Спустя 6 мес острота зрения в исследуемых глазах у больных 2, 5 и 6 была близка к исходным значениям. Через 3,5 года наблюдения острота зрения исследуемого и контрольного глаз у пациента 6 сократилась на 29 и 18 букв соответственно. Пациенту 6 была введена меньшая, по сравнению с другими, доза вектора, поэтому ученые предполагают, что снижение остроты зрения было вызвано не токсическим действием вектора, а прогрессирующей дегенерацией клеток fovea. В противовес этому, спустя 3,5 года острота зрения в инъецированных глазах у больных 2 и 5 оставалась близкой к исходному уровню, в то время как острота зрения в контрольных глазах снизилась на 10 и 11 букв соответственно. У самого молодого участника, пациента 3, в начале исследования были зафиксированы наибольшая площадь сохранившейся сетчатки и лучшая острота зрения – 20/16 (89 букв по ETDRS), которая не отличалась от исходного

значения через 12 мес после генной терапии и сохранялась до конца исследования. У пациента 3 не наблюдалось потери зрения в контрольном глазу за время испытания, вероятно из-за ранней стадии болезни (табл.).

На основании результатов исследования можно сделать вывод о перспективности применения генной терапии в предотвращении прогрессирования заболевания и дальнейшей потери зрения. Однако для подтверждения такого вывода необходимо провести дополнительные исследования.

Edwards T.L., Jolly J.K., Groppa M. et al. Visual Acuity after Retinal Gene Therapy for Choroideremia. *N Engl J Med* 2016; 374:1996-1998 May 19, 2016 DOI: 10.1056/NEJMc1509501

Силиконовое кольцо с постепенным высвобождением лекарственного средства может стать альтернативой глазным каплям в лечении глаукомы

Несмотря на наличие эффективных методов лечения, глаукома остается основной причиной развития слепоты в мире. Для снижения внутриглазного давления (ВГД) и предотвращения повреждения зрительного нерва пациентам необходимо ежедневно и неоднократно в течение дня использовать глазные капли, однако большинство не придерживается назначенного режима терапии из-за забывчивости или физических ограничений, например, артрита. Согласно статистике, до 50% больных прекращают инстилляцию уже через 1 год. Недавно в журнале Американской академии офтальмологии были опубликованы результаты испытания нового устройства у пациентов с глаукомой. Суть экспериментальной технологии заключается в постепенном высвобождении препарата для снижения ВГД – биматопроста из тонкого силиконового кольца, располагающегося на поверхности глазного яблока. Кольца подбираются индивидуально для каждого больного и устанавливаются безоперационным путем офтальмологом на срок 6 мес, что устраняет необходимость в регулярном использовании капель (рис. 1, 2).

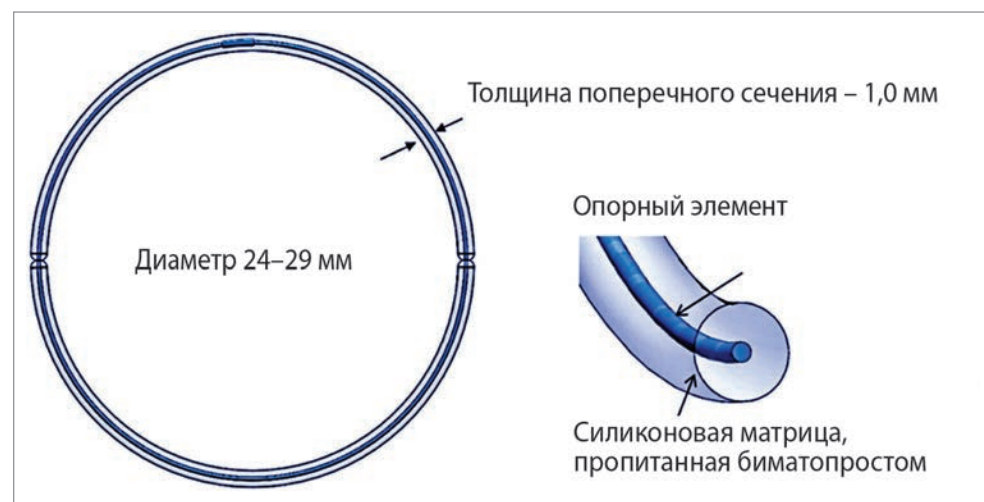


Рис. 1. Характеристика силиконового кольца



Рис. 2. Процедура установки силиконового кольца на поверхность глазного яблока пациенту

В многоцентровом рандомизированном испытании II фазы силиконового кольца приняли участие 130 пациентов с открытоугольной глаукомой (ОУГ) или глазной гипертензией (ГГ), которых рандомизировали на 2 группы. Участникам 1-й группы ($n=64$) установили кольцо пропитанное биматопростом. Эти пациенты должны были самостоятельно применять препараты искусственной слезы, в отличие от участников 2-й группы, которым было установлено кольцо-плацебо и назначены инстиллянии 0,5% раствора тимолола дважды в день.

Согласно полученным результатам, спустя 6 мес экспериментальная терапия способствовала снижению ВГД на 3,2-6,4 мм рт. ст. по сравнению с 4,2-6,4 мм рт. ст. в группе контроля. В целом применение силиконового кольца позволило снизить ВГД примерно на 20% от исходного значения. Уровень удержания на препарате на 6-м мес составил 89%. Авторы заявили о безопасности и хорошей переносимости экспериментального устройства. Из неблагоприятных событий следует отметить факт смещения кольца у 15 больных, что требовало замены последнего для продолжения лечения, а также наличие у некоторых участников зуда и покраснения глаз, что не является редкостью среди лиц, использующих препараты против глаукомы.

По мнению ученых, данный способ позволит повысить приверженность к терапии, что приведет к снижению риска потери зрения не только по причине глаукомы, но и других офтальмологических заболеваний. Авторы отметили, что устройство также может быть использовано для лечения синдрома сухого глаза, аллергии или воспалительных процессов. Кроме того с учетом неинвазивного характера терапии и относительно большой площади поверхности кольца можно предположить потенциально возможное применение технологии для доставки нескольких лекарственных препаратов одновременно. Крупномасштабные исследования III фазы запланированы на конец 2016 г.

Glaucoma drug-dispensing eye insert shows promise as new option for patients struggling to take daily prescription eye drops. *Medical News Today*, 6 May 2016.
Brandt J.D., Sall K., DuBiner H. et al. Six-Month Intraocular Pressure Reduction with a Topical Bimatoprost Ocular Insert: Results of a Phase II Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016 May 5. pii: S0161-6420(16)30203-2. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.04.026.

Подготовила Дарья Коваленко

Инновации в контактной коррекции-2016: новый уровень комфорта глаз

Люди с плохим зрением – особая каста, где все понимают друг друга с полуслова. Им хорошо известно, что такое перепутать кота со спортивной сумкой или луну – с фонарем; пропустить нужную маршрутку, не рассмотрев ее номер; не различать не только буквы на таблице Сивцева, но и довольно туманно видеть врача, который на них указывает. Каждая прогулка у человека с нарушением зрения, не использующего ни очки, ни линзы, превращается в определенной степени в увлекательное приключение, полное оптических иллюзий и открытий.



Мир глазами близоруких людей. Творчество Philip Barlow, ЮАР

Но рано или поздно – с помощью специалиста, в силу настоятельных убеждений родителей или поддавшись телевизионной рекламе – люди с нарушениями зрения все-таки решаются на использование того или иного метода коррекции.

Очки vs линзы: битва титанов

Как правило, выбор падает на очки: они не имеют непосредственного контакта с глазом; могут быть сняты/надеты в любом месте; не требуют постоянного тщательного ухода, а иногда даже позволяют изменить имидж, добавив в него нотки элегантности и некий «интеллектуальный» шарм. Да и, в общем-то, приятно на какое-то время почувствовать себя Райяном Гослингом, Джонни Деппом или Мэрилин Стрип.

Казалось бы, спасательная панацея найдена.

Но уже в процессе активной эксплуатации возникают весьма неприятные нюансы:

- «Решил насладиться чашечкой бодрящего эспresso, а очки запотели»;
- «Обыскал полквартиры, а они, представляешь, оказались на голове!»;

- «Во время отпуска случайно разбил очки. Вроде пустяк, но решить эту проблему в солнечной Испании оказалось не так-то просто»...

В жизни каждого пользователя очков такие ситуации – не только не редкость, но и, скорее, привычная закономерность. Причем варьируют они от, образно говоря, «бытовых» – дискомфорт и во время дождя, и в приятный солнечный денек (попробуйте-ка надеть сверху еще и солнцезащитные очки); запотевание при входе в теплое помещение (метро, школа) в зимний период; непримиримая борьба очков с макияжем у прекрасных леди; трудности во время посещения спортзала, бассейна, кинопремьер в формате 3D, дайвинга, американских горок, рафтинга и т. п. – до психологических. Даже сейчас ношение очков – благодатная почва для культивирования комплексов, особенно в детском и подростковом возрасте.

Иногда моменты и вовсе комические – «помехи» при поцелуе или, например, коронное: потерял очки, но не можешь найти их без очков ☺.

«Когда я теряю очки, все, чего я хочу, – чтобы они как можно быстрее нашлись. И всегда обещаю себе, что впредь буду следить за ними внимательнее. К тому же как вообще можно найти очки без очков? Кто-нибудь, изобретите, наконец, способ позвонить на очки и находить их по звуку!» – призывает Нэа Карияния, пользователь Quora [1].

С профессиональной точки зрения очки также имеют ряд недостатков. Например, форма и размер предметов при их ношении могут искажаться. Вот как описывает это явление одна из пользователей сети Интернет [2]: «Сегодня я получила свои очки. Сказать, что я в ужасе, – это ничего не сказать. Сплошные искажения – на меня падают стены, валяются книжные полки, взятая в руки книга выглядит как трапеция (даже если держать ее прямо перед глазами). Монитор из плоского превратился в шарообразный. Ходить могу с трудом – постоянно натыкаюсь на предметы, которые в моем представлении должны находиться в метре от меня. Работать тоже не могу – на экране монитора все выглядит в два раза меньше, чрезвычайно диспропорционально».

Кроме того, дужки очков ограничивают боковое зрение, также возможно отражение света, которое в темное время суток способно привести к временному ослеплению, очки не рекомендуются пациентам, у которых разница показателей остроты зрения превышает 2 дптр, и т. д.

Эволюция линз: вчера, сегодня, послезавтра

Для тех, кому мир за пределами стекла кажется тусклым и расплывчатым, но жертвовать комфортом совсем не хочется, существует прекрасная альтернатива – контактные линзы.

Сложно поверить, но их история началась еще в далеком XVI в.: в 1508 г. гениальный изобретатель Леонардо да Винчи сделал эскиз оптического прибора, в основе которого лежал шар, наполненный водой [3]. Когда люди с плохим зрением смотрели через него на различные объекты, четкость изображения значительно возрастала. Немалую роль в многочисленных модификациях этого корректора зрения сыграл швейцарский офтальмолог Адольф Фик, в 1888 г. изготовивший первые контактные линзы, самостоятельно удерживающиеся на глазу [3]. Справедливости ради нужно отметить, что они представляли собой настоящее орудие пыток:

были стеклянными и покрывали всю поверхность глаза (да уж, пользователям того времени можно только посочувствовать!).

Сложно описать в рамках одной публикации все перипетии, взлеты и падения на пути эволюции контактных линз и их многочисленные трансформации. Менялись материалы, свойства, форма, содержание, предназначение...

По правде говоря, современные контактные линзы – «дышащие», совершенно незаметные и поражающие пользователей совершенством формы и состава – с их предшественниками роднит разве что название. А «поле деятельности» у них куда шире, чем таковое у очков, и охватывает зрительные нарушения в диапазоне от +20 до -20 дптр.

Развенчиваем мифы

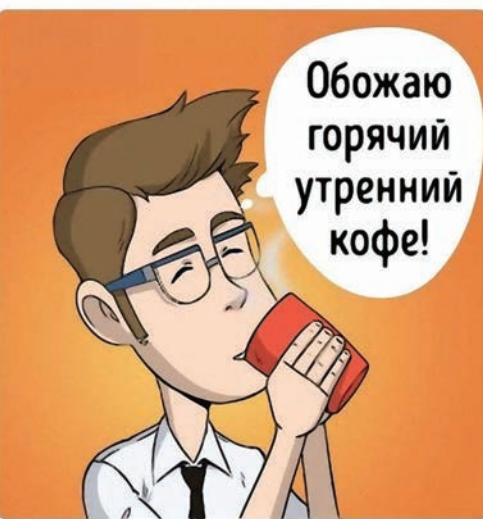
В настоящее время контактным линзам доверяют здоровье своих глаз олимпийские чемпионы и астронавты, звезды Голливуда и даже пилоты истребителей. В то же время в Украине, по приблизительным оценкам, количество людей, которые носят мягкие контактные линзы, – всего 0,6% от общей популяции. К сожалению, многие из пользователей и даже врачей до сих пор пребывают в плену устаревших мифов и беспочвенных заблуждений («это инородное тело, вызывающее отторжение», «с помощью линз невозможно полноценно скорректировать зрение» и т. п.). Знакомо, правда?

ТОП-5 ошибочных утверждений о контактных линзах

№ 1. Контактные линзы травмоопасны и вредны для глаз

Надо признать, что за несколько столетий контактные линзы кардинально видоизменились – и по форме, и по материалу изготовления, и по степени удобства. Стеклянные и из жесткого пластика, травмоопасные и раздражающие глаза контактные линзы – ныне только раритет и предмет исторического интереса. Современные контактные линзы мягкие, тонкие и гибкие. Материал (гидрогель и силикон-гидрогель) и дизайн контактных линз позволяют им соответствовать индивидуальной форме поверхности глаза. Они не только практичны и удобны, но и безопасны, что позволяет пользователям вести полноценный и активный образ жизни.

Продолжение на стр. 48.



Источник: adme.ru

Інновації в контактній корекції-2016: новий рівень комфорту глаз

Продолжение. Начало на стр. 47.

Безусловно, определенный риск существует, однако при профессиональном подходе специалиста, выборе качественного продукта и высоком уровне личной ответственности пациента он ничтожно мал.

№ 2. Это инородное тело, провоцирующее инфекционные заболевания глаз

К проблемам такого рода приводят не правильный уход за контактными линзами и нарушение элементарных гигиенических мер («А что, раствор нужно полностью менять? Я по чуть-чуть доливаю»). Свести вероятность инфицирования к минимуму позволяют осознанное и четкое следование инструкциям офтальмолога и регулярная дезинфекция.

Очень важно придерживаться рекомендуемых сроков плановой замены. Это позволяет предотвратить аллергические реакции глаза на отложения белка, обеспечивает высокое качество зрения и достаточный уровень комфорта.

№ 3. Контактные линзы противопоказаны детям и пожилым пациентам

Благодаря практичности, удобству и безопасности коррекция зрения с помощью контактных линз чрезвычайно популярна среди детей. А в ряде ситуаций (как, например, анизометропия высокой степени – выраженные различия остроты зрения на правом и левом глазу, врожденные аномалии рефракции и др.) они попросту незаменимы и позволяют избежать такого отдаленного

осложнения, как «ленивый глаз». Носить контактные линзы детям разрешается фактически с рождения.

Успешный опыт использования мультифокальных контактных линз накоплен в возрастной категории 40+ и старше.

№ 4. Дискомфорт при ношении контактных линз не является поводом для беспокойства

Неприятные ощущения и непреодолимое желание поскорее снять линзы – отнюдь не норма! Как и обувь, одежда, средство коррекции должно быть удобным для пользователя.

В случае дискомфорта врач обязан провести повторный осмотр пациента, оценить остроту зрения, радиус кривизны, проанализировать жалобы с уточнением времени их возникновения (утро, день, вечер) и с учетом этого выбрать дальнейшую стратегию.

№ 5. Очки предпочтительнее контактных линз

С помощью контактных линз на сетчатке глаза создается более естественное и яркое изображение по сравнению с таковым при использовании очков. Кроме того, у очковой линзы нестабильное положение (это особенно заметно, когда мы бегаем-прыгаем) и разная толщина в центре и по периферии, что провоцирует появление искажений зрения.

Мир в высоком разрешении

Ежегодно контактные линзы начинают носить около 540 тыс. человек в мире, но уже в течение первого

месяца это количество уменьшается практически вдвое [4]. Почему? Ответ до боли банален – в силу дискомфорта. «Ситуация, когда пользователь не может дождаться момента, чтобы прийти домой и снять линзы, совершенно недопустима! Контактные линзы не должны диктовать нам свои условия», – убежден Helmer Schweizer, руководитель службы профессиональной поддержки дистрибьюторских рынков Alcon Vision Care EMEA. Вот только под словом «дискомфорт» каждый пользователь подразумевает разное.

Как правило, первым и ключевым непреодолимым барьером является сложность при надевании/снятии линз. Значительно убавляет энтузиазм и наличие сухости или покраснения глаз – из-за особенностей образа жизни (в частности, таких привычных «мелочей», как сухой климат, сигаретный дым, длительная работа с компьютером, обдув автомобильного кондиционера в направлении лица и пр.) или неправильного подбора (посадки, центрации и др.) линзы специалистом.

«В Украине широко распространена практика недокоррекции зрения, особенно астигматизма, которая, как известно, сопряжена с ускорением прогрессирования потери зрения и снижает качество жизни пациента. Во всем цивилизованном мире это абсолютный консенсус! Я вожу автомобиль, и если бы вдруг произошла авария и впоследствии выяснилось, что офтальмолог не предложил мне лучшее качество коррекции (и, соответственно, зрения), это однозначно стало бы предметом судебного разбирательства», – прокомментировал Helmer Schweizer.

Даже в век мирового господства Google и доступности всяческой информации не теряет актуальности проблема неправильного ухода за контактными линзами. Грязные контейнеры, добавление «по 5 капель» раствора для ухода за линзами вместо полноценной его замены, сон в гидрогелевых линзах – и это самые «безобидные» нарушения, с которыми сталкиваются офтальмологи при общении с пациентами. Порой (и это не шутка!) линзы ежемесячной замены пользователи носят по полгода! Именно пациент, а не врач, играет роль «кузнеца» дискомфорта глаз.

Очевидно, что происходит подмена понятия «дискомфорт», и на поверку только малая часть проблем связана непосредственно со свойствами контактных линз, которые определяются их физико-химическими характеристиками (проницаемость кислорода, содержание воды, модуль упругости, биосовместимость, скользкость, смачиваемость).

На протяжении дня человек моргает 14-20 тыс. раз [5]. Важно, чтобы при этом не возникало трения между поверхностью глаза и веком. Установлено, что чем выше смачиваемость и скользкость линзы, тем комфортнее она для пользователя.

«51% пользователей контактных линз испытывают дискомфорт, который является причиной № 1 отказа от их ношения. Те, кто все-таки «уживается» с линзами, приходят к ошибочному выводу: вопрос комфорта требует компромисса. На самом деле контактные линзы, как и одежда: не всякие модели подойдут вам. Но это не значит, что нужных фасонов и размеров не существует в природе!» – подчеркнул Helmer Schweizer.

Над достижением оптимального баланса между комфортом и хорошей кислородопроницаемостью мягких контактных линз, этой вечной борьбой



противоположностей, неустанно трудятся лучшие научные умы планеты. И, надо признать, результаты поиска авторитетных мировых лидеров в сегменте офтальмологии, в первую очередь компании Alcon, впечатляют.

DAILIES TOTAL 1® – невидимый комфорт, необходимый как воздух

1 марта 2016 г. компания Alcon представила в Украине революционную новинку – однодневные мягкие контактные линзы из силикон-гидрогелевого материала DAILIES TOTAL 1®, отличающиеся градиентным влажностенением. Иными словами, 80% увлажняющего компонента равномерно нанесено на внешней поверхности линзы, 33% – на внутренней части (для обеспечения хорошей проницаемости кислорода). Благодаря наличию такого «водного градиента» при необходимости роговица обеспечивается поступлением влаги и питательных элементов в течение всего дня [4]. Формула уникальности DAILIES TOTAL 1® – высочайшее качество изображения, умноженное на непревзойденный комфорт использования. Это категорическое «нет!» чистке, дезинфекции и хранению.

DAILIES TOTAL 1® – решение 3 в 1: последнее поколение технологии LightStream®, новый материал и достижения химии поверхностей. К дополнительным «бонусам» применения новинки DAILIES TOTAL 1® можно отнести высокое качество изображения в ночное время.

В сравнениях с однодневными линзами, представленными в Европе, DAILIES TOTAL 1® продемонстрировала максимальную способность пропускать кислород. Кроме того, учеными оценивалась ее способность к скольжению: в 40 тестах (исследователи шуточно называли их «заездами») с участием 12 продуктов ведущих производителей DAILIES TOTAL 1® финишировала первой, оставив конкурентов далеко позади [4]. К тому же она сохраняет эту способность на стабильно высоком уровне даже через 14 ч ношения. Благодаря гладкой поверхности исключается ее трение с тканями глаза, жжение и сухость, она практически не ощущается на глазах (т. н. эффект отсутствия отметили 4 из 5 участников клинических исследований).

«Иногда пациенты даже начинают беспокоиться, а не вырвали ли они линзу? И только яркость и четкость зрения убеждают их в том, что «аксессуар» все-таки на месте», – заметил Helmer Schweizer.

Доказано, что уровень мотивации к регулярной замене линз среди пользователей линз ежедневного ношения существенно выше – 93%. Именно на ежедневных контактных линзах останавливают свой выбор подавляющее большинство пациентов в Швейцарии, Дании и других скандинавских государствах.

Нові AirOptix® plus HydraGlyde

контактні лінзи щомісячної заміни

Ваші контактні лінзи змінюються!

ПОРИНЬ У СВІТ ТРИВАЛОГО ЗВОЛОЖЕННЯ

Ваші AIR OPTIX® пропонують Вам відмінний захист від подразнюючих відкладень¹ тепер у поєднанні з довготривалим зволоженням²

SMARTSHIELD TECHNOLOGY

Допомогають захищати лінзи від подразнюючих відкладень протягом всього місяця^{1,3}

HYDRAGLYDE MOISTURE MATRIX

Постійно зволожують лінзи протягом дня²

ВТІЛЕННЯ НАУКОВИХ ДОСЯГНЕНЬ

Перед використанням ознайомтеся з інформацією щодо застосування. У разі виникнення будь-яких небажаних явищ при застосуванні продуктів компанії Alcon просимо повідомити про це в офіс компанії за тел. (044) 498-48-81.

Посилання: 1. Nishikawa M, Choudhury M. In vivo analysis of ocular surface for commercially available silicone hydrogel contact lenses using a 9 channel, automatic, ocular Eye Contact Lens. 2014;40(3):277-282. 2. In vitro study over 36 hours to measure wetting adhesion. Alcon data on file, 2013. 3. Eder S, Davis R, Bergsma P. Prospective study of total score 8 lenses comparing 2 versus 4 weeks of wear for objective and subjective measures of health, comfort, and vision. Eye & Contact Lens. 2013;39(4):295-294. AIR OPTIX®, AirOptix® plus HydraGlyde і лінзи Alcon® є торговельними марками Novartis AG. NMC03.08.2016. Сертифікат відповідності: ІД № 101-12-2013 від 25.12.2013. Для розповсюдження в Україні, призначений для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на території, крім території, призначеної для медичних установ та лікарів. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на території, крім території, призначеної для медичних установ та лікарів. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Новая эра комфорта контактных линз: отзывы пользователей о DAILIES TOTAL 1®

В рамках презентации продукта в Украине состоялся мастер-класс, во время которого как новички, так и продвинутые пользователи контактных линз могли испытать продукцию на себе. «Примерив» линзы нужного размера, они охотно делились впечатлениями.

«Никаких ощущений... И это здорово!»

«Лучшее, что произошло с моими глазами за последние 10 лет»

«Самая комфортная линза»

«Сухой глаз, до этого носила другую линзу. DAILIES TOTAL 1® идеальна.

Посмотрю к концу вечера»

«Гиперметропы! Комбинируйте! DAILIES TOTAL 1® для дали и очки для близи»

«Первый опыт использования контактных линз – «открылись глаза на мир»

в самом буквальном значении»

«Очень комфортно, особенно после ношения предыдущих линз»

«В эту линзу можно влюбиться!»



Отзыв о контактных линзах DAILIES TOTAL 1® на brand wall. 1 марта 2016 г.

Марафон инноваций от Alcon: обновление семейства AIR OPTIX®

Появившаяся в марте новинка DAILIES TOTAL 1® для ежедневной замены стала не единственным сюрпризом от компании Alcon для пользователей мягких контактных линз. 7 сентября 2016 г., в рамках Саммита инноваций, состоялась презентация новой линзы ежесменной замены, усовершенствованного продукта легендарной линейки AIR OPTIX®, – линзы AIR OPTIX® plus HydraGlyde®.

Длительное увлажнение с помощью матрицы HydraGlyde® и умная технология SmartShield™, обеспечивающая высокую стойкость к отложениям (в т. ч. от косметики, остатков крема для рук), гарантируют постоянный комфорт каждый день в течение месяца. И это не голословные утверждения, а доказанный многочисленными клиническими испытаниями факт [6].

Также расширен интервал плюсовых и минусовых параметров (от -12 до +8 дптр), что делает AIR OPTIX® plus HydraGlyde® доступными для большего количества пациентов с близорукостью и дальнозоркостью.

Контактные линзы и...

Сферические контактные линзы предназначены для пациентов с близорукостью и дальнозоркостью, торические – для коррекции астигматизма, мультифокальные – для людей 35-40 лет с возрастной дальнозоркостью (пресбиопией). Но, перефразируя известное изречение о том, что «кролики – это не только ценный мех», можно с полным правом заявить, что контактные линзы – это больше, нежели коррекция зрения.

Судите сами: с помощью косметических цветных линз можно сделать естественный цвет глаз более насыщенным или даже полностью изменить внешний вид; линзы Crazy позволяют преобразиться в женщину-кошку и стать звездой вечеринки; скрыть видимые окружающим дефекты после травм, ожогов или заболевания глаз помогают линзы для протезирования. Кроме того, контактные линзы применяются как бандажная защита роговицы или в качестве резервуара для увеличения времени действия лекарственных веществ [7].

...спорт

В 2003 г. в Великобритании компания CIBA Vision совместно с оптометристами из Sports Vision Association провела исследование [8], целью которого было выяснить, как влияет средство коррекции зрения на эффективность стрельбы по мишеням и игре в теннис. В испытании приняли участие победители национальных первенств по стендовой стрельбе и чемпионы Уимблдона. Участникам надевали очки, которые придавали слабую «размытость» изображению. Теннисисты должны были отбивать мячи так, чтобы они попадали

в определенное место, а стрелки – поражать мишени. Оказалось, что даже при небольшом снижении качества изображения в цель попало на 62% мячей меньше, а количество выстрелов «в десятку» снизилось на 47%. Общая результативность (у теннисистов и стрелков) ухудшилась на 25%.

Доказано, что контактные линзы демонстрируют ряд преимуществ при занятиях спортом:

- обеспечивают большую глубину пространственного восприятия;
- не ограничивают периферическое зрение;
- не запотевают;
- исключают риск поражения глаз осколками (как в случае разбитых очков);
- способны защищать от солнечного излучения (такие модели обозначены специальной маркировкой UV protection и могут сочетаться с солнцезащитными очками);
- облегчают восприятие определенного цвета / улучшают контрастность зрения, например, позволяют четче различать зеленый мяч на фоне газона (уже испытаны бейсболистами, гольфистами, теннисистами и профессионалами других видов спорта).

...альпинизм

25 сентября 2001 г. знаменитая польская альпинистка Анна Червинска (Anna Czerwinska) совершила восхождение на пик Чо-Ойю (8201 м), который стал ее шестым восьмитысячником, и задекларировала новую цель – покорение Эвереста [9]. Ситуацию усложняла необходимость коррекции зрения (у нее наблюдалась миопия 12 дптр). Длительное время Анна применяла очки, но во время восхождения на Чо-Ойю она отдала предпочтение силикон-гидрогелевым линзам непрерывного ношения (за месяц до старта экспедиции начала использовать линзы Air Optix® Night & Day® Aqua).

«Меня беспокоила мысль о том, как поведут себя контактные линзы на огромной высоте и к тому же в «собачий» холод. Было немного страшно от осознания того, что я могу потерять способность хорошо видеть, поэтому для страховки я захватила с собой очки», – призналась в интервью 52-летняя альпинистка. В дневнике она отметила, что глаза в контактных линзах чувствуют себя комфортно (даже во время восхождения на Чо-Ойю). В течение экспедиции длительностью 2 мес, несмотря на постоянное использование, ей понадобилось всего две пары контактных линз.

По мнению Анны, контактные линзы не только отлично справились со своей задачей, но и обеспечили чрезвычайный уровень комфорта: «В сравнении с традиционными очками контактные линзы подарили мне чувство комфорта, особенно в таких суровых условиях, как пребывание высоко в горах или вождение автомобиля в темное время суток». Ранее во время экспедиций Анне приходилось попер-

корректирующих очков носить защитные, в результате чего первые то и дело запотевали и причиняли массу неудобств.

«Для путешественников очень важно, что при ношении контактных линз не приходится беспокоиться о том, что очки потеряются или разобьются. А поскольку контактные линзы нужно менять лишь раз в месяц и разрешается носить их практически в любых условиях, нет необходимости прибегать к услугам комплекса из «четырех глаз», – пошутила альпинистка.

...инновации

В 2016 г. учеными из Университета Вашингтона было сделано поразительное открытие: разработан инновационный способ соединения медицинских устройств (в том числе контактных линз, мозговых имплантатов и др.) со смартфоном – технология интерскаттер («внутреннее рассеивание»), позволяющая устройствам «разговаривать» друг с другом посредством Bluetooth и Wi-Fi [10]. В настоящее время обсуждаются

возможности практического применения инновации. В частности, высказываются предположения о возможности анализа с помощью таких «умных линз» уровня глюкозы в крови, состава слезной жидкости и т. п. и трансляции данных лечащему врачу.

...мир животных

В 2001 г. в Японии появились контактные линзы для собак и кошек, а в 2009 г. в Германии был налажен выпуск этих средств для коррекции зрения и для диких животных – тигров, жирафов, львов, медведей и др. Первыми испытали на себе чудеса прогресса морской лев из американского парка развлечений, кенгуру из австралийского заповедника и львица из румынского зоопарка [11].

Как отмечают специалисты-офтальмологи, в практике встречаются как примитивные мифы, касающиеся контактных линз, так и «страшилки», сюжеты которых позаимствовали бы лучшие сценаристы картин жанров хоррор или фэнтези. Лишать свои глаза роскоши видеть мир в HD качестве с помощью одного из лучших изобретений человечества в силу архаических представлений и предрассудков – просто непозволительно. Это как если бы мы добивались на работу не на комфортабельных авто или скоростных поездах метро, а до сих пор передвигались по мегаполису на конных экипажах.

Истина, как обычно, где-то рядом. Но об этом – в нашем следующем номере.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Ольга Радучич**



УНІКАЛЬНИЙ ГРАДІЄНТ ВОДИ

САМЕ ТОМУ користувачі можуть насолоджуватись м'якою поверхнею линзи, яка майже не відчувається.^{1**}

Контактні линзи DAILIES TOTAL 1® мають ультрам'яку поверхню, майже як і епітеліальні клітини рогівки.^{2,4}

Перші та унікальні контактні линзи з градієнтним вмістом води

Поперечний розріз контактної линзи УНІКАЛЬНИЙ ГРАДІЄНТ ВОДИ Різний вміст води в ядрі та на поверхні¹	Збільшений градієнт води ДОВГОТРИВАЛА КОВЗКІСТЬ ПОВЕРХНІ Гідрофільна гелева поверхня досягає майже 100% вмісту води у зовнішньому шарі¹	Модуль пружності НИЗЬКИЙ МОДУЛЬ ПРУЖНОСТІ Модуль пружності ~0,01 МПа у зовнішньому шарі¹
--	---	--

Дозвольте вашим клієнтам відчувати різницю з DAILIES TOTAL 1®

ВТІЛЕННЯ НАУКОВИХ ІННОВАЦІЙ

Alcon A Novartis Division

*Dk/L = 156/3.020. **Зазначено на основі розподілу зони користувачів із «нездоровими» очима, які використовують контактні линзи. †Дослідження в штучних умовах контактних линз, які не використовувалися. Посилання: 1. У клінічному дослідженні на 90 пацієнтів: Don Alcon, 2011. 2. Argente TE, Nilon RM, Durr AC, Utrera JM, Pugh J, Savaris JWS, Inner City & Vis Soc. 2013;34 E-Abstract 502. 3. Argente TE. Hydrogel surface wettability and tear-film characterised with wettability. AVJO. 2013. 4. Durr AC, Utrera JM, Huo Y, et al. Lubricity of surface hydrogel layer. Technology Letters. 2013;49(2):371-378. 5. Thevet S, Qu Y, Karoon Y, et al. Structure-property relationship of delectron Alcon. Contact Lens and Allergy Eye. 2012;15 (Suppl 1):e4. 6. Thevet S, Bouvier E. Comparison of the surface morphology of daily disposable silicone hydrogel contact lenses via atomic force microscopy. Contact Lens and Allergy Eye. 2013;16(2):e30. Перед використанням ознайомтеся з інформацією щодо застосування. У разі виникнення будь-яких небезпечних явищ при застосуванні продукту компанії Alcon просимо повідомити про це в офіс компанії за тел. (044) 498-48-81. Сертифікат відповідності ІА Т. 101-15-2015 НАС 26-09-2016. Номер реєстраційного свідоцтва 14049/2016. Для розповсюдження в офіційно затверджених видавках, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Негормональна корекція проявів клімактеричного синдрому в жінок з ендометріозом

Клімактерій – це період життя жінки, який настає у віці від 40 до 65 років, співпадає з її найбільш активною соціальною та професійною діяльністю і характеризується загальними інволюційними порушеннями в організмі, на фоні яких відбуваються й вікові зміни репродуктивної системи. У цей час внаслідок зниження рівня статевих гормонів, особливо естрогенів, розвивається патологічний симптомокомплекс – клімактеричний синдром (КС), який відображає дезадаптацію різних органів та систем, що мають естрогенові рецептори.

У патогенезі КС головна роль належить розузгодженню діяльності гіпоталамічних структур головного мозку, які забезпечують координацію кардіоваскулярних, респіраторних і температурних реакцій з емоційно-поведінковими. Наявність вікового та соціального дефіциту вітамінів і мікроелементів посилює цей патофізіологічний механізм, пригнічуючи реакції неспецифічної резистентності організму, створюючи й обумовлюючи формування чинників ризику розвитку різноманітних захворювань у період згасання репродуктивної функції.

Частота КС, за даними різних авторів, варіює від 40 до 80% серед жінок у клімактерії. За перебігом розрізняють легку, середню та важку форми КС. Легший та менш тривалий перебіг КС трапляється, як правило, у практично здорових жінок, тоді як у хворих із хронічними соматичними захворюваннями і психосоматичними розладами перебіг КС відбувається атипово та має тенденцію до тривалого.

Особливо важкий перебіг КС відзначається при передчасній менопаузі у віці 38-43 років, що є характерним для жінок з ендометріозом, які в репродуктивному періоді застосовували хірургічні та консервативні методи лікування, націлені на гальмування функції яєчників.

Надзвичайно актуальною, з медичної та соціальної точок зору, є виражена астенізація (фізична і психічна) сучасної жінки в рамках КС. При цьому астенічний синдром можна розглядати як патологічно змінену реакцію адаптації нервової системи у відповідь на фізичні та психічні перевантаження, екзо- або ендогенні інтоксикації, судинні розлади, а також на вікові зміни процесів нейрогуморальної регуляції. Саме астенія та пов'язані з нею нейрометаболічні порушення значною мірою формують фундамент подальших функціональних змін у діяльності мозку, що, як наслідок, призводить до розвитку психоемоційних і вегетосудинних порушень. Це особливо актуально для жінок з ендометріозом, у яких ще в репродуктивному віці мають місце процеси дезадаптації різного ступеня вираженості. Менопаузальна гормональна терапія (МГТ), яка має у своєму арсеналі досить багато сучасних препаратів, є найефективнішою в терапії КС. Однак саме для пацієнток з ендометріозом МГТ не можна вважати терапією вибору, оскільки її застосування часто супроводжується рецидивами ендометріозу. Тому на сьогоднішній день пошук альтернативних шляхів терапії КС для жінок, у яких в анамнезі були клінічні прояви ендометріозу, є надзвичайно актуальним.

Численні дані про роль вітамінів як препаратів, що підвищують стресостійкість та адаптацію, сьогодні також поповнилися знаннями про їхній вплив на рівень гормонів в організмі жінки. Так, відомо, що вітаміни підвищують інтенсивність фізіологічних процесів, тобто є біокатализаторами, які реалізуються в реакціях окислення, необхідних для підтримання обміну речовин на певному рівні, забезпечуючи тим самим повноцінне функціонування нервової, серцево-судинної та ендокринної систем організму жінки. Ендокринні залози дуже чутливі до нестачі вітамінів. Між вітамінами і гормонами існує відомий взаємозв'язок. З одного боку, вітаміни беруть участь у синтезі гормонів і зміні чутливості рецепторів до них, а з іншого – дія вітамінів на організм змінюється при станах ендокринної недостатності (клімактерій, гіпертиреоз тощо). Зв'язування рецептора зі стероїдним гормоном і його активація перебувають під контролем процесів фосфорилювання. Фосфорилювання потрібне для формування гормонозв'язуючої форми рецептора. Більше того, існують дані, що в деяких випадках фосфорилювання рецептора може відтворювати дію гормона. Так, певні дослідження показали, що підвищення в клітині вмісту циклічного аденозімонофосфату (цАМФ) на фоні прийому вітамінів групи В стимулює фосфорилювання естрогенного рецептора і викликану ним активацію

транскрипції. Ці дані дозволяють вважати, що цАМФ може викликати фосфорилювання рецептора і відповідні зміни його біологічної активності. Таким чином, підвищення енергетичного забезпечення клітини (основна функція вітамінів групи В) може посилювати прояв естрогенних ефектів без збільшення їхнього синтезу. Враховуючи істотну роль фосфорилювання в регуляції функції рецептора, водорозчинні вітаміни, які впливають на внутрішньоклітинні рівні цАМФ, можна вважати важливими чинниками контролю активності рецепторного апарату і підвищення чутливості до стероїдних гормонів. Отже, вітаміни групи В активно перешкоджають розвитку стресу, напруги та енергетичного дисбалансу, які спостерігаються в пацієнток із КС.

Одним з основних компонентів, додаткове надходження якого в організм у період пременопаузи і менопаузи відіграє важливу роль, є вітамін А. Вітамін А в організмі людини може бути у формі спирту (ретинол), альдегіду (ретиноаль) і кислоти (ретиноева кислота). Також відомі ефіри цих сполук і їхні просторові ізомери. Ізомери ретиноевої кислоти (РК) мають гормоноподібну дію і впливають на експресію генів, тим самим регулюючи різні фізіологічні процеси. Транс-ретиноаль і 9-цис-ретиноаль транспортуються в ядро клітини і можуть впливати на транскрипцію генів. Через стимуляцію та інгібіцію транскрипції певних генів РК відіграє важливу роль у клітинному диференціюванні, спеціалізації клітин для виконання високоспецифічної фізіологічної ролі. Так, вважається, що ретиноїди впливають на транскрипцію чинників процесів ремоделювання шкіри і їх рецепторів. У зв'язку із цим вони широко використовуються як засоби для профілактики та лікування захворювань шкіри. Додатковий прийом ретиноїдів попереджує розвиток сухості слизових оболонок (у т. ч. слизової оболонки піхви), сприяє швидкій регенерації епітеліальних тканин, а також запобігає утворенню пігментних плям, особливо помітних у літньому віці.

Вітамін D також відіграє важливу роль у стероїдогенезі та здійснює велику частину своїх функцій за допомогою ядерного фактора транскрипції, відомого як рецептор вітаміну D (VDR). При вході в ядро клітини 1,25-дегідроксिवітамін D зв'язується з VDR, і відбувається взаємодія останнього з рецептором X РК(RXR). У присутності 1,25-дегідроксिवітаміну D комплекс VDR/RXR зв'язується з малими послідовностями дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), відомими як вітамін D-залежні елементи (VDREs), що ініціює каскад молекулярних взаємодій, які модулюють транскрипцію специфічних генів. VDR широко представлені в організмі і виявлені щонайменше в 35 органах і тканинах, включаючи мозок, серце, гладком'язові клітини та ендотелій судин, підшлункову і парашитовидну залози, шкіру. Також вітамін D утримує рівень кальцію в сироватці крові в межах вузького діапазону, що є життєво важливим для нормального функціонування нервової системи та підтримки щільності кісткової тканини, особливо в період пре- і постменопаузи. Тільки 10-15% харчового кальцію і близько 60% фосфору абсорбується без участі вітаміну D. 1,25-дегідроксивітамін, взаємодіючи із VDR-рецепторами, підвищує всмоктування кальцію і фосфору в кишечнику до 30-40 і 80% відповідно. За даними проспективного дослідження, що проводилося на основі вибірки пацієнтів із Фрамінгемського дослідження серця, найвищий рівень серцево-судинних подій спостерігався в пацієнтів із дефіцитом вітаміну D і артеріальною гіпертензією. Автори виявили, що збільшення ризику серцево-судинних подій відбувається при значеннях 25(ОН) D₃ значно нижче 75 нмоль/л, тобто в діапазоні недостатності або дефіциту. Відомо, що з віком розвивається зниження біодоступності вітаміну D, який потрапляє в організм за рахунок зменшення абсорбції жирів внаслідок різних захворювань шлунково-кишкового тракту,

хірургічних втручань, прийому лікарських засобів. Крім того, ожиріння, яке досить часто супроводжує менопаузу, призводить до секвестрації вітаміну D₃ у жировій тканині. Так, до 70-річного віку синтез вітаміну D₃ знижується приблизно на 75%.

На сьогодні відома роль ще одного важливого нутрієнта – токоферолу, або вітаміну Е. Токоферол є універсальним протектором усіх клітинних мембран незалежно від типу тканини. Це пов'язане з його високою антиоксидантною активністю. Сьогодні опубліковані дані доклінічних досліджень, які підтверджують церебропротективну дію вітаміну Е. Так, вивчені й підтверджені протективні ефекти вітаміну Е проти оксидативного ушкодження, спричиненого комплексом β-амілоїду та Cu (II). β-Амілоїд (Ab) вважається відповідальним за формування сенильних бляшок, які є критерієм хвороби Альцгеймера. Відомо, що Ab1-40 формує олігомерний комплекс, який зв'язує мідь. Результати певних досліджень показують, що зв'язування міді з Ab1-40 значно підвищує продукцію H₂O₂, що призводить до руйнування інтегративності плазматичної мембрани і подальшої загибелі нейрона. Групи тварин, що отримували вітамін Е, мали істотно менші ушкодження. Процес вільнорадикального окислення органічних речовин відбувається в усіх тканинах та органах людини. Він є надзвичайно важливим для побудови й оновлення структурних ліпідів клітинних мембран, для синтезу деяких гормонів тощо. Регулювання процесів вільнорадикального окислення та рівня перекисних сполук, що накопичуються при цьому в організмі, здійснюється ендогенною антиоксидантною системою (АС) – однією з ланок складної системи адаптації організму. Під впливом зниження рівня статевих гормонів і в процесі старіння вільнорадикальне окислення в організмі активізується, захисна АС перестає виконувати свою функцію регулятора вмісту вільних радикалів, як наслідок – виникає ланцюгова реакція з накопиченням в організмі надмірної кількості активних радикалів. У таких випадках радикали чинять ушкоджуючу дію на мембрани клітин, пришвидшуючи окислення їхніх ліпопротеїдів і призводячи до порушення цілісності мембранних структур клітин та зниження їхньої метаболічної активності. Такі процеси порушують роботу центральної нервової, імунної, репродуктивної систем, посилюють процеси зашлакованості в організмі, сприяють росту атеросклеротичних бляшок у коронарних і мозкових судинах і хронізації різноманітних запальних захворювань та в цілому прискорюють старіння організму. Токоферол є біоантиоксидантом, який видаляє з організму найтоксичніші вільнорадикальні продукти перекисного окислення. Його дію синергічно посилюють вітаміни А і С, β-каротин.

Крім того, в організмі наявна велика група сполук, які є проміжними продуктами в синтезі біоантиоксидантів: похідні нікотинової кислоти, селеніт натрію, глутамінова і ліпоева кислоти, рибофлавін, а також різні мікроелементи (Se, Cu, Zn, Mo, Mg). Наявність в організмі достатньої кількості цих мікронутрієнтів є своєрідним гарантом нейтралізації ушкоджуючої дії вільних радикалів. При цьому важливою особливістю фізіологічної АС являється розподіл її компонентів між гідрофільною та гідрофобною фазами клітинних структур. Жиророзчинні антиоксиданти (токоферол, β-каротин тощо) містяться в ліпідних структурах – мембранах, ліпопротеїнах. Водорозчинні (аскорбінова кислота, глутатіон, ерготионеїн, антиперекисні і протеолітичні ферменти) функціонують усередині клітини. Усі клітинні структури, а також позаклітинне середовище перебувають під контролем фізіологічної АС. Ендогенні фенольні антиоксиданти, представлені токоферолом, убіхіноном, поліфенолами і флавоноїдами, відіграють основну роль в антиоксидантній системі організму. Передусім це пов'язане з тим, що вони контролюють цілісність і функціональну активність найважливіших клітинних структур – мембран.

Загальновідомо, що на сьогодні актуальною проблемою для багатьох країн світу, у тому числі й для України, є недостатність мікроелементів у харчовому раціоні населення. Ми отримуємо велику кількість калорій, надмірно споживаючи жирну їжу тваринного походження та прості вуглеводи. Внаслідок цього розвивається дефіцит більшості вітамінів (у т. ч. вітамінів антиоксидантного ряду – С, Е, А і β-каротину),

мінеральних речовин (кальцію, заліза), мікроелементів (йоду, фтору, селену, цинку), рослинних і тваринних білків, поліненасичених жирних кислот; виражений дефіцит харчових волокон. Брак вітамінів групи Д виявляється у 24,4% обстежених, аскорбінової кислоти — у 13-50%, каротиноїдів — у 25-94% при відносно достатньому рівні вітамінів А і Е. Хоч як парадоксально, але практично не виявляється жінок, забезпечених усіма вітамінами. У переважній більшості обстежених (70-80%) спостерігається поєднаний дефіцит трьох і більше вітамінів, тобто полігіповітамінозні стани, незалежно від віку, пори року, місця проживання і професійної приналежності. Хронічна вітамінна, мікро- та макроелементарна недостатність у жінок, за даними ВООЗ, виявляється уже у віці 40 років, підвищуючи ризик патологічного перебігу клімактерія на перспективу. Існуюча дефіцитна структура харчування несприятливо впливає передусім на захисні системи організму, пригнічуючи реакції неспецифічної резистентності організму, створюючи й обумовлюючи формування чинників ризику будь-яких захворювань.

Таким чином, для профілактики та лікування процесів, пов'язаних зі старінням жінки, надзвичайно важливим є забезпечення достатньою кількістю вітамінів, мікроелементів та біофлавоноїдів, які здійснюють позитивний опосередкований вплив не тільки на стероїдогенез, але й на відновлення процесів ремоделювання в різних тканинах та забезпечення оптимального функціонування найважливіших сигнальних систем.

Метою нашого спостереження було оптимізувати комплекс заходів для жінок із КС легкого та середнього ступеня прояву та ендометріозом в анамнезі.

Матеріали і методи

Об'єктом спостереження були 72 жінки віком від 38,5 до 50,3 року (середній вік — $44,3 \pm 1,5$ року) із проявами КС легкого та середнього ступеня тяжкості, які в анамнезі були оперовані у зв'язку з ендометріозом. Як джерело основних вітамінів та мікроелементів, що відіграють важливу роль у стероїдогенезі статевих гормонів, жінки отримували вітамінно-мінеральний комплекс Менопейс Оріджинал у дозуванні 1 таблетка 1 р/добу протягом 6 місяців. Менопейс Оріджинал містить 22 компоненти, а саме: вітамін А 750 мкг, вітамін D₃ 5 мкг, вітамін Е 10 мг, вітамін В₁ 1,4 мг, вітамін В₂ 1,6 мг, вітамін В₆ 2 мг, вітамін В₁₂ 22 мкг, вітамін В₃ 20 мг, фолієва кислота 200 мкг, біотин 30 мкг, вітамін С 45 мг, пантотенова кислота 6 мг, ПАБК 30 мг, залізо 9 мг, цинк 15 мг, магній 100 мг, марганець 2 мг, йод 150 мкг, мідь 1 мг, хром 25 мкг, селен 50 мкг, бор 1 мг, екстракт соєвих ізофлавононів 50 мг. Виробник: Вітабіотикс Лтд. (Великобританія). Слід зазначити, що бор, який входить до складу комплексу, сприяє синтезу естрогенів та підвищує їхній рівень природним чином, тим самим підтримуючи позитивну дію естрогенів на судини, кісткову тканину, ліпідний і вуглеводний обмін, стан епітелію піхви і психовегетативні симптоми, асоційовані з естрогендефіцитом у клімактерії.

Оцінка стану пацієнток та тяжкості клімактеричних розладів проводилася за шкалою MRS (Modified Rankin Scale), яка включала визначення ступеня вираженості припливів, скарг із боку серцево-судинної системи, порушень сну, болю в суглобах і м'язах, депресивного настрою, фізичного і духовного виснаження, сексуальних проблем. Ми оцінювали динаміку тяжкості менопаузальних проявів за даними сумарного менопаузального індекса (МПІ), а також визначали частоту та динаміку вираженості окремих проявів КС до початку, через 3 і 6 місяців спостереження та через 3 місяці після спостереження.

Результати спостереження і їх обговорення

Проаналізувавши динаміку середніх величин показників МПІ в досліджуваному контингенті жінок, ми відзначили певну позитивну динаміку вже через 3 місяці прийому вітамінно-мінерального комплексу Менопейс Оріджинал і вірогідне зменшення проявів КС через 6 місяців спостереження. Слід зазначити, що через 3 місяці після припинення вживання Менопейс Оріджинал вираженість клінічних проявів КС суттєво не підвищилася. Так, на початку спостереження в жінок обстежуваної групи середній показник МПІ становив $26,3 \pm 6,7$ бала, через 3 місяці спостерігалася тенденція до його зменшення ($20,2 \pm 4,8$ бала), а через 6 місяців — вірогідне зниження середнього показника МПІ, який становив $12,3 \pm 3,1$ бала. Через 3 місяці після завершення спостереження МПІ практично залишився незмінним і становив $12,5 \pm 3,3$ бала (рис. 1).

Виходячи з даних, представлених у таблиці, основними скаргами в структурі клімактеричних проявів до вживання Менопейс Оріджинал були припливи (83,3%), неприємні відчуття в серці (48,6%), порушення сну (51,3%), а також фізична та психологічна виснаженість (48,6%). Підвищена внутрішня тривожність спостерігалася в 45,8% жінок, дратівливість —

у 66,6%. Рідше виявлялися депресії (29,1%), сухість піхви (29,1%), проблеми зі статевим життям (27,7%). Урогенітальні прояви, такі як нетримання сечі, часті позиви до сечовиділення та відчуття труднощів при сечовиділенні, зафіксовано в 33,3% жінок. Неприємні відчуття в суглобах та м'язах відзначали 22,2% жінок.

Через 3 місяці вживання вітамінно-мінерального комплексу Менопейс Оріджинал серед жінок досліджуваної групи достовірно зменшилася частота припливів (62,5%), неприємних відчуттів у серці (40,2%), порушення сну (36,1%), дратівливості (50%), фізичної та психологічної виснаженості (37,5%), внутрішньої тривожності (30,5%). Щодо проявів депресії, випадків нетримання сечі, змін статевої поведінки, сухості піхви та наявності неприємних відчуттів у суглобах та м'язах, то їхня частота знизилася незначно і виявлялася в 26,3, 30,5, 26,3, 26,3 та 19,4% жінок відповідно.

Через 6 місяців прийому Менопейс Оріджинал стан пацієнток досліджуваної групи значно поліпшився (за низкою показників навіть порівняно з відповідними показниками після трьох місяців спостереження). Так, припливи відзначали 33,3% обстежуваного контингенту, неприємні відчуття в серці — 19,4%, порушення сну — 20,8%, дратівливість — 31,9%, фізичну та психологічну виснаженість — 20,8% жінок. Достовірно зменшення показників порівняно

з аналогічними на початку дослідження спостерігалось у випадках наявності депресій (19,4%), внутрішньої тривожності (22,2%) та сухості у піхві (20,8%).

Щодо порушень статевої поведінки, урогенітальних розладів та наявності неприємних відчуттів у суглобах та м'язах, то ми також спостерігали зменшення цих показників у жінок досліджуваної групи, проте недостовірно, як порівняно з початком спостереження, так і відносно цих проявів через 3 місяці після прийому Менопейс Оріджиналу. Так, проблеми зі статевим життям відзначалися в 22,2% жінок, урогенітальні прояви — 27,7%, неприємні відчуття в суглобах та м'язах — 16,6%.

Через 3 місяці після вживання Менопейс Оріджиналу показники частоти клімактеричних розладів були практично стабільними. Водночас спостерігалось незначне підвищення випадків внутрішньої тривожності (25%), депресій (19,4%), проблем зі статевим життям (23,6%) та відчуття сухості у піхві (у 20,8%) (табл.).

Щодо динаміки вираженості окремих проявів КС, то ми також зафіксували вірогідне зниження вегетосудинних та психоемоційних проявів уже через 3 місяці спостереження, яке через 6 місяців стало ще виразнішим і залишилося практично незмінним протягом наступних

Продовження на стор. 52.

Менопейс
ОРИДЖИНАЛ

по 1 таблетці на добу

Потрійна формула для підтримки жіночого організму в період менопаузи

З ФІТОЕСТРОГЕНАМИ, ВІТАМІНАМИ ТА МІНЕРАЛАМИ

30 таблеток Vitabiotics
Menopace original
Менопейс ОРИДЖИНАЛ

Спеціально створено для прийому під час та після менопаузи, щоб підтримати баланс гормональної активності

Збалансована формула з 22 активними компонентами

1 таблетка на добу

ОДМЛЕН, 16.02.01 Менопейс Оріджинал. На графік рекламний. Не є лікарським засобом. Виробник: ДСТЕ 05.03.02-03/73567 від 04.12.2014, Є протипоказання. Дивіться листок-вкладиш та текст інструкції. Перед застосуванням рекомендується консультація лікаря.

THE QUEEN'S AWARDS FOR ENTERPRISE INNOVATION 2013
VITABIOTICS LONDON, ENGLAND

Негормональна корекція проявів клімактеричного синдрому в жінок з ендометріозом

Продовження. Початок на стор. 50.

3 місяців після завершення прийому Менопейс Оріджиналу. Так, вираженість припливів на початку становила $3,7 \pm 1,5$ бала, через 3 місяці вживання Менопейс Оріджиналу вона знизилася до $2,9 \pm 1,3$ бала, а через 6 місяців була лише $1,3 \pm 1,3$ бала. Через 3 місяці після завершення вживання Менопейс Оріджиналу цей показник суттєво не змінився і становив $1,5 \pm 1,4$ бала.

Оцінюючи вираженість неприємних відчуттів у серці серед жінок досліджуваної групи, ми виявили, що на початку спостереження середній показник таких проявів становив $3,5 \pm 1,4$ бала, через 3 місяці вживання Менопейс Оріджиналу – $2,7 \pm 1,6$ бала, а через 6 місяців – $1,6 \pm 1,4$ бала (рис. 2).

Рівень депресивності також суттєво змінювався протягом періоду спостереження. Так, якщо на початку він становив $3,4 \pm 1,3$ бала, то через 3 місяці вживання Менопейс Оріджиналу знизився до $2,9 \pm 1,4$ бала, а через 6 місяців дорівнював $1,5 \pm 0,8$ бала (рис. 3). При цьому важливо зазначити, що через 3 місяці після завершення вживання Менопейс Оріджиналу рівень депресивності становив $1,4 \pm 0,6$ бала.

Підвищена дратівливість на початку була досить високою й оцінювалась у $3,1 \pm 1,8$ бала. Уже через 3 місяці вживання Менопейс Оріджиналу ступінь її вираженості знизився до $2,7 \pm 1,3$ бала, через 6 місяців відповідав $1,5 \pm 0,8$ бала ($p < 0,05$). Через 3 місяці після відміни Менопейс Оріджиналу рівень дратівливості суттєво не підвищився і становив $1,7 \pm 0,9$ бала.

Щодо вираженості підвищеної тривожності, то на початку середній показник її дорівнював $3,3 \pm 1,5$ бала, через 3 місяці вживання вітамінно-мінерального комплексу Менопейс Оріджинал становив $2,2 \pm 1,3$ бала, через 6 місяців – $1,3 \pm 0,2$ бала ($p < 0,05$). Після завершення вживання Менопейс Оріджиналу вираженість цього показника протягом 3 місяців залишилася майже незмінною і становила $1,5 \pm 0,4$ бала ($p < 0,05$).

Рівень фізичної та психоемоційної виснаженості на початку становив $3,4 \pm 1,7$ бала. Після вживання впродовж

3 місяців Менопейс Оріджиналу цей показник знизився до $2,5 \pm 1,5$ бала ($p < 0,05$), а через 6 місяців становив $1,4 \pm 0,9$ бала ($p < 0,05$). Через 3 місяці після відміни вітамінно-мінерального комплексу в жінок відзначалося деяке збільшення проявів фізичної та психоемоційної виснаженості, що відображує її середній показник, який становив у цей період $1,6 \pm 0,7$ бала. Протягом періоду спостереження ми зафіксували активну динаміку щодо вираженості порушень сну в досліджуваному контингенті жінок. Так, на початку цей показник становив $3,2 \pm 1,3$ бала, через 3 місяці знизився до $2,8 \pm 1,6$ бала, а через 6 місяців – до $1,7 \pm 0,9$ бала ($p < 0,05$). Попри відміну прийому Менопейс Оріджиналу, рівень порушень залишався практично незмінним і становив $1,7 \pm 0,5$ бала ($p < 0,05$).

Аналізуючи динаміку вираженості з боку розладів сечостатевої та кістково-м'язової систем у жінок обстежуваної групи, ми також спостерігали зниження всіх показників на фоні прийому вітамінно-мінерального комплексу (рис. 4, 5).

Проте слід зазначити, що достовірне зниження показника на третьому місяці прийому Менопейс Оріджиналу ми спостерігали лише щодо проявів сухості піхви.

Так, рівень сухості піхви в обстежених жінок на початку становив $2,4 \pm 1,8$ бала, через 3 місяці вживання Менопейс Оріджиналу він знизився до $2,0 \pm 1,1$ бала ($p < 0,05$), а через 6 місяців дорівнював $1,8 \pm 0,4$ бала ($p < 0,05$). Через 3 місяці після завершення вживання Менопейс Оріджиналу рівень цього показника залишився практично незмінним і становив $1,8 \pm 0,6$ бала ($p < 0,05$).

Щодо розладів статевого життя та сечовипускання, то ми також спостерігали зниження їхніх проявів, але недостовірне. Після завершення вживання Менопейс Оріджиналу показник вираженості розладів статевого життя протягом 3 місяців залишався незмінним і практично відповідав аналогічному показникові після 6 місяців прийому Менопейс Оріджиналу ($1,8 \pm 0,3$ бала та $1,8 \pm 0,5$ бала відповідно; $p > 0,05$). Рівень вираженості розладів сечовипускання через 3 місяці після завершення прийому вітамінно-мінерального комплексу дещо підвищився

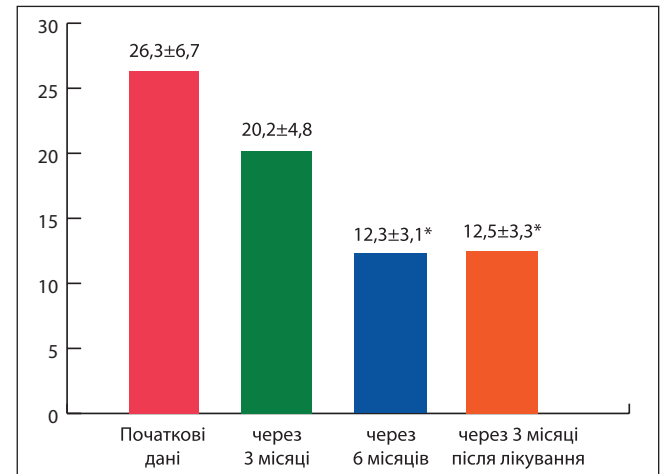


Рис. 1. Динаміка вираженості МПІ за шкалою MRS

Примітка: * різниця достовірна відносно показника «початкові дані» ($p < 0,05$).

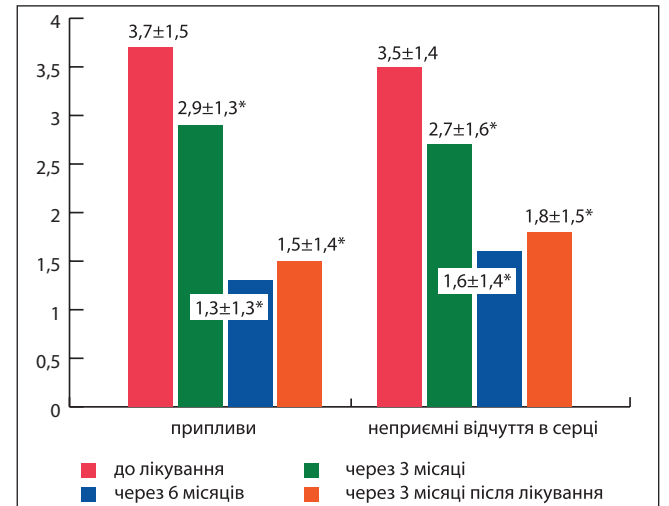


Рис. 2. Динаміка вираженості вегетосудинних проявів КС за шкалою MRS

Примітка: * різниця достовірна відносно показника «початкові дані» ($p < 0,05$).

в порівнянні з аналогічним після 6 місяців прийому Менопейс Оріджиналу ($2,1 \pm 0,9$ бала та $1,9 \pm 0,7$ бала відповідно; $p > 0,05$).

Щодо вираженості неприємних відчуттів у суглобах та м'язах у пацієнток досліджуваної групи, то ми також спостерігали певні позитивні зміни ($p > 0,05$). Так, якщо на початку цей показник становив $2,5 \pm 1,5$ бала, то через 3 місяці вживання Менопейс Оріджиналу він знизився до $2,0 \pm 1,1$ бала, а через 6 місяців дорівнював $1,6 \pm 0,4$ бала. Через 3 місяці після завершення терапії вітамінно-мінеральним комплексом рівень проявів цього показника дещо підвищився і становив $1,97 \pm 0,6$ бала.

Вважаємо надзвичайно важливим те, що протягом усього періоду спостереження ми не виявили жодного випадку проявів, які б свідчили про рецидив ендометріозу.

Висновки

Наше спостереження показало, що:

1. Застосування вітамінно-мінеральних комплексів можна вважати важливою складовою заходів, спрямованих на поліпшення стану здоров'я жінок із КС, які є патогенетично обґрунтованими.

2. Довготривале (6 місяців) використання комплексу Менопейс Оріджинал з метою корекції проявів КС сприяє зниженню їхньої частоти і зменшенню ступеню вираженості.

3. Використання мінерально-вітамінного комплексу Менопейс Оріджинал у корекції проявів КС у жінок з ендометріозом можна вважати перспективним.

Список літератури знаходиться в редакції.



Таблиця. Частота окремих проявів КС у жінок, абс. ч. (%) до початку вживання, через 3 та 6 міс вживання та через 3 міс після припинення вживання комплексу Менопейс Оріджинал за шкалою MRS				
Окремі прояви КС	Група жінок (n=72)			
	Початкові дані	Через 3 міс вживання комплексу Менопейс Оріджинал	Через 6 міс вживання комплексу Менопейс Оріджинал	Через 3 міс після вживання комплексу Менопейс Оріджинал
Припливи	60 (83,3)	45 (62,5) а	24 (33,3) а, б	24 (33,3) а, б
Неприємні відчуття в серці	35 (48,6)	24 (33,3) а	14 (19,4) а, б	14 (19,4) а, б
Порушення сну	37 (51,3)	26 (36,1) а	15 (20,8) а, б	15 (20,8) а, б
Депресії	21 (29,1)	19 (26,3)	14 (19,4) а	16 (22,2)
Дратівливість	48 (66,6)	36 (50,0) а	23 (31,9) а, б	23 (31,9) а, б
Внутрішня тривожність, іпохондричність	33 (45,8)	22 (30,5) а	16 (22,2) а	18 (25,0) а
Фізична та психологічна виснаженість, зниження працездатності	35 (48,6)	27 (37,5) а	15 (20,8) а, б	15 (20,8) а, б
Проблеми зі статевим життям	20 (27,7)	19 (26,3)	16 (22,2)	17 (23,6)
Урогенітальні прояви	24 (33,3)	22 (30,5)	20 (27,7)	20 (27,7)
Сухість у піхві	21 (29,1)	19 (26,3)	14 (19,4) а	15 (20,8) а
Неприємні відчуття в суглобах та м'язах	16 (22,2)	14 (19,4)	12 (16,6)	12 (16,6)

Примітки: а – різниця достовірна відносно показника «початкові дані» ($p < 0,05$); б – різниця достовірна відносно показника 3 міс вживання комплексу Менопейс Оріджинал ($p < 0,05$).

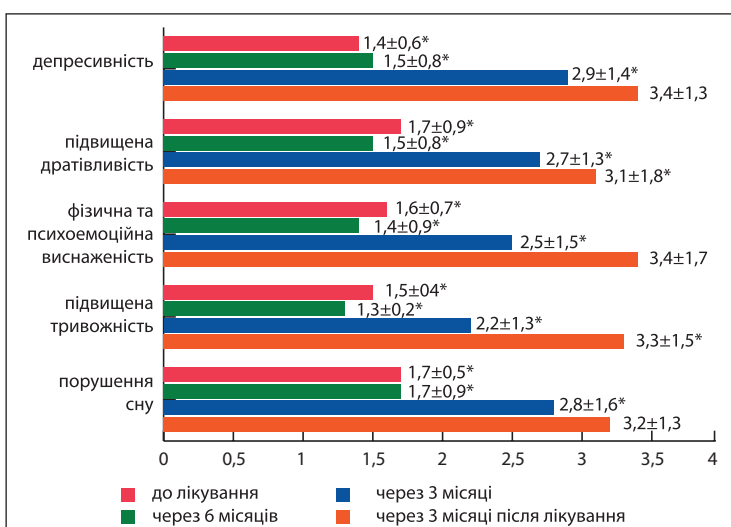


Рис. 3. Динаміка вираженості психоемоційних проявів КС за шкалою MRS

Примітка: * різниця достовірна відносно показника «початкові дані» ($p < 0,05$).

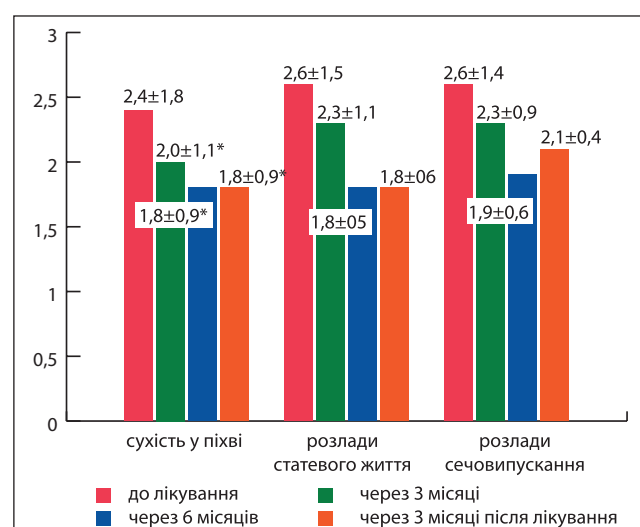


Рис. 4. Динаміка вираженості розладів сечостатевої системи за шкалою MRS

Примітка: * різниця достовірна відносно показника «початкові дані» ($p < 0,05$).

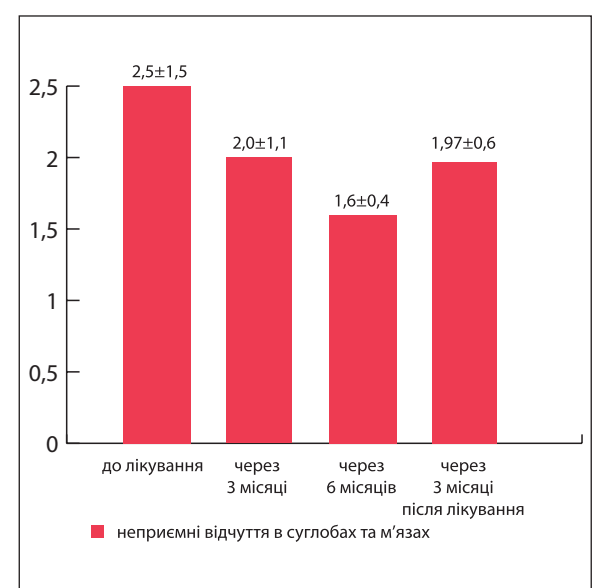


Рис. 5. Динаміка вираженості КС за шкалою MRS

Репродуктивне здоров'я нації: коли питань більше, ніж відповідей

19 жовтня в Комітеті Верховної Ради (ВР) з питань охорони здоров'я (далі – Комітет) відбулися слухання «Про виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 р. та заходи, що вживаються Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України з метою забезпечення охорони репродуктивного здоров'я населення». У заході, модератором якого виступив член Комітету Олексій Миколайович Кириченко, взяли участь народні депутати, представники МОЗ, міжнародних організацій і благодійних фондів, провідні вітчизняні фахівці у галузі акушерства, гінекології, репродуктології, дитячої гінекології, директори профільних департаментів обласних державних адміністрацій. Це дозволило підійти до розгляду проблеми не суто з медичної точки зору, а комплексно – з урахуванням культури поведінки; інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ); патологій дитячого віку, що здатні призвести до безпліддя; нестабільності родини; економічних негараздів і відсутності відчуття соціальної захищеності.



Голова Комітету Ольга Вадимівна Богомолець у своєму вітальному слові наполягла на необхідності продовження дії державної програми та впровадження комплексного, системного, поступового, державницького підходу до вирішення існуючих проблем.

«Здоров'я родини і дитини – це питання № 1 для країни. Немає більш продуктивних інвестицій, аніж у цю сферу; їх неможливо порівняти з такими в економіку, будівництво, агросектор. Аналіз показників народжуваності за останні роки свідчить про парадоксальну ситуацію: рівень народжуваності в родинах учасників АТО більш ніж удвічі перевищує середній по Україні. Відповідно, причинами демографічної кризи є не війна на Сході чи виключно медичні розлади, а стан депресії, втоми, зневіри в майбутнє. Вагому роль у подоланні негативних явищ повинні відігравати церква, культурні й освітні заклади», – підтримала колегу перший заступник голови Комітету Оксана Анатоліївна Корчинська. На важливість збереження репродуктивного здоров'я не лише жінок, а й чоловіків вказав член Комітету Олег Степанович Мусій.

«Потрібно вголос озвучувати ті проблеми, про які ми з вами говоримо в ординаторських, адже багато питань потребують експертної оцінки лікарського товариства», – запевнив присутніх заступник міністра охорони здоров'я Олександр Володимирович Лінчевський.

Заступник голови Комітету Ірина Володимирівна Сисоєнко зазначила, що актуальність питань,



внесених до програми засідання, безсумнівна, а досягнення позитивного результату – затвердження нової державної програми – є критично важливим: «МОЗ зобов'язане затвердити державну програму, і ми як народні депутати висуватимемо вимоги й контролюватимемо процес. Торік я декілька разів зверталася до прем'єр-міністра щодо збільшення видатків у бюджеті на фінансування будови 6 перинатальних центрів; наполягатиму, аби в Бюджеті-2017 відповідні кошти врешті-решт було передбачено і вже наступного року будова перинатальних закладів стала реальністю. Прошу представників регіонів озвучити актуальні на сьогодні суми, аби зробити звернення від імені Комітету. Окрім того, зараз ми активно працюємо й дискутуємо щодо нової редакції закону про допоміжні репродуктивні технології».

Безперечно, роль МОЗ у репродуктивному здоров'ї та плануванні сім'ї важлива, проте нині Україна рухається шляхом децентралізації, реформатування на надання медичної субвенції місцевим бюджетам, посилення ролі місцевих громад. Важливо забезпечити роботу з депутатами обласних, районних рад, орієнтуватися на роботу з регіонами. Хочу навести приклад із власного досвіду: з моєї ініціативи протягом цього тижня в Київській області здійснюється скринінг раку грудей: виїзні бригади, сформовані Київським обласним онкологічним диспансером, проводять обстеження жінок на підприємствах».

Член Комітету Костянтин Володимирович Яриніч нагадав про доцільність зняття мораторію, що унеможливає впровадження нових програм (постанова Кабінету Міністрів України (КМУ) № 65), та подання на затвердження КМУ проекту Концепції загальнодержавної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на 2017-2021 рр. до 1 грудня 2016 р.

Підсумки Державної цільової програми «Репродуктивне здоров'я нації» на 2006-2025 рр.

Державна цільова програма «Репродуктивне здоров'я нації» на 2006-2015 рр. (далі – Програма), що передбачала реалізацію 25 обласних програм, була затверджена Постановою КМУ від 27 грудня 2006 р. № 1849.

Підсумки її реалізації оприлюднила головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гінекологія», заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» (далі – ДУ «ІПАГ НАМН України»), член-кореспондент НАМН України Тетяна Феофанівна Татарчук.

За період дії Програми вдалося досягти зменшення рівня материнської смертності (проте не настільки вагомого, як планувалося); малюкової смертності (у 2006 р. – 9,8, а у 2015 р. – 7,9 на 100 тис. народжених живими); зниження частоти анемії (31,71 vs 25,06 на 100 вагітних у 2006 та 2015 р. відповідно); створена потужна нормативна база щодо аналізу причин материнської смертності – кожен такий випадок ретельно аналізується експертною комісією.

Окрім того, діють 10 регіональних перинатальних центрів, де народилося понад 30 тис. дітей. «Мережа перинатальних центрів – це система «гасіння пожеж»

у репродуктивному здоров'ї, – навела влучне порівняння Т.Ф. Татарчук. – Та для досягнення хорошого результату ми повинні займатися й протипожежною безпекою – приділяти увагу системі планування сім'ї».

На сьогодні остання об'єднує 25 обласних центрів планування сім'ї (кураторами закладів є фахівці з ДУ «ІПАГ НАМН України») та 107 відділень і кабінетів в амбулаторно-поліклінічних закладах. Створена нормативно-правова база, що забезпечує роботу центрів планування сім'ї. На базі ДУ «ІПАГ НАМН України» функціонує Державний центр планування сім'ї та репродуктивного здоров'я, співробітники якого провели колосальну роботу в напрямку інтеграції служби планування сім'ї і перинатальної допомоги; забезпечення чіткої послідовності дій; організації навчальних семінарів на обласному рівні; співпраці зі ЗМІ; консультування жінок з ВІЛ та іншими тяжкими захворюваннями; методичного супроводу Всеукраїнського тижня планування сім'ї.

Предметом гордості, безумовно, є створення реєстрів пацієнток з тяжкою екстрагенітальною патологією, при якій вагітність та пологи загрожують життю (смертність від екстрагенітальної патології становить 40%); таких жінок держава забезпечує безоплатними контрацептивами.

На жаль, стабільно високими (хоч і з деякою тенденцією до зниження) залишаються показники частоти абортів та пологів серед дівчат віком до 14 років та 15-17 років: абортів 0,05 та 1,83 на тис. відповідно; пологів – 0,14 та 9,84 на тис. За словами доповідача, соціальна складова цієї проблеми значно більша, ніж медична, що вказує на раціональність об'єднання зусиль Міністерства освіти і науки, молоді та спорту, соціальної політики, МОЗ, ЗМІ з метою формування статевої культури в молоді. Дані нещодавно проведеного опитування більш ніж 22 тис. підлітків вражають: середній вік початку статевого життя в Україні – 15 років, досвід статевого життя мають 42% представників вікової групи 15-17 років.

Попри задекларовані завдання, не вдалося досягти зниження рівня захворюваності на рак шийки матки (РШМ). Відзначається «помолодшання» даного виду онкопатології, що певною мірою асоціюється з раннім початком статевого життя (за останні 20 років частота РШМ серед дівчат 15-29 років зросла приблизно в 5 разів). У деяких областях впроваджено програми з вакцинації проти вірусу папіломи людини (який, до речі, здатний проникати крізь презерватив), здійснювалася вакцинація за власні кошти, просвітницька робота, що сприяло оптимізації даного показника у 2014-2015 рр.

У структурі злоякісних новоутворень у жінок рак грудної залози (РГЗ) посідає 1-е місце, рак тіла матки (РТМ) – 3-є, РШМ – 5-е (у віковій групі ≥45 років – позицію № 2). Оскільки кількість жінок репродуктивного віку (19-49 років) зменшилася із 43,6% у 2006 р. до 27,5% у 2016 р., а РГЗ та РТМ україн актуальні саме для контингенту 45+, це в першу чергу слід урахувати при створенні наступної державної програми.

Продовження на стор. 54.

Репродуктивне здоров'я нації: коли питань більше, ніж відповідей

Продовження. Початок на стор. 53.

Результати виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на 2006-2015 рр. у цифрах:

- ↓ числа абортів (на тисячу жінок фертильного віку) на **47,4%**;
- ↑ кількості жінок, що використовують гормональні контрацептиви, на **16,5%**;
- на **98-100%** від запланованого забезпечувалися потреби в контрацептивах жінок з екстрагенітальною патологією (загалом – на **7,6 млн грн**);
- значно ↑ частота застосування допоміжних репродуктивних технологій (лише у 2014 р. – **понад 17 тис.** циклів, завдяки чому з'явилося на світ приблизно **6 тис.** немовлят);
- закуплено маммографи (у 2008 р. – на **13,5 млн грн**);
- показник захворюваності на сифіліс ↓ на **77,9%** (при запланованому зниженні на 30%);
- станом на 1.01.2016 р. статус «Лікарня, доброзичлива до дитини» отримали **386** медичних установ;
- функціонують **386** «Клінік, дружніх до молоді», щороку їх відвідують **понад 200 тис.** підлітків;
- відкрито 11 регіональних перинатальних центрів (Кіровоградський, у м. Києві, Харківський, Донецький, Дніпропетровський, Житомирський, в АР Крим, Полтавський, Рівненський, Хмельницький, Луганський);
- загальна очікувана вартість забезпечення програми оцінювалася у **760 млн грн**, однак протягом усього періоду її реалізації спостерігалася тотальне бюджетне недофінансування; видатків вистачало на окремі статті (переважно проведення централізованих закупівель).

Серед перспектив на майбутнє Т.Ф. Татарчук виокремила розширення спектру завдань наступної державної програми, забезпечення діалогу на обласному рівні та адекватного фінансування – на місцевому, розширення повноважень лікарів первинної ланки у сфері репродуктивного здоров'я та планування сім'ї (РЗ/ПС), підвищення кваліфікації медичних працівників, продовження просвітницьких кампаній. У наступній програмі обов'язково слід передбачити забезпечення препаратами заліза жінок групи ризику, які відносяться до малозабезпечених верств населення.

Болючим є питання завершення будівництва 6 перинатальних центрів (у м.м. Львів, Чернівці, Тернопіль, Черкаси, Івано-Франківськ та Волинського). Члени профільного Комітету ВР поголосували за рішенням перерозподілити залишок коштів зі зведення корпусу НДСЛ «Охматдит» (138 млн грн) на добудову перинатальних центрів і довели цю пропозицію до КМУ.

Допомога неурядових організацій: фокус на USAID

Відчутну підтримку у сфері РЗ/ПС в Україні майже 2 десятиліття надавало Агентство США з міжнародного розвитку (USAID). Заступник керівника Офісу програм з охорони здоров'я USAID Стейсі Воллік підкреслила, що організація тісно співпрацювала з МОЗ, Комітетом ВР з питань охорони здоров'я із 1995 р. Завдяки об'єднанню зусиль вдалося побудувати національну систему РЗ/ПС, впровадити численні тренінгові програми для лікарів, розробити клінічні протоколи та рекомендації, створити Державний центр планування сім'ї та репродуктивного здоров'я.

Протягом останніх 5-7 років експерти активно налагоджували партнерство з фахівцями в регіонах щодо впровадження сучасних методів контрацепції, підвищення обізнаності населення з питань попередження небажаної вагітності та надання профілактичних послуг на первинному рівні. Це сприяло покращенню якості послуг з питань планування сім'ї, зменшенню кількості абортів в Україні у 2005-2013 рр.

Наприкінці 2016 р. USAID припинить фінансову підтримку сектора РЗ/ПС в Україні. Водночас співпраця в рамках проекту «Репродуктивне здоров'я в Україні», запровадженого БФ «Здоров'я жінки і планування сім'ї», триватиме до березня 2017 р. і визначає як ключову дуже амбіційну мету – розробити нову державну програму «Репродуктивне здоров'я нації» на 2017-2021 рр.

Після завершення попередньої державної програми зберігають актуальність недостатнє інтегрування РЗ/ПС у первинну ланку, обмежений доступ до якісних послуг щодо репродукції та лікування ІПСШ вразливих груп населення. «Перед профільними фахівцями досі постає чимало викликів. Значно зростає поширеність ІПСШ, РШМ та РГЗ, що перевищує аналогічні параметри в сусідніх країнах. Також багато жінок у попередженні небажаної вагітності звикли покладатися

на аборти, а не на контрацепцію. Незважаючи на тенденцію до скорочення кількості абортів, остання в 1,5 раза перевищує відповідний показник у країнах Європейського союзу. Через катастрофічне зниження купівельної спроможності жінки дедалі рідше обирають контрацептиви, що може звести нанівець результати діяльності USAID за останнє десятиліття. Я закликаю представників політичної еліти (урядовців, парламентарів), представників громадськості та бізнес-спільноти продовжувати інвестувати в сектор РЗ/ПС, а також допомогти українським жінкам зрозуміти, що контрацепція – краще, ніж аборт. Як один з можливих шляхів виходу із кризи може розглядатися зниження вартості протизаплідних засобів, що потребує роботи з фармацевтичними компаніями», – підсумувала Стейсі Воллік.

«Надважливою була допомога USAID щодо створення і виконання державної програми на 2006-2015 рр., підготовки щорічних звітів, розробці технічних характеристик контрацептивів, які закуповувалися через державні структури. Оскільки обсяг бюджетного фінансування програми не дозволяв забезпечити контрацептивами всі вразливі групи, USAID придбав протизаплідні засоби (таблетки, маткові спіралі, презервативи) на 7 млн 600 тис. доларів і передав їх Україні. Ці засоби було розповсюджено в 13 областях у 2009-2010 рр.», – поінформувала аудиторію старший менеджер проектів Відділу програм з охорони здоров'я USAID Тетяна Василівна Растрігіна.

Загалом інвестиції USAID протягом останніх 20 років можна розподілити на 4 групи:

1. У людський капітал (навчання 6500 медичних працівників, що нині надають послуги у сфері РЗ/ПС у більш ніж 5 тис. закладах, включаючи первинну ланку; реалізація інформаційних кампаній у рамках проекту «Плануй своє майбутнє» та ін.).
2. У розбудову інфраструктури (створено національний тренінговий центр на базі ДУ «ІПАГ НАМН України», надано підтримку Українському тренінговому центру сімейної медицини при НМУ ім. О.О. Богомольця і т. ін.).
3. У нормативно-правову базу (розроблено низку клінічних протоколів, документів, навчальні програми для студентів та інтернів).
4. У розбудову неурядових організацій, сконцентрованих на профілактичній роботі, інформуванні населення, адвокації.

Нація на межі виживання

Згідно з даними ООН, до 2050 р. населення України скоротиться на 10 млн осіб. «За будь-яких умов кількість українців зменшуватиметься, оскільки потенціал демографічного зростання вичерпано. Наша держава вже пережила той сприятливий етап, коли в репродуктивний вік вступила значна кількість жінок, народжених у другій половині 1980-х років; нині цю категорію становлять дівчата, що з'явилися на світ у 1990-х роках – у період стрімкого скорочення народжуваності. Не варто очікувати, що протягом найближчих 15 років кількість потенційних матерів чи коефіцієнт народжуваності зростуть. З урахуванням неминучості депопуляції вкрай важливим є збереження можливості народження здорової дитини кожною жінкою», – наголосила директор Інституту демографії та соціальних досліджень ім. М.В. Птухи НАН України (м. Київ), академік НАН України Елла Марленівна Лібанова.

Типовим для України є збільшення середнього віку матері, у т. ч. при народженні першої дитини (на сьогодні – 27,6 року), вказана тенденція характерна як для населення сільської місцевості, так і для міської популяції. Як відомо, постаріння материнства асоціюється з погіршенням стану здоров'я, зростанням ризику безпліддя, ускладнень під час пологів.

На думку доповідача, позитивні результати державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на 2005-2016 рр. очевидні (зниження кількості ускладнених пологів і т. ін.), тому роботу у вказаному напрямі варто продовжувати з урахуванням необхідності співпраці МОЗ із представниками сфер інформації, економіки, соціальної політики, освіти й науки; підготовки фахівців-психологів для здійснення виховної роботи серед молоді.

Європейський вектор вітчизняної медицини

У вересні в Копенгагені (Данія) відбулася 66-та сесія Європейського регіонального комітету ВООЗ, під час якої було представлено План дій з охорони сексуального та репродуктивного здоров'я (у її створенні брали участь й українські експерти). Про ключові тези європейської стратегії та можливості її адаптації у вітчизняну практику розповіла голова правління БФ «Здоров'я жінки і планування сім'ї» Галина Павлівна Майстрок.

Ціль 1. Кожна людина має право на прийняття рішень щодо сексуального та репродуктивного здоров'я з дотриманням та захистом прав людини

Заходи:

- 1.1. забезпечити дотримання та захист прав людини щодо сексуального та репродуктивного здоров'я;
- 1.2. запровадити та посилити програми комплексного статевого виховання підлітків;
- 1.3. забезпечити інформацію та послугами населення з метою прийняття інформованих рішень щодо сексуального та репродуктивного здоров'я;
- 1.4. попередити сексуальне насильство та експлуатацію, а також надати підтримку жертвам сексуального насильства.

Ціль 2. Забезпечити найвищі стандарти сексуального, репродуктивного здоров'я та благополуччя

Заходи:

- 2.1. відповідь на потреби різних груп населення;
- 2.2. зниження незадоволення потреб у сучасних засобах контрацепції;
- 2.3. усунення випадків материнської та дитячої захворюваності та смертності, що можуть бути попереджені;
- 2.4. зменшення рівня захворюваності на ІПСШ;
- 2.5. профілактика, діагностика та лікування безпліддя;
- 2.6. запровадження та посилення програм із превенції, раннього виявлення та лікування онкопатологій репродуктивної системи.

Ціль 3. Гарантувати універсальний та рівний доступ до послуг у сфері сексуального та репродуктивного здоров'я

Заходи:

- 3.1. розширити перелік послуг та охоплення ними підлітків;
- 3.2. забезпечити та посилити доступність послуг для осіб з особливими потребами;
- 3.3. інтегрувати питання сексуального та репродуктивного здоров'я в національні стратегії та програми;
- 3.4. розробити та забезпечити міжсекторальний підхід для ефективного впровадження проектів.

«Необхідно здійснювати сексуальне виховання підлітків у школах на постійній основі, аби уникнути ризику типової ситуації, коли посаду міністра обіймає нова людина і каже: «Це не потрібно». Величезна проблема № 2 – сексуальне насильство. Наразі Україна перебуває у стані війни, а не АТО, і кількість жертв сексуального насильства невинно зростає. Слід приділяти увагу скринінгу РГЗ, розвивати «Клініки, дружні до молоді», забезпечувати сексуальну реабілітацію учасників АТО. Роль МОЗ у цьому надзвичайно висока, тому що жодна недержавна організація, жоден депутат не пройде складний і тривалий бюрократичний шлях фінансової аргументації і затвердження рішень для прийняття державної програми», – окреслила пріоритети Г.П. Майстрок.

Кадри вирішують усе

Із 13 пріоритетів, задекларованих у попередній програмі, 3 стосувалися медичної освіти: підвищення рівня професійної підготовки фахівців, включення до навчальних програм до- та післядипломної підготовки розділів з питань РЗ/ПС, створення профільних навчальних програм для сімейних лікарів.

Чи вдалося досягти мети? Відповідь на це питання у своїй доповіді «Підготовка медичних кадрів: проблеми та перспективи» надала проректор з лікувальної роботи Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ) Ніна Григорівна Гойда.

У рамках реалізації державної програми було створено Інститут репродуктології (структурна одиниця НМАПО ім. П.Л. Шупика), що об'єднав 4 кафедри – акушерства та гінекології, перинатології, репродуктології, медичної генетики. З вересня 2015 р. впроваджено оновлені програми з РЗ/ПС для студентів медичних університетів, інтернів за фахом «Акушер-гінеколог» та «Сімейний лікар».

«Раніше на етапі додипломної підготовки не виділялося жодної (!) години, присвяченої вивченню аспектів РЗ/ПС, розгляд теми обмежувався 2-годинним заняттям на тему безпліддя. Нині кількість годин із РЗ/ПС значно зросла як на додипломному етапі (до 20 протягом IV-VI курсів), так і в межах 3-річної інтернатури. Поліпшилося методичне забезпечення, видано низку

навчальних посібників, проведено більше 1000 тренінгів за участю понад 20 тис. фахівців. Методики цих тренінгів ми згодом трансформували у програми для циклів тематичного удосконалення. Створено симуляційні класи, є можливість дистанційного навчання, впроваджено телемедичну платформу iPath», — узагальнила досягнення Н.Г. Гойда.

Досвід регіонів у реалізації програми

Ірина Володимирівна Микичак (м. Львів) повідомила, що фінанси, вкладені Львівською областю в реалізацію державної програми (86 млн грн, отримані з різних джерел, включаючи спонсорів і т. п.), забезпечили відчутний результат: створено потужну мережу реанімаційних неонатологічних відділень, систему закладів, що спеціалізуються на питаннях РЗ/ПС, анестезіологічну службу, мережу «Клінік, дружніх до молоді»; пологові стаціонари стали відкриті й запровадили сучасні технології; вдалося знизити рівні материнської, малюкової й перинатальної смертності. «Крик душі Львівщини — відсутність діючого перинатального центру, що зумовлює критичне перевантаження міських стаціонарів і надзвичайно високу соціальну напругу. Велике прохання — передбачити в проекті бюджету-2017 видатки на завершення реконструкції недобудованих перинатальних центрів. Впевнена, що за таку роботу колись подякують ще ненароджені діти», — звернулася до урядовців І.В. Микичак.

Людмила Петрівна Іванова (м. Полтава) зазначила, що фахівці з Полтавщини брали участь у створенні державної програми, тому обласна програма у значній мірі віддзеркалює її ключові заходи. На реалізацію державної програми було витрачено майже 33,5 млн грн, потужну фінансову підтримку надали міжнародні організації.

«Що вже виконано? Впроваджено сучасні перинатальні технології, реорганізовано акушерські відділення в усіх містах та районах області, закуплено нове обладнання, обладнано палати спільного перебування матері та дитини, відкрито обласний перинатальний центр, що спеціалізується на вагітних з екстрагенітальною патологією. Зріс показник партнерських пологів, зменшилися частота кровотеч і рівень материнської смертності. З урахуванням внутрішнього/зовнішнього аудиту й інвентаризації пологових стаціонарів області й районів, економічних розрахунків було скорочено 5 малопотужних акушерських стаціонарів. Нині на базі перинатального центру функціонує тренінговий центр, також в області працюють «Клініки, дружні до молоді» та «Школи відповідального батьківства». Нашим новаторством у сфері забезпечення контрацептивами була співпраця з проектом «Разом до здоров'я», який покрити 69% потреб та створив чіткий логістичний алгоритм розподілу ліків. Порівняно із 2007 р. в області удвічі знизився рівень абортів. У сегменті РЗ/ПС підготовлено 12 обласних тренерів та 546 медичних працівників. Працюють 16 кабінетів патології шийки матки, існує регіональний протокол, що розмежовує повноваження в діагностиці РШМ лікарів первинної та вторинної ланки. На жаль, у Полтавській області не вдалося створити перинатальні центри вторинного рівня (хоча необхідну медико-технологічну документацію вже підготовлено). Також принципово важливі моменти, які варто врахувати при розробці нової програми, — закупівля на державному рівні препаратів для екстреної зупинки кровотеч, сурфактантів, профілактика РШМ у дівчаток», — підсумувала доповідач.

Катерина Володимирівна Каїра (м. Дніпро) акцентувала увагу на специфіці медичних установ Дніпровської області: оскільки вона є прифронтовою, фахівці надають допомогу в т. ч. мешканцям зони АТО. Зокрема, протягом останніх 2 років здійснено родорозрішення майже тисячі вагітних. На жаль, нинішній обсяг фінансування програми із РЗ/ПС навряд чи можна вважати достатнім: він дозволяє забезпечити потребу в лікарських засобах для зупинки кровотеч лише на 30%, сурфактантах — на 25%, контрацептивах — на 10%, вакцинах проти РШМ — на 5%. Оптимізація перинатальної служби та навчання персоналу сприяли покращенню показників РЗ. Однак фахівці б'ють на сполох: якщо програма «Репродуктивне здоров'я нації» не отримає підтримки на державному рівні, попередні позитивні надбання буде нівельовано, а ситуація швидко трансформується в катастрофічну. «За приблизними підрахунками експертів,

дефіцит сурфактантів призведе до зростання малюкової смертності на третину, відсутність антирезу-сних імуноглобулінів для профілактики резус-конфлікту збільшить летальність серед дітей на 10%, через недостатність засобів для гемостазу кількість смертей серед жінок підвищиться на 15%», — констатувала К.В. Каїра.

Як відзначила **Ольга Валентинівна Грищенко (м. Харків)**, в області діють 3 перинатальні центри — регіональний, обласний і міський. За останні 2 десятиліття в регіоні удвічі знизився рівень абортів, а частота використання сучасних протизаплідних засобів, навпаки, зросла. Накопичено фундаментальну нормативно-правову базу щодо ПС, плідною виявилася навчальна робота з підготовки тренерів у партнерстві з USAID (загалом 38), міждисциплінарні тренінги.

«Фішка» Харківського регіону, що вирізняє його з-поміж інших, — функціонування на базі обласного перинатального центру реєстру жінок з тяжкою соматичною патологією, яким вагітність протипоказана. Таких на сьогодні — майже 9 тис. Ведеться моніторинг дівчаток-підлітків, які вступають у репродуктивний вік і мають екстрагенітальні/гінекологічні порушення. Безкоштовними контрацептивами забезпечені 79% жінок групи ризику та малозабезпечених категорій. Якщо програма не буде пролонгована, ми можемо втратити все, що так тяжко здобували. На мою думку, без адекватного державного фінансування ніякі спонсорські кошти не допоможуть вирішити існуючі в галузі проблеми», — резюмувала О.В. Грищенко.

Значно гіршою є ситуація в Кіровоградській області. «Мені боляче озвучувати цифри щодо рівнів захворюваності на РШМ, РГЗ, РТМ. Прикро, однак стабілізації цих показників досягти не вдалося. Окрім того, фінансування, виділене на реалізацію державної програми, — а нашій області було надано тільки 80% із запланованих 1,5 млн грн — абсолютно не відповідало реальним вимогам, — прокоментувала **Валентина Ігорівна Чирва (м. Кропивницький)**. — Серед позитивних надбань — зменшення показників материнської та малюкової смертності, часткова ліквідація кадрового дефіциту. Підготовлено понад 500 фахівців із питань РЗ/ПС, у т. ч. первинної ланки. Ми не повинні зупинятися на півдорозі. Неприпустимо, аби в нинішній складній ситуації в Україні програма завершила свою дію. Наприклад, нашій області вона потрібна і сьогодні, і завтра».

Аборти: бути чи не бути?

Найсудовіше у світі законодавство щодо абортів — повна заборона — у Ватикані й на Мальті. В Ірландії переривання вагітності можливе лише у випадках загрози життю жінки. У Великобританії, Люксембургу, Іспанії, Польщі та Фінляндії аборти дозволено в разі згвалтування, за наявності медичних протипоказань для матері й плода та/або на підставі соціально-економічних аргументів (зокрема, складної фінансової ситуації в родині). У жовтні хвиля протесту проти можливої повної заборони та криміналізації абортів охопила Польщу. «Мое тіло — моє діло», «Солідарність — наша зброя», «Уряд — не вагітність, можна усунути» — з такими гаслами під час масової акції протесту «Чорний понеділок» на вулиці міст та сіл вийшли тисячі жінок. Чорний одяг обрали як символ жалоби за позбавленням їх права вибору.

Так чи інакше провокативного питання абортів — а Україна є одним із європейських «лідерів» за цим показником — у своєму виступі торкнувся кожен з учасників засідання. Цілком логічно, що погляди варіювали до діаметрально протилежних.

О.А. Корчинська: «Я належу до кола народних депутатів, які виступають за цивілізовану форму заборони абортів. Знаючи непросте ставлення до цієї проблеми в нашому суспільстві, хочу заспокоїти лікарів, що поки що вказана група депутатів у парламенті налічує лише кілька десятків осіб. Але такі наміри існують».

О.В. Богомолець: «Особисто я категорично проти заборони абортів. Я дуже добре пам'ятаю час, коли моя мама, патологоанатом, професор, робила розтини жінок, які померли внаслідок кровотеч під час підпільних абортів. Безперечно, народжуваність потрібно стимулювати, життя потрібно зберігати. Я також із філософської точки зору вважаю, що вбивати ненароджених дітей — неправильно, але підходи до цього повинні бути цивілізованими. В Україні є люди, які виступають за заборону абортів, і їхні представники присутні в парламенті;



це нормальне явище. Так само в парламенті присутні лікарі, які захищають інтереси пацієнтів і медичної спільноти. Наше завдання — знаходити баланс».

Е.М. Лібанова: «Висока частота абортів в Україні заслуговує виключно негативної оцінки. Та я абсолютно переконана, що заборонаю ми нічого не досягнемо. Навіть у Польщі, де в силу релігійних переконань рівень абортів є мінімальним серед європейських країн, гіпотетична можливість впровадження законодавчих обмежень викликала надзвичайний резонанс у суспільстві, призвела до мітингів і демонстрацій. На мій погляд, слід сконцентрувати зусилля на вихованні молоді в питаннях планування сім'ї, пропаганді, забезпеченні доступності сучасних методів контрацепції, проводити роз'яснювальні бесіди у школах. Більшість країн Північної півкулі (за винятком Ірландії тощо) не мають жодних законодавчих обмежень щодо абортів; заборона існує в деяких державах Африки, Південної Америки, Карибського басейну. І це зовсім не ті країни, які можуть бути взірцем».

Л.П. Іванова: «Моя особиста думка така: на сьогоднішній день в Україні, де суспільство має відносно низький рівень соціального забезпечення, аборт має право на існування. Проте обов'язково слід забезпечити доступність і безпечність втручання».

Пріоритети нової державної програми

Начальник управління медичної допомоги матерям і дітям медичного департаменту МОЗ Наталія Миколаївна Боднарук презентувала Концепцію Державної соціальної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період 2017–2021 рр. Проект концепції було розроблено за підтримки USAID та БФ «Здоров'я жінки і планування сім'ї». В його основі лежать аналіз підсумків попередньої програми, План сталого розвитку ООН на 2016–2030 рр. та Європейський план дій ВООЗ з посилення охорони сексуального, репродуктивного здоров'я та прав на 2017–2021 рр.

Серед її пріоритетів — інформування населення, пропаганда здорового способу життя та відповідального батьківства, розробка програм статевого виховання дітей/підлітків і вразливих груп (особи з інвалідністю, ВІЛ-інфіковані і т. п.), удосконалення нормативно-правової бази та її гармонізація з європейськими документами, забезпечення доступу до контрацепції та безпечного переривання вагітності, діяльність «Клінік, дружніх до молоді», популяційні скринінгові програми щодо онкопатології, забезпечення безперервності та послідовності надання медичної допомоги у сфері РЗ/ПС, покращення матеріально-технічного та кадрового забезпечення лікувальних установ, підготовка лікарів та середнього медичного персоналу, посилення доступу до послуг із РЗ чоловіків (особливо хлопців-підлітків), розробка механізмів управління, моніторингу й оцінки результатів програми.

Співголова МДО «Рівні можливості» Альона Валеріївна Бабак запросила фахівців до співробітництва та закликала використовувати МДО «Рівні можливості» як майданчик для комунікацій через систему брифінгів, круглих столів, виїздів у регіони: «Ми готові бути вашим рупором у питанні просування нової державної програми».

Медичні фахівці, політики, представники міжнародних фондів продемонстрували надзвичайну єдність і консолідованість у позиції щодо необхідності якнайшвидшого затвердження Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на 2017–2021 рр. Адже якщо ми хочемо, щоб в української нації було майбутнє, його варто планувати вже сьогодні.

Підготувала **Ольга Радучич**





Bionorica®

Клімактеричні розлади?

Клімадинон® Уно



- ✓ усуває приливи і пітливість¹
- ✓ поліпшує психоемоційний стан²
- ✓ не містить гормонів³

Розкриваючи силу рослин

Показання для застосування. Нейровегетативні розлади у період менопаузи (приливи, підвищена пітливість, порушення сну, підвищена дратівливість, перепади настрою, апатія тощо). Спосіб застосування та дози. Препарат приймають по 1 таблетці 2 рази на день (вранці та ввечері). Протипоказання. Індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Естрогензалежні пухлини. Захворювання печінки наявні або в анамнезі. Побічні ефекти. При застосуванні препаратів, які містять цимицифугу, рідко спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (диспепсичні прояви, діарея, нудота, блювання), алергічні реакції шкіри (шкірні висипи, свербіж, кропив'янка), набряк обличчя та периферичні набряки, збільшення маси тіла, дуже рідко виникали порушення функції печінки (гепатит, жовтяниця), у поодиноких випадках повідомлялося про відчуття напруження у грудях і менструальноподібні кровотечі.

1. Raus et al. Перші докази ендометріальною безпеки спеціального екстракту (*Cimicifuga racemosa*) CR BNO 1055, Menopause 2006, 13; 1-14.
2. Prof. Dr. W. Wuttke et al. 2002.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Клімадинон®.

Клімадинон® краплі оральні. Р.п. UA/5021/02/01 від 15.09.16. Клімадинон® таблетки, вкриті оболонкою. Р.п. № UA/5021/01/01 від 03.10.16. Клімадинон® Уно таблетки, вкриті оболонкою. Р.п. № UA/2541/01/01 від 03.03.15.

Виробник: Біонорика (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

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

Климактерический синдром в практике семейного врача

Уникальность женской репродуктивной системы заключается в том, что она начинает функционировать через 7-8 лет после рождения и инволюционирует задолго до ухода женщины из жизни. Климактерический период – это физиологический процесс, который нередко приобретает патологический характер (климактерический синдром – КС). Этот своеобразный симптомокомплекс в той или иной степени развивается у 40-80% женщин в период угасания функции репродуктивной системы. Климактерический синдром представляет собой своего рода нейроэндокринно-вегетативный криз, возникающий в результате дефицита и/или значительных колебаний уровня эстрогенов. Кроме того, возрастание частоты артериальной гипертензии (АГ), ожирения, климактерического невроза и других негативных проявлений может быть результатом последовательного развития инволюционных изменений в центрах гипоталамуса. Климактерический и постменопаузальный периоды могут длиться долго. Около 10% всей женской популяции на сегодняшний день составляют женщины постменопаузального возраста, что делает коррекцию симптомов КС важной задачей медицинского сообщества.



Сегодня женщины с КС раньше и чаще начинают обращаться не к гинекологу, а к своему семейному врачу. Это, безусловно, благоприятный для женщины факт, поскольку в этом случае климактерические расстройства

могут быть выявлены и скорректированы еще на своем начальном этапе. К сожалению, семейные врачи зачастую не могут правильно отреагировать на жалобы пациентки, не знают, какую тактику ведения пациенток с КС применить и стоит ли этот синдром лечить или полностью положиться на гинеколога. Эти и другие не менее актуальные вопросы, касающиеся особенностей терапии КС, стали темой беседы с акушером-гинекологом, старшим научным сотрудником отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», кандидатом медицинских наук Ольгой Алексеевной Ефименко.

? Ольга Алексеевна, с какими проявлениями КС сегодня чаще всего обращается к врачу женщина?

— Ведущим и манифестным симптомом КС, безусловно, являются приливы жара, возникающие преимущественно в ночное время. Приливы относятся к группе вегетососудистых проявлений КС, наряду с колебаниями артериального давления (АД), учащенным сердцебиением, одышкой, головокружениями, головной болью, гипергидрозом. На психоэмоциональном уровне КС проявляется плаксивостью, раздражительностью, бессонницей, чувством страха, тревоги, снижением либидо, ангедонией. Часто у женщин развиваются не характерные для нее раньше неврастенические реакции: вспыльчивость, скандальность, непереносимость звуковых и обонятельных раздражителей. Это разделение в достаточной степени условно, так как у 75% женщин наблюдается сочетание климактерических расстройств. По времени появления эти расстройства дифференцируются на ранние (развиваются в перименопаузе), среднеранние (проявляются через 2-3 года после последней менструации) и поздние (постменопаузальные) нарушения. В постменопаузальном периоде на передний план выходят объективные симптомы КС, проявляющиеся в виде сухости слизистых оболочек, сенильных кольпитов, уретроциститов, краурозов, а также метаболическими изменениями (остеопороз, «сухие» конъюнктивиты, тригониты, цисталгии и др.). Важно отметить, что указанная симптоматика преимущественно обусловлена снижением уровня эстрогенов, однако далеко не всегда является патогномоничной, что затрудняет постановку диагноза врачами-интернистами, вводя их в заблуждение, особенно

в случаях преждевременного наступления менопаузы или атипичного течения КС.

? Известно, что климакс «помолодел». Какие признаки помогут семейному врачу понять, что пришедшая к нему на прием еще молодая (<40-45 лет) женщина имеет первые признаки именно КС, а не, к примеру, нейроциркуляторной дистонии, тревожно-депрессивного расстройства или гипертиреоза?

— Для начала нужно задать женщине простой вопрос – есть ли у нее менструации? Если менструации отсутствуют, это может свидетельствовать о синдроме преждевременного истощения яичников – явление, к сожалению, встречающееся в женской популяции даже в 25-30-летнем возрасте. Это состояние можно описать как многофакторный синдром, в развитии которого принимают участие генетические, аутоиммунные, инфекционно-токсические, психогенные факторы, условия внешней среды, а также дефекты в структуре и/или эффектах гонадотропинов. Сочетание приливов с отсутствием менструаций – практически стопроцентный признак климакса вне зависимости от возраста женщины. Нередки ситуации, когда у пациентки имеется несколько вегетососудистых или психоэмоциональных признаков КС, при этом менструальный цикл сохранен, но он либо более короткий, либо, наоборот, длиннее, чем обычно. Все это признаки, характерные для периода менопаузального перехода, что также должно насторожить семейного врача и послужить поводом для направления пациентки к гинекологу.

? Климактерический синдром представляет собой яркий пример мультидисциплинарной проблемы. Каких специалистов, по Вашему мнению, необходимо задействовать в терапии этого состояния у женщин?

— Каждый семейный врач обязан уметь выявлять КС, знать, какие у него бывают характерные проявления и каковы их последствия для здоровья женщины. По сути, семейный доктор должен поставить первичный диагноз КС и направить пациентку к гинекологу с целью определения необходимости использования заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Помимо этих двух специалистов желательна консультация невропатолога (коррекция астеновегетативного синдрома), кардиолога (терапия АГ, профилактика сердечно-сосудистых событий), дерматолога (лечение чрезмерной сухости кожи, алопеции, акне и др.), психиатра (коррекция тревожно-депрессивных и поведенческих расстройств). Важнейшими методами обследования в этот период являются маммография, изучение функции щитовидной железы, контроль АД. Пациентки с тяжелыми формами КС подлежат госпитализации, которую также может проводить семейный врач.

? С помощью каких методов лечат сегодня КС? Какие из них применяются

врачами общей практики – семейной медицины?

— Стратегия лечения КС носит комплексный характер, то есть состоит из немедикаментозной, медикаментозной и заместительной гормональной терапии. Последняя сегодня является золотым стандартом лечения пациенток с КС. Однако назначению гормональных препаратов должен предшествовать тщательный сбор гинекологом анамнеза и проведение обследований. ЗГТ имеет ряд противопоказаний (новообразования матки, яичников, молочных желез, маточные кровотечения невыясненного генеза, тромбозы, почечная и печеночная недостаточность, тяжелые формы сахарного диабета). Поэтому пациенткам, принимающим гормональные препараты, необходимо регулярно контролировать свое АД, сдавать анализы на онкоцитологию, делать ультразвуковое исследование органов малого таза и маммографию и др.). В целом, выбор ЗГТ в перименопаузальном периоде – индивидуальное решение, которое женщина принимает с точки зрения качества жизни и приоритетов здоровья в целом, а также личных факторов риска. Альтернативой ЗГТ у женщин с КС может стать терапия с использованием препаратов, содержащих фитоэстрогены. Подобные препараты отличаются хорошим профилем безопасности и могут назначаться семейным врачом. Важным условием при назначении фитотерапии, безусловно, является использование только стандартизированных составов с эффективностью, доказанной в ходе рандомизированных клинических исследований. Кроме того, такой препарат должен быть безопасным, не повышать свертываемость крови, а также уровни эстрогенов в тканях матки и молочных желез, поскольку повышение их концентрации ассоциируется с возрастанием риска развития злокачественных новообразований в этих органах.

? Какие препараты с фитоэстрогенами соответствуют указанным требованиям? Какова оптимальная длительность такой терапии?

— Наиболее изученным фитопрепаратом сегодня является экстракт цимицифуги, обладающий эстрогеноподобным действием. Растительные препараты цимицифуги содержат сложную смесь три-терпеновых гликозидов, изофлавонов, флавоноидов и фенольных соединений, которые оказывают эстрогеноподобное, антиоксидантное, противовоспалительное и нейротропное действие. Специальный Экстракт цимицифуги кистевидной (BNO 1055), стандартизированный по содержанию ключевых биологически активных веществ, обуславливающих лекарственную ценность растения, содержится в препарате Климадинон® («Бионорика, СЕ», Германия). Эффекты цимицифуги сравнимы с низкодозированными конъюгированными эстрогенами. Связываясь

с эстрогеновыми рецепторами в лимбико-ретикулярном комплексе, препарат нормализует синтез и обмен катехоламинов мозга: серотонина, дофамина, норадреналина, повышает уровень β-эндорфина, увеличивает уровень нейротенина, нормализует активность центра терморегуляции. Климадинон® эффективно устраняет так называемые приливы, положительно влияет на сон, оказывает антидепрессивное действие. Терапевтический эффект развивается постепенно и проявляется приблизительно через 2 нед лечения. Что касается длительности терапии, то здесь, в принципе, ограничений нет. Если Климадинон® эффективно устраняет симптомы КС и хорошо переносится женщиной, благотворно влияя на ее самочувствие и качество жизни в целом, то принимать его можно длительно и даже пожизненно, в отличие от препаратов ЗГТ, которые, согласно статистике, через 10 лет непрерывного использования увеличивают риск развития рака молочной железы. В настоящее время данный специальный экстракт корневища цимицифуги (действующее вещество препаратов Климадинон® и Климадинон® Уно) официально рекомендован Национальным консенсусом по проблемам менопаузы.

? В последние годы появилось большое количество научных публикаций, посвященных профилактике КС. Каковы направления и методы такой профилактики и насколько они эффективны?

— Методы профилактики КС очень просты и сложны одновременно. Эффективной мерой предупреждения тяжелых проявлений климакса является модификация образа жизни: регулярные и разумно подобранные физические упражнения, оптимизация режима сна, труда и отдыха, а также рациональное питание с нормализацией массы тела. Что касается последней рекомендации, то ключевое слово здесь именно «нормализация», т. к. недостаток жировой ткани опасен в той же мере, что и избыток. Дело в том, что жировая ткань – гормонально активна, она вырабатывает небольшое количество собственных эстрогенов, которые поддерживают женский организм в периоды острого дефицита. Именно по этой причине в климактерический период не рекомендуется резко снижать или, наоборот, набирать вес. Важно заметить, что медикаментозной профилактики климакса не существует, однако своевременное обращение к специалисту и назначение ЗГТ или фитотерапии могут существенно улучшить качество жизни женщины в климактерическом периоде.

Климактерический синдром относится к числу проблем, которыми раньше занимались только узкие специалисты. Однако последние несколько лет мы непрерывно наблюдаем в Украине расширение зоны ответственности семейных врачей. Невозможность вовремя обратиться к акушеру-гинекологу из-за проживания в отдаленных районах, страх перед менопаузой, все еще существующая среди украинских женщин осторожность в отношении препаратов, содержащих гормоны, – это только наиболее распространенные проблемы, с которыми приходится сталкиваться семейному врачу при ведении пациенток с КС. Выходом и адекватным средством терапии в такой ситуации становится применение стандартизированных фитоэстрогенов с доказанными эффективностью и безопасностью, успешно устраняющих симптомы КС у женщин разного возраста в различные периоды менопаузы.

Подготовила Александра Меркулова



Доксициклин неэффективен в терапии ХОЗЛ

На ежегодной конференции Американского торакального общества (ATS) были представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, выполненного клиницистами из Нидерландов. Согласно полученным данным добавление доксициклина к пероральным кортикостероидам при обострении хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) не способствует увеличению периода до следующего обострения заболевания. Доксициклин был выбран как исследуемое лекарственное средство ввиду его широкого применения в качестве терапии первой линии у амбулаторных больных ХОЗЛ.

В двухлетнее исследование TEXACOLD были включены пациенты (n=301) с обострением ХОЗЛ без лихорадки (средний возраст 66 лет; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) после бронходилатации ≥30%; соотношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких ≤0,7). Участники исследования в течение 10 дней принимали 30 мг кортикостероидов перорально, после чего были рандомизированы для получения доксициклина или плацебо на протяжении 7 дней. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты исследования TEXACOLD с участием пациентов с ХОЗЛ, получающих кортикостероиды				
Клинический исход	Доксициклин	Плацебо	p	ОР*
Время до наступления следующего обострения, дней	148	161	<1,26	1,03
Неэффективность терапии на 21-й день, %	21	30	0,07	-
Летальный исход в течение 2 лет, n	10	8	-	1,26

Примечание: ОР – относительный риск.

Стоит отметить, что, согласно ранее проведенному Кокрановскому обзору (2012), назначение антибиотиков пациентам с ХОЗЛ, госпитализированным в отделение интенсивной терапии, результативно, однако польза для других категорий больных не была определена. По словам авторов, резистентность к антибиотикам является серьезной клинической проблемой, одна из наиболее важных стратегий решения которой – сокращение использования антибактериальных препаратов.

Velzen P., Llor C., Senthil S. et al. Antibiotic trial of Doxycycline Fails in COPD. Medscape, 15 May 2016.

Прокальцитонин как специфический показатель, позволяющий определить необходимость приема антибактериальных препаратов

Бронхиальная астма (БА) является серьезной медицинской и социальной проблемой. На сегодня в мире около 300 млн больных БА. Только в США по причине этого заболевания ежегодно умирают 250 тыс. пациентов, около 2 млн нуждаются в неотложной помощи или госпитализации. Поскольку принято считать, что большинство обострений БА связано с вирусной инфекцией, международные клинические руководства не рекомендуют рутинное использование антибиотиков. Несмотря на это, во многих странах обострения БА предпочитают лечить при помощи антибиотикотерапии, что приводит к развитию устойчивости бактерий. Чтобы снизить количество нерациональных назначений антибактериальных средств при инфекциях дыхательных путей, ведется поиск специфических показателей, которые позволили бы оценить необходимость приема антибактериальных препаратов в каждом конкретном случае. Одним из таких биомаркеров является прокальцитонин (ПКТ), концентрация которого возрастает при системном воспалении бактериальной этиологии.

Целью настоящего исследования с периодом наблюдения в 1 год, выполненного клиницистами из Китая, было изучить, насколько показательна концентрация сывороточного ПКТ в отношении необходимости антибиотикотерапии у госпитализированных пациентов с тяжелым обострением БА.

В рандомизированном контролируемом испытании приняли участие 216 больных в возрасте 18-65 лет, которых разделили на 2 группы. В 1-й группе участников антибактериальные препараты назначались с учетом уровня ПКТ (>0,25 мкг/л), во 2-й – по усмотрению лечащего врача (контрольная группа). В качестве первичной конечной точки была принята длительность экспозиции антибиотиков, вторичными были клиническое выздоровление, продолжительность госпитализации или необходимость последней, показатели клинических и лабораторных исследований, результаты спирометрии, частота обострений БА, частота поступлений в отделение интенсивной терапии или назначений кортикостероидов, результаты теста по контролю БА (АСТ) и количество баллов по опроснику оценки качества жизни больных БА (Asthma Quality of Life Questionnaire) в течение 12-месячного периода наблюдения.

В качестве антибиотикотерапии были использованы препараты группы макролидов (56,6%; p=0,489), фторхинолонов (23,1%; p=0,924), аминопенициллинов (11,2%; p=0,609), цефалоспоринов (9,1%; p=0,848). Монотерапия применялась у 108 больных (38 в группе ПКТ и 70 в группе контроля; p=0,715), комбинированная терапия ≥2 препаратами – у 15 пациентов (6 и 9 соответственно; p=0,715). Средняя концентрация ПКТ составила 0,113 мкг/л (межквартильный диапазон 0,054-0,270 мкг/л), у 74 (41,1%) пациентов уровень ПКТ был <0,1 мкг/л, у 30 (16,7%) – от 0,1 до 0,25 мкг/л и у 76 (42,2%) больных – >0,25 мкг/л. В целом экспозиция антибиотика у пациентов группы ПКТ была ниже, чем в группе контроля (48,9 vs 87,8% соответственно; p<0,001; ОР 0,56; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,44-0,70; p<0,0001). Таким образом, измерение уровня ПКТ позволило снизить количество назначений антибиотиков на 44,3%. Клинически и статистически значимых различий в отношении вторичных конечных точек между группами не наблюдалось. Средняя продолжительность антибиотикотерапии в обеих группах составила 6 дней (p=0,198). В общей сложности в течение 12-месячного периода наблюдения необходимость обращения в отделение интенсивной терапии имела место в 119 случаях (p=0,698), а потребность в назначении кортикостероидов – в 89 случаях (p=0,587). Частота обострений в среднем достигала 80% в обеих группах (p=0,586).

С учетом полученных результатов можно сделать вывод о том, что стратегия, основанная на определении концентрации ПКТ, позволяет снизить частоту применения антибиотиков у больных с тяжелыми обострениями БА без ущерба для здоровья пациента. Учитывая распространенность и продолжительность течения БА, сокращение назначений антибиотиков для лечения обострений может способствовать минимизации количества побочных эффектов, снижению затрат на лечение и, в долгосрочной перспективе, уменьшению распространенности резистентных к антибактериальным препаратам штаммов бактерий.

Wei Long, Li-juan Li, Gao-zhong Huang et al. Procalcitonin Guidance for Reduction of Antibiotic use in Patients Hospitalized With Severe Acute Exacerbations of Asthma. Medscape

Оптимальная продолжительность антибиотикотерапии у больных с гематогенным остеомиелитом позвоночника

По мнению экспертов, продолжительность лечения антибиотиками гематогенного остеомиелита позвоночника (ГОП) должна определяться с учетом риска рецидива, однако точные сроки до сих пор не установлены. Настоящий ретроспективный обзор был проведен для оценки оптимальной длительности антибактериальной терапии у пациентов с ГОП при низком и высоком риске рецидива.

В общей сложности в исследование были включены 314 пациентов с микробиологически верифицированным ГОП. При мультивариантном анализе инфекция, вызванная метициллинрезистентным золотистым стафилококком (скорректированное отношение шансов (СОШ) 2,61; 95% ДИ 1,16-5,87), недренируемые паравертебральный или псоас-абсцессы (СОШ 4,09; 95% ДИ 1,82-9,19) и терминальная стадия болезни почек (СОШ 6,58; 95% ДИ 1,63-26,54) являлись независимыми исходными факторами риска рецидива. Больные с ≥1 исходным фактором риска (39,2%) рассматривались как лица с высоким риском рецидива, участники без факторов риска (60,8%) – как пациенты с низкой вероятностью рецидива.

Среди больных группы высокого риска наблюдалась тенденция к снижению вероятности рецидива в зависимости от общей продолжительности антибактериальной терапии: 34,8% (4-6 нед, 28-41 день), 29,6% (6-8 нед, 42-55 дней) и 9,6% (≥8 нед, ≥56 дней) (p=0,002). У пациентов с низким риском данная ассоциация была более убедительной, а частота рецидивов значительно ниже: 12,0% (4-6 нед), 6,3% (6-8 нед) и 2,2% (≥8 нед) (p=0,02).

Из полученных данных можно сделать вывод о том, что у больных ГОП с высоким риском рецидива целесообразен прием антибиотиков на протяжении ≥8 нед, в то время как у пациентов с низкой вероятностью достаточно 6-8-недельного курса антибактериальной терапии.

Ki-Ho Park, Oh-Hyun Cho, Jung Hee Lee et al. Optimal Duration of Antibiotic Therapy in Patients With Hematogenous Vertebral Osteomyelitis at Low Risk and High Risk of Recurrence. Clin Infect Dis. 24 Feb 2016.

Сравнительное исследование цефтазидима/авибактама и дорипенема в терапии осложненных инфекций мочевых путей

В исследовании III фазы RECAPTURE ученые сравнили эффективность и безопасность терапии цефтазидимом/авибактамом и дорипенемом у взрослых пациентов с осложненной инфекцией мочевых путей (ИМП), в том числе с острым пиелонефритом.

Госпитализированных больных с подозрением или микробиологически подтвержденными ИМП / острым пиелонефритом рандомизировали в соотношении 1:1 для получения внутривенно инъекций 2000 мг цефтазидима и 500 мг авибактама или 500 мг дорипенема и плацебо каждые 8 ч (дозы с поправкой на функцию почек) с возможным переходом на пероральный прием цiproфлоксацина (500 мг 2 р/сут) или сульфаметоксазола/триметоприма

(800/160 мг 2 р/сут) в случае устойчивости к фторхинолонам через ≥5 дней (общая продолжительность лечения – ≤10 дней, для пациентов с бактериемией – 14 дней).

Из 1033 рандомизированных пациентов в первичный анализ эффективности были включены 393 участника в группе цефтазидима/авибактама и 417 лиц в группе дорипенема. Цефтазидим/авибактам характеризовался не худшими по сравнению с дорипенемом первичными показателями эффективности (критерии Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США – FDA): доля пациентов с разрешением ИМП-специфических симптомов, за исключением боли в боку, на 5-й день терапии – 276 из 393 (70,2%) vs 276 из 417 (66,2%) больных соответственно (разница 4,0%; 95% ДИ от -2,39 до 10,42); купирование симптомов / микробиологическая эрадикация при оценке излечимости (ОИ) на 21-25-й день после рандомизации – 280 из 393 (71,2%) vs 269 из 417 (64,5%) участников соответственно (разница 6,7%; 95% ДИ 0,30-13,12). Микробиологическая эрадикация при ОИ (первичная конечная точка Европейского агентства по лекарственным средствам – ЕМА) имела место у 304 (77,4%) участников группы цефтазидима/авибактама и у 296 (71,0%) больных группы дорипенема (разница 6,4%; 95% ДИ 0,33-12,36). Оба препарата были одинаково эффективны в отношении цефтазидим-нечувствительных патогенов. Нежелательные явления (НЯ) наблюдались с одинаковой частотой в обеих группах и были только легкой или средней степени тяжести. У 21 (4,1%) и 12 (2,4%) пациентов, получавших цефтазидим/авибактам и дорипенем соответственно, зафиксировано как минимум 1 серьезное НЯ, чаще всего после последней дозы в/в лечения (табл. 2). Псевдомембранозный энтероколит имел место у 2 (0,4%) участников группы цефтазидима/авибактама.

Таблица 2. Итоговая оценка безопасности		
Нежелательные явления	Цефтазидим/авибактам (n=511)	Дорипенем (n=509)
Любое НЯ	185 (36,2)	158 (31,0)
НЯ с летальным исходом	0	0
Любое серьезное НЯ	21 (4,1)	12 (2,4)
Любое НЯ, ставшее причиной отмены исследуемого препарата	7 (1,4)	6 (1,2)
Головная боль	38 (7,4)	40 (7,9)
Тошнота	15 (2,9)	10 (2,0)
Диарея	14 (2,7)	6 (1,2)
Запор	11 (2,2)	7 (1,4)

Не было выявлено клинически значимых изменений в результатах лабораторных и электрокардиографических исследований или жизненно важных показателях.

Цефтазидим/авибактам доказал высокую эффективность в лечении ИМП и может рассматриваться в качестве препарата выбора для стартовой эмпирической терапии ИМП (в том числе острого пиелонефрита), а также служить альтернативой карбапенемам при данной патологии.

Florian M. W., Sobel J. D., Newell P. et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Progra. Clin Infect Dis. 2016; 63 (6): 754-762.

FDA одобрило изменения в инструкции по применению антибиотиков фторхинолонового ряда

FDA одобрило изменения в инструкции по применению антибиотиков фторхинолонового ряда, касающиеся запрета их использования у больных с острым бактериальным синуситом, обострением хронического бронхита и неосложненными ИМП, кроме случаев, когда назначение других препаратов невозможно. В новой инструкции особое внимание вновь уделено повышенному риску развития тяжелых побочных эффектов, в числе которых тендинит или разрыв сухожилия, поражение центральной нервной системы, миастения gravis, периферическая нейропатия, удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» и фототоксичность. Данные НЯ могут возникнуть через несколько часов или недель после приема препарата и сочетаться между собой.

Фторхинолоны эффективны в лечении серьезных инфекций, в числе которых сибирская язва, чума и пневмония, однако у пациентов с неосложненными бактериальными заболеваниями потенциальные побочные эффекты перевешивают преимущества данных лекарственных средств. Очень важно, чтобы медицинские работники и пациенты знали о возможных рисках и принимали обоснованное решение касательно использования фторхинолонов. На сегодня антибиотиками фторхинолонового ряда, одобренными FDA, являются левофлоксацин, цiproфлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин и гемифлоксацин.

Fluoroquinolone Label Warning Strengthened by FDA. Medscape, 26 Jul 2016.

Подготовила Дарья Коваленко

Короткие курсы антибиотикотерапии при заболеваниях верхних дыхательных путей

Инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) сопровождаются высокой частотой визитов к врачу, значительными финансовыми расходами и риском тяжелых осложнений. Ежегодно в мире от острых инфекционных заболеваний респираторной системы умирает около 5 млн человек (Laoraiboon M. et al., 2015). В большинстве случаев подобные болезни имеют вирусную природу, однако значительную роль играют и бактериальные причины. Известно, что около 80% всех назначений антибиотиков осуществляется по поводу инфекций верхних и нижних дыхательных путей (Дронов И.А. и соавт., 2014).

В связи с некоторыми факторами (длительность бактериологической идентификации возбудителя, недоступность подобной процедуры в некоторых медицинских учреждениях, невозможность получить адекватный биологический материал) антибактериальные препараты при неспецифических ИВДП зачастую назначаются эмпирически (Лукьянов С.В., 2009). Выбор медикамента в основном базируется на статистических данных о возбудителе той или иной ИВДП. Наиболее распространенными патогенами, вызывающими бактериальные респираторные инфекции, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* (Retsema J. et al., 1987).

Стандартные режимы назначения антибиотиков при ИВДП длительностью 7–10 дней очень часто сопровождаются неудовлетворительным комплаенсом и не обеспечивают должного терапевтического эффекта. Причиной этого является то, что пациенты не получают полноценного курса лечения, самостоятельно прекращая терапию при исчезновении симптомов — в среднем через 2–3 дня (Pichicero M., 2000).

Доказательства, полученные в ряде проспективных клинических исследований, показывают, что короткие курсы лечения (<5 дней) могут обладать такой же и даже более высокой эффективностью, чем традиционные длительные (Elies W. et al., 2004). Сокращение курса лечения ассоциируется с улучшением комплаенса, снижением частоты неудач терапии и вероятности возникновения резистентных штаммов микроорганизмов. К другим преимуществам кратковременной терапии относятся меньшая частота побочных эффектов, высокая удовлетворенность пациентов лечением и более низкая стоимость (Pichicero M., 2000). Метаанализ M.E. Falagas и соавт. (2015), включавший 26 исследований (8246 пациентов с ИВДП), также показал, что назначение антибиотика 1 р/сут статистически достоверно повышает комплаенс по сравнению с многократным назначением, что, безусловно, отображается на общем результате лечения.

На данный момент появляется все больше доказательств тому, что короткие курсы антимикробной терапии обладают сравнительной или большей эффективностью по сравнению с традиционными 10–14-дневными терапевтическими схемами. Следует отметить, что понятие «короткий курс» подразумевает не усеченный (сокращенный) термин приема препаратов, а оптимальный режим их назначения, позволяющий достичь полной реализации фармакодинамических эффектов и эрадикации патогенов (Potocki M. et al., 2003). Высокая результативность краткосрочной терапии антибиотиками была продемонстрирована для тонзиллофарингита, вызванного β-гемолитическим стрептококком группы А, острого гнойного среднего отита и острого синусита (Guay D.R., 2000). Метаанализ 49 исследований, касающихся антибактериального лечения острого среднего отита у детей, показал, что длительное применение антибиотиков приводит к крайне незначительному клиническому преимуществу на фоне статистически достоверного увеличения числа побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (Kozyrskyj A. et al., 2010).

Поиск эффективного и безопасного антибиотика с простым режимом дозирования, однократным применением и коротким курсом назначения ведется с 60-х годов XX ст. (Vaudaux B.P. et al., 1996), поскольку уже на тот момент существовали исследования, подтверждающие улучшение клинического прогноза при усилении комплаенса.

Препаратами, подходящими для применения в виде краткосрочных курсов, являются макролиды. В основе их химической структуры лежит макроциклическое лактонное кольцо (Буданов С.В. и соавт., 2003). Хотя макролиды используются как антибактериальные препараты на протяжении последних 50 лет, их противовоспалительное действие активно исследуется только последние 2–3 декады. Макролиды обладают иммуномодуляторными свойствами, что особенно важно у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких, например, диффузным панbronхитом, муковисцидозом, бронхиальной астмой и бронхоэктатической болезнью. Многочисленные источники свидетельствуют о связи назначения макролидов с более низкими уровнями смертности и меньшей продолжительностью стационарного лечения по сравнению с другими видами моно- или комбинированной терапии (Stahl J.E. et al., 1999; Martinez J.A. et al., 2003; Gupta A.K. et al., 2002; Brown R.B. et al., 2003; Lentino J.R. et al., 2002; Meehan T.P. et al., 1997). В частности, исследование M. Afshar и соавт. (2016) оценивало влияние азитромицина на состояние пациентов с тяжелым сепсисом. Было обнаружено, что больные, получавшие азитромицин, в среднем на 6 дней меньше проводили в отделении интенсивной терапии (p=0,005). Этот эффект не зависел от возраста, пола, расовой принадлежности и наличия шока.

Большинство хронических воспалительных заболеваний дыхательной системы протекают с частыми инфекционными обострениями. Первичные инфекции могут быть вызваны обычными внегоспитальными патогенами. Дальнейшее непосредственное повреждение бронхоиол осложняет течение болезни. В условиях хронической персистенции, формирования биопленок длительное наличие антигена в ткани дыхательных путей ведет к массивной инфильтрации лимфоцитами, а также развитию гранулем. При нарастании количества антигена повышается и концентрация иммунных комплексов в сыворотке крови, что обуславливает ухудшение клинических симптомов. В дальнейшем иммунные комплексы оседают в ткани легких, стимулируя хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов, которые, в свою очередь, вызывают местное повреждение дыхательных путей (Kobayashi H., 2001).

Макролиды существенно уменьшают нейтрофильное воспаление дыхательных путей (Raissy H.N. et al., 2016). Хотя все представители этого класса способны снижать уровень факторов вирулентности, известно, что азитромицин обладает наиболее выраженным подобным действием среди 14- и 15-членных макролидов (Molinari G. et al., 1991).

Нейтрофильная инфильтрация дыхательных путей связана с повышенной экспрессией хемоаттрактанта для нейтрофилов — интерлейкина-8 (Gern J.E. et al.,

2002; Kobayashi Y., 2008), уровень которого в назальном секрете снижается под воздействием азитромицина (Beigelman A. et al., 2015). Предыдущие лабораторные исследования также показали, что применение азитромицина в культуре человеческих клеток респираторного эпителия уменьшало репликацию и высвобождение респираторно-синцитиального вируса и риновируса (Gielen V. et al., 2010; Asada M. et al., 2009). Существует точка зрения, что эффективность азитромицина при вирусных инфекциях обусловлена не только противовоспалительным действием, но и модификацией микробиоты дыхательных путей (Beigelman A. et al., 2015).

Азитромицин известен своей активностью против некоторых грамотрицательных микроорганизмов, ассоциированных с инфекциями респираторного тракта, в частности *H. influenzae* (Laoraiboon M. et al., 2015). Исследование L.B. Bacharier и соавт. (2015) выявило, что раннее назначение азитромицина значительно снижает риск прогрессирования заболеваний респираторного тракта и общую тяжесть симптомов обострений ИВДП по сравнению с плацебо на фоне редкого возникновения резистентных микроорганизмов и побочных эффектов, не приводящих к прекращению лечения. M. Laoraiboon и соавт. (2015) проанализировали 15 исследований (n=2496) и обнаружили значительно меньшее количество неудач терапии острого бронхита азитромицином по сравнению с амоксициллином или амоксициллином/клавуланатом, а также меньшее количество побочных эффектов. Исследование G.W. Amsden (2005), касающееся иммуномодуляторных свойств азитромицина, обнаружило двухфазное

влияние этого антибактериального препарата на модуляцию воспаления: усиление защитных механизмов макроорганизма вскоре после первичного назначения с дальнейшим подавлением местного воспаления после элиминации этиологического фактора и активацией апоптоза нейтрофилов без их дегрануляции. B.P. Vaudaux и соавт. (1996) выявили значительно более высокую концентрацию азитромицина в тканях миндалин и аденоидов по сравнению с сывороткой. Подобное распределение действующего вещества свидетельствует о направленном действии препарата, позволяющем влиять на очаг поражения, не вызывая многочисленных побочных эффектов. Также авторы отметили, что эта концентрация оставалась высокой до 8 дней после окончания лечения, обеспечивая эффективность короткого курса азитромицина (3 дня 1 р/сут) при лечении ИВДП. Следует отметить также противоастматические свойства макролидов, не связанные с бронходилатацией, в частности снижение количества эозинофилов в сыворотке и мокроте, а также уменьшение уровня эозинофильного катионного белка (Amayasu H. et al., 2000).

Таким образом, азитромицин является эффективным и безопасным средством лечения бактериальных ИВДП, увеличивающим комплаенс по сравнению со стандартной терапией (Felstead S.J. et al., 1991), в т. ч. за счет простого режима применения. Короткие курсы антибиотикотерапии ИВДП обладают высокой результативностью на фоне минимального риска побочных эффектов и сравнительно невысокой стоимости.

Подготовила Лариса Стрильчук



Азицин®

Азицин®
6 капсул
250 мг

Азицин®
3 таблетки, вкриті оболонкою
500 мг

✓ Широкий антимікробний спектр¹

✓ Імуномодуюча дія²

✓ Ефективність коротких курсів³

АЗИЦИН®, ліцензійні посвідчення МОЗ України №UA/0137/01/01 від 12.11.2013, UA/0137/02/01 від 09.12.2013. **Діюча речовина.** Азитромицин. **Лікарська форма.** Капсули, Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакологічна група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінозамиди та стрептограміни. **Код АТС.** J01F A10. **Показання.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитромицину: веретні дихальні шляхи (бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, стит середнього вуха, ниння дихальні шляхи (бактеріальний бронхіт), загострення хронічного бронхіту, негоспітальна пневмонія), шкіра та клітковина, хронічна ниркова недостатність. **І стадія жорсткої** (гнійна, гангрена, запалення, вторинна піодермія, інфекції, що передаються статевим шляхом (періонідаїт та уродогенітальні уретрити/цистити, сипіліди та їхні ускладнення). **Протипаразитарні.** Пашівна чутливість до азитромицину, до інших компонентів препарату або до азитромицину, до інших компонентів препарату або до азитромицину. **Токсикологія.** Токсикологія функції печінки, нирок, не слід застосовувати одночасно з токсичними речовинами через потенційну можливість еротизму. Не слід застосовувати дітям з масою тіла <45 кг. **Фармакологічні властивості.** Азитромицин є представником групи макроліди-антибіотики — азаліди, що мають широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитромицину полягає в інгібуванні синтезу бактеріальної білки за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом та запобігання транслокації пептида при відсутності впливу на синтез поліпептидів. **Побічні реакції.** Сухий кашель, запаморочення/вертіго, порушення зору, порушення слуху, відсутність смаку, блювання, діарея, запалення, ліфодіогенез та ін. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розширення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Джерело інформації:
1. Інструкція для медичного застосування препарату Азицин.
2. Penthem M. J., Gakos Nabe V., Garmouche-Bouabou E. J., Peretti G., Verleden G. M., Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014 Aug; 143 (2): 225–245.
3. Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections // *Drugs.* 2005; 63: 2169–2184.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Належне застосування антибіотиків при гострих респіраторних захворюваннях у дорослих: рекомендації Американського коледжу лікарів-інтерністів та Центру контролю та профілактики хвороб

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), до яких належать гострий неускладнений бронхіт, фарингіт, риносинусит та застуда, є найпоширенішою причиною відвідування лікаря амбулаторними пацієнтами з гострими станами та призначення антибіотиків у дорослих. Антибіотики (АБ) виписують під час >100 млн амбулаторних візитів дорослих пацієнтів щороку, і 41% цих призначень стосується патологічних станів з боку дихальної системи (Sharipo D.J. et al., 2014). Неналежне застосування АБ при ГРЗ спричиняє зростання антибіотикорезистентності, яка є серйозною загрозою громадському здоров'ю. У США щороку фіксується близько 2 млн пов'язаних з антибіотикорезистентністю хвороб та 23 тис. смертей, що призводить до фінансових витрат у межах мінімум 30 млрд доларів (Centers for Disease Control and Prevention, 2014).

Збільшення використання АБ тісно пов'язане з наростанням кількості антибіотикорезистентних інфекцій. У регіонах з вищим рівнем призначення АБ широкого спектра, особливо цефалоспоринів розширеного спектра дії та макролідів, рівень захворювань пневмококової етіології, резистентних до кількох препаратів, є вищим (Hicks L.A. et al., 2011). АБ також мають найбільшу кількість побічних ефектів серед усіх медикаментів. За статистикою, одне з кожних п'яти звернень до відділень невідкладної допомоги з приводу побічних ефектів ліків пов'язане з АБ (Shehab N. et al., 2008). Побічні ефекти цієї групи препаратів варіюють за тяжкістю від помірних (діарея, висип) до таких, що загрожують життю (синдром Стівенса-Джонсона, анафілактичний шок, раптова серцева смерть). Хоча дослідження даних щодо наслідків невідповідного застосування АБ немає, за оцінками експертів, від 5 до 25% пацієнтів, які їх приймають, потерпають від побічних ефектів, а в одного з тисячі виникає серйозна подія, пов'язана із цим (Centers for Disease Control and Prevention, 2014). Наприклад, діарея, асоційована з *Clostridium difficile*, що може загрожувати життю, зазвичай є наслідком антибіотикотерапії. У США подібна діарея щороку виникає приблизно в 500 тис. осіб та призводить до 29 300 смертей, що спричиняє фінансові витрати в межах 1 млрд доларів (Lessa F.C. et al., 2015).

У 2009 р. прямі витрати на виписані АБ становили 10,7 млрд доларів США. За оцінками експертів, близько 50% призначень можуть бути непотрібними чи недоречними для амбулаторних пацієнтів (Hicks L.A. et al., 2013), що відповідає більш ніж 3 млрд надлишкових витрат. Протягом останньої декади кількість призначень АБ у США серед осіб віком 5 років та старше зменшилася на 18%, проте виписування АБ широкого спектру (фторхінолонів та макролідів) зросло мінімум у 4 рази (Grijalva C.G. et al., 2010). Зменшення невідповідних призначень АБ є пріоритетним завданням сфери охорони здоров'я.

Автори дослідили застосування АБ для лікування ГРЗ, включно з гострим неускладненим бронхітом, фарингітом, риносинуситом та застудою. Також було розглянуто поточні клінічні рекомендації провідних професійних товариств, зокрема Американського товариства інфекційних захворювань (IDSA). Було проведено пошук бази даних Cochrane Library, PubMed, MEDLINE та EMBASE до вересня 2015 р. У дослідження включені тільки англomовні статті з такими ключовими словами в заголовках: «гострий бронхіт», «інфекції дихальних шляхів», «фарингіт», «риносинусит», «застуда». Ця стаття фокусується на практично здорових дорослих без хронічних хвороб дихальної системи (муковісцидоз, бронхоектатична хвороба, хронічні обструктивні захворювання легень) чи імунodefіцітних станів (вроджених чи набутих, у т. ч. ВІЛ-інфекції, хронічної ниркової недостатності, нефротичного синдрому, лейкомії, лімфоми, хвороби Ходжкіна, генералізованого раку, множинної мієломи, ятрогенної імуносупресії чи органотрансплантації в анамнезі). Результати представлені для кожного розглянутого патологічного стану окремо.

Гострий неускладнений бронхіт (ГНБ)

За визначенням, ГНБ — це самообмежуваче запалення дихальних шляхів великого калібру (бронхів) тривалістю до шести тижнів, що супроводжується кашлем. Кашель при ГНБ може бути продуктивним чи непродуктивним (Llor C. et al., 2013) та часто супроводжується загальними симптомами помірної інтенсивності. Гострий бронхіт належить до найпоширеніших діагнозів у дорослих пацієнтів в амбулаторній практиці, забезпечуючи близько 100 млн (10%) відвідувань лікаря в США щороку (Grijalva C.G., 2010), більше ніж 70% з яких завершуються призначенням АБ (Gonzales R. et al., 2013; Barnett M.L. et al., 2014). У разі ГНБ має місце частіше неналежне призначення АБ, ніж при будь-яких інших ГРЗ у дорослих (Grijalva C.G., 2010).

Визначення ймовірності бактеріальної інфекції

У більше 90% пацієнтів з гострим кашлем цей синдром обумовлений вірусом (Gonzales R. et al., 2001; Boivin G. et al., 2002; Mosser A.G. et al., 2005). Іноді в пацієнтів з гострим бронхітом визначають невірусні патогени, наприклад *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (Gonzales R. et al., 2001) та *Bordetella pertussis* (в умовах наявності осередку інфекції). Однак визначення вірусної чи невірусної природи інфекції може бути складним. Наявність гнійного харкотиння чи зміни його кольору (жовте чи зелене) не є ознакою бактеріальної інфекції: наявність гною обумовлена присутністю запальних чи відлущених клітин епітелію слизової оболонки. Слід відрізнити ГНБ від пневмонії. Для здорових імуноткомпетентних дорослих пацієнтів молодше 70 років пневмонія малоімовірна за відсутності всіх нижчеперерахованих клінічних критеріїв: тахікардія (частота серцевих скорочень >100 уд./хв), тахіпное (частота дихання >24 дихальних рухів/хв), гарячка (оральна температура >38 °C) та зміни при фізикальному обстеженні органів грудної клітки (хрипи, егфонія, голосове тремтіння) (Gonzales R. et al., 2001; 1997).

Належна стратегія лікування

Нещодавні клінічні рекомендації стосовно лікування ГНБ висловлюються проти рутинної антибіотикотерапії за відсутності запалення легень (Snow V. et al., 2001). Систематичний огляд 15 рандомізованих контрольованих досліджень виявив обмежену доказову базу на підтримку застосування АБ при гострому бронхіті та тенденцію до збільшення кількості побічних ефектів у пацієнтів, що приймали АБ (Smith S.M. et al., 2014). Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, що порівнювало ібупрофен, амоксицилін із клавулановою кислотою та плацебо, показало відсутність істотної відмінності між цими препаратами в кількості днів до зникнення кашлю (Llor C. et al., 2013). Хоча макроліди (азитроміцин) часто призначають пацієнтам із кашлем, дослідження D.E. King та співавт. (1996) продемонструвало, що в пацієнтів з гострим бронхітом, пролікованих макролідом, спостерігалася значно більша кількість побічних ефектів, ніж у хворих, які отримували плацебо. Симптоматичне полегшення можуть забезпечити препарати, що пригнічують кашель (декстрометорфан чи кодеїн), експекторанти (гвайфенезин), антигістамінні препарати першого покоління (дифенгідрамін), деконгестанти (фенілефрин) та β-агоністи (альбутерол), хоча інформації на користь такого лікування досить мало. Зокрема, β-агоністи не виявилися корисними для пацієнтів без астми чи хронічних обструктивних захворювань легень (Becker L.A. et al., 2015), а симптоматична терапія не продемонструвала жодного впливу на зменшення тривалості хвороби (Becker L.A. et al., 2015; Chang C.C. et al., 2012). Безрецептурні симптоматичні засоби мають низьку частоту незначних побічних ефектів, включно з нудотою, блюванням, головним болем та сонливістю (Smith S.M. et al., 2014). При прийнятті рішення щодо симптоматичного лікування лікарі та пацієнти повинні зважати на всі переваги та потенціал розвитку побічних ефектів.

Рекомендація № 1

Не слід проводити визначення етіологічного чинника або починати антибіотикотерапію в пацієнтів із бронхітом, якщо немає підозри на пневмонію.

Фарингіт

Фарингіт зазвичай є доброякісним, самообмежувачим захворюванням, що характеризується болем у горлі, який посилюється при ковтанні, із загальними симптомами чи без них. Це частий патологічний стан серед амбулаторних пацієнтів, з яким до лікаря щороку звертається 12 млн, що становить 1-2% усіх амбулаторних візитів у США (Schappert S.M. et al., 2008). Хоча АБ, як правило, є непотрібними, їх призначають у більшості випадків фарингіту (Barnett M.L. et al., 2014).

Визначення ймовірності бактеріальної інфекції

Більшість фарингітів мають вірусну природу. Типові етіологічні фактори включають риновіруси, коронавіруси, аденовіруси, віруси простого герпесу, грипу та парагрипу, ентеровіруси, вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус (Alcaide M.L. et al., 2007). Пацієнти з болем у горлі та асоційованими симптомами, включно з кашлем, закладеністю носа, кон'юнктивітом, захриплістю, проносом, орофарингеальними виразками чи везикулами, мають більшу ймовірність вірусної етіології захворювання та не потребують додаткового обстеження. Лікарям слід виключити стрептокок групи А (домінуючий

бактеріальний патоген) та більш тяжкі інфекції (Shulman S.L. et al., 2012). Пацієнти із симптомами, що свідчать про бактеріальну етіологію хвороби, повинні пройти обстеження на стрептокок групи А за допомогою швидкого тесту визначення антигену, посіву з горла чи обох варіантів. Симптоми, що дозволяють запідозрити стрептококову інфекцію, включають персистуючу гарячку, озноб, нічне потіння, чутливі лімфовузли, тонзилофарингеальний ексудат, скарлатиноподібний висип, петехії на піднебінні та набряк мигдаликів. Існують клінічні критерії для допомоги при визначенні ймовірності бактеріальної причини захворювання. Найбільш широко застосовуваними є модифіковані критерії за Centor, які включають гарячку в анамнезі, тонзиллярні ексудати, чутливість передньошийних лімфовузлів та відсутність кашлю (Centor R.M. et al., 1981). Хворі, у яких наявні незвичайні чи тяжкі симптоми, наприклад утруднення ковтання, слинотеча, чутливість чи набряк ший, мають бути обстежені на предмет рідкісних інфекцій горла (перитонзиллярний абсцес, парафарингеальний абсцес, епіглотит, синдром Лем'єра).

Останні дані свідчать, що приблизно в 10-20% випадків ендемічного фарингіту причиною його розвитку стає *Fusobacterium necrophorum* (Price S.L. et al., 2011; Centor R.M. et al., 2015). Цей мікроорганізм також може бути причинним фактором синдрому Лем'єра (Hagelskjaer Kristensen L. et al., 2008), який є рідкісним патологічним станом, що може загрожувати життю. Роль *F. necrophorum* у розвитку фарингіту та подальшому виникненні синдрому Лем'єра потребує подальшого дослідження. Рутинне обстеження на *F. necrophorum* не рекомендується, але клініцисти повинні залишатися пильними та запідозрювати синдром Лем'єра в підлітків та молодих дорослих з тяжким фарингітом. Невідкладне визначення діагнозу та призначення лікування є необхідними умовами для попередження ускладнень та смерті.

Належна стратегія лікування

Клінічні рекомендації IDSA (2012) радять застосовувати антибактеріальну терапію тільки для пацієнтів з позитивним результатом тесту на стрептокок (Shulman S.T. et al., 2012). Пацієнти з підтвердженим діагнозом гострого фарингіту, спричиненого стрептококом групи А, підлягають лікуванню відповідним антибіотиком вузького спектра, зазвичай протягом 10 днів (табл.). І хоча більшість випадків фарингіту спричинені вірусами, > 60% дорослих зі скаргами на біль у горлі отримують призначення АБ (Barnett M.L. et al., 2014). Для пацієнтів з діагнозом інфекції, спричиненої стрептококом групи А, АБ скорочують тривалість болю в горлі на 1-2 дні (Spinks A. et al., 2013). Наявні докази свідчать, що АБ можуть запобігти ускладненням стрептококової інфекції, включно з гострою ревматичною гарячкою (більш звичною для дітей та підлітків, ніж дорослих), перитонзиллярними абсцесами та подальшим поширенням стрептококу. Проте щодо запобігання гострому гломерулонефриту доказів замало (Spinks A. et al., 2013). Призначення АБ носіям стрептококу групи А не рекомендується, оскільки розповсюдження ними інфекції є малоімовірним, а ризик ускладнень — незначним або відсутнім. Тонзилектомія винятково як спосіб зниження частоти фарингіту в дорослих, спричиненого стрептококом групи А, також не рекомендована (Shulman S.T. et al., 2012). Дорослим пацієнтам з болем у горлі потрібно пропонувати анальгетичну терапію (аспірін, ацетамінофен, нестероїдні протизапальні препарати, льодяники для горла). Також для місцевого полегшення болю в клінічній практиці часто застосовуються солоня вода чи лідокаїн, але на сьогодні існує недостатньо інформації щодо подібних методів лікування. Пацієнтів треба запевнити в тому, що типовий перебіг болю в горлі триває менше одного тижня і потреби в АБ зазвичай немає, оскільки вони незначно полегшують симптоми та можуть мати побічні ефекти (Cooper R.J. et al., 2001; Shulman S.T. et al., 2012; Spinks A. et al., 2013).

Рекомендація № 2

Симптоми, що дозволяють запідозрити фарингіт, спричинений стрептококом групи А, включають персистуючу гарячку, передньощервікальний лімфаденіт, тонзилофарингеальні ексудати тощо. Хворих з такими симптомами слід обстежувати за допомогою тесту швидкого визначення антигенів та/або посіву з горла на стрептокок групи А. АБ потрібно застосовувати тільки для пацієнтів з підтвердженим діагнозом стрептококового фарингіту.

Продовження на стор. 62.

Ін'єкційна ефективність в таблетках¹

при респіраторних
інфекціях



Вільпрафен Солютаб

джозаміцин

Препарат вибору при інфекціях дихальних шляхів та ЛОР-органів «атипової» етіології та алергії на антибіотики пеніцилінового ряду.^{2, 3}

Діє на штами стрептококів, що є резистентними до 14- та 15-членних макролідів (у т.ч. до азитроміцина, кларитроміцина).⁴

Викликає мінімальне число небажаних проявів (<5%), тому що не має стимулюючого впливу на моторику ШКТ, неактивний по відношенню до ентеробактерій та анаеробів кишечника.⁵



UA/4350/02/01 від 26/07/2012

Коротка інформація про лікарський засіб Вільпрафен Солютаб. Склад. Діюча речовина: джозаміцин; 1 таблетка містить джозаміцину (у вигляді джозаміцину пропіонату) 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТС J01F A07. **Показання.** Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозаміцину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до антибіотиків групи макролідів, а також до компонентів препарату; виражені порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів. Через вміст аспартаму препарат протипоказаний пацієнтам з фенілкетонурією. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза для дорослих становить 1,5–2 г. У тяжких випадках доза може бути збільшена до 3 г. Добова доза розподіляється на 2–3 прийоми. Рекомендована доза для дітей (старше 5 років) становить 40–50 мг/кг маси тіла на день, розділена на 2–3 прийоми. Таблетки дисперговані можна приймати двома різними способами: їх можна або ковтати цілими, запиваючи водою, або попередньо розчинити таблетку у воді. Таблетки слід розчиняти як мінімум у 20 мл води. Перед застосуванням ретельно перемішати одержану суспензію. Зазвичай тривалість лікування визначає лікар. Лікування слід продовжувати ще 48 годин після зникнення симптомів захворювання та нормалізації температури тіла. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту та печінки: анорексія, нудота, блювання, абдомінальні порушення, пронос, псевдомембранозний коліт; в окремих випадках спостерігалось підвищення активності печінкових трансаміназ. **Алергічні реакції:** кропив'янка та інші шкірні реакції.

Література:

1. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. 2014, №6, стр. 4-6. 2. Ю. І. Фещенко и соавт. Негоспитальная та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія, Київ, 2012 р. 3. Таточенко В. К. с соавт. Фарматека 2009; 14:1-5. 4. Азовскова О.В., Козлов Р.С. и соавт. КМАХ 2012; 14:309-321. 5. Моисеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66-70.

ТОВ «Астеллас Фарма». 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

Інформація для фахівців охорони здоров'я. Є протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.driz.kiev.ua/>

A.M. Harris, L.A. Hicks, A. Qaseem

Належне застосування антибіотиків при гострих респіраторних захворюваннях у дорослих: рекомендації Американського коледжу лікарів-інтерністів та Центру контролю та профілактики хвороб

Продовження. Початок на стор. 60.

Гострий риносинусит (ГРС)

ГРС є самообмежуючим захворюванням, що виникає внаслідок вірусної інфекції, алергії чи подразника, які спричиняють запалення слизової тканини носа та навколоносових пазух. Клінічні симптоми включають закладеність носа, гнійні виділення з носових ходів, біль у зубах верхньої щелепи та в лицьовій області, гарячку, підвищену втомлюваність, кашель, гіпосмію чи аносмію, відчуття тиску у вусі, головний біль та неприємний запах з рота. Тривалість симптомів варіює від 1 до 33 днів; більшість епізодів минає самостійно протягом тижня (Meltzer E.O. et al., 2001). Синусит щороку діагностують у більш ніж 4,3 млн дорослих, і, як правило, у 80% випадків лікар призначає АБ, зазвичай групи макролідів (Fairlie T. et al., 2012). Більшість призначень АБ в умовах цього патологічного стану є недоречними (Garbutt J.M. et al., 2012).

Визначення ймовірності бактеріальної інфекції

ГРС зазвичай спричиняють патогени вірусної природи. Гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС) вважається вторинною інфекцією, що виникає внаслідок обструкції виходу з приносової пазухи, яка призводить до порушення самоочищення слизової оболонки в умовах вірусного ГРЗ. Тільки <2% вірусних ГРЗ ускладнюються ГБРС (Hickner J.M. et al., 2001). Золотим стандартом діагностики бактеріального синуситу є пункція приносової пазухи з аспірацією вмісту, хоча це дослідження виконується досить рідко. Рентгенографія не має значення при підтвердженні бактеріальної етіології процесу (Hickner J.M. et al., 2001; Benninger M.S. et al., 2000). Загалом візуалізаційні технології не мають ніякої ваги при прийнятті рішення щодо призначення лікування, позаяк хвороби вірусної

(отоларингологів, інфекціоністів, алергологів) (Chow A.W. et al., 2012).

ГРС без ускладнень зазвичай минає без застосування АБ, навіть у пацієнтів з бактеріальною причиною захворювання. Терапія АБ незначно поліпшує стан таких пацієнтів на тлі суттєвої кількості побічних ефектів. Більшість пацієнтів із ГРС мають отримувати допоміжне лікування (Rosenfeld R.M. et al., 2015): анальгетики при болю та антипіретики при гарячці. Для полегшення інших симптомів можна додатково застосовувати системні чи місцеві деконгестанти, зволоження слизової оболонки носа фізіологічним розчином, муколітики, інтраназальні кортикостероїди та антигістамінні засоби залежно від провідних ознак хвороби в кожного конкретного пацієнта.

Рекомендація № 3

Антибактеріальну терапію при ГРС слід застосовувати в пацієнтів із симптомами, що утримуються протягом 10 днів та більше, за умов тяжких симптомів (гарячка >39 °С, гнійні виділення з носа чи біль у ділянці обличчя тривалістю мінімум три дні поспіль) чи погіршення симптомів після типового вірусного ГРЗ тривалістю 5 днів і позитивною динамікою (друга хвиля захворювання).

Застуда (неспецифічний інфекційний процес верхніх дихальних шляхів)

Застуда є доброякісним самообмежуючим захворюванням та найбільш розповсюдженим гострим захворюванням у США (Gonzales R. et al., 2001). Це вірусна хвороба верхніх дихальних шляхів, яка може проявлятися кількома чи всіма з перерахованих симптомів: чхання, нежить, біль у горлі, гарячка низького ступеня, головний біль, загальне нездужання. Симптоми залежать від запальної відповіді пацієнта

і пратропію броміду чи кромоліну натрію, протикашльові засоби та анальгетики. Харчові добавки, що містять цинк, можуть зменшувати тривалість симптомів застуди у відносно здорових осіб за умов призначення в перші 24 години після початку захворювання. Однак слід зважати на можливість появи нудоти при їх прийомі (Singh M. et al., 2015; Das R.R. et al., 2014). На сьогодні не доведена ефективність вітамінів чи рослинних засобів, наприклад вітаміну С чи препаратів ехінацеї (Humila H. et al., 2013; Karsch-Volk M. et al., 2014).

Рекомендація № 4

Не слід призначати АБ пацієнтам із застудою.

Чи вігновігас практика доказовій базі?

З 1990-х рр. призначення АБ при ГРЗ знизилося, і найбільше ця тенденція спостерігається для амбулаторних пацієнтів дитячого віку (Grijalva C.G., 2010; Centers for Disease Control and Prevention, 2011). Це може бути результатом відповідної кампанії Центру контролю та профілактики захворювань, а також зусиль державних та місцевих відділів охорони здоров'я (Centers for Disease Control and Prevention, 2015; Gonzales R. et al., 2008; Weissman J. et al., 2004). Крім того, впровадження пневмококової вакцини для дітей сприяло зниженню захворюваності на інфекції пневмококової етіології у дітей та дорослих (Nuorti J.P. et al., 2010). Незважаючи на перераховані вище переваги, АБ часто призначають дорослим тоді, коли вони не показані. Крім того, у 61% випадків призначення АБ рекомендуються препарати широкого спектра, хоча потрібно віддавати перевагу АБ вузького спектра дії (Shapiro D.J. et al., 2014).

Протягом двох останніх декад було проведено багато заходів, спрямованих на зниження надлишкового застосування АБ. Існує думка, що на надмірне призначення АБ впливає бажання лікаря задовольнити вимоги хворих та психологічний тиск пацієнта (Scott J.G. et al., 2001). Інші автори стверджують, що рівень сатисфакції хворого більше залежить від тривалості прийому та належного роз'яснення ситуації, ніж безпосередньо від виписування АБ (Gonzales R. et al., 2001). Для збільшення сатисфакції пацієнтів на тлі зменшення призначення АБ при ГРЗ автори пропонують таку стратегію: при розмові з пацієнтами лікарі повинні характеризувати гострий бронхіт як застуду чи вірусну інфекцію верхніх дихальних

Таблиця. Стратегії призначення АБ дорослим пацієнтам із ГРЗ

Рекомендація	Гострий бронхіт	Фарингіт	Гострий риносинусит	Застуда
Стратегія призначення АБ	За відсутності пневмонії АБ не призначаються. Рутинне тестування на невірусні причини не рекомендовано	Призначати антипіретики та анальгетики. За умов позитивного тесту на стрептокок – β-лактамі АБ	АБ можуть призначатися за умов тривалості симптомів >10 днів, важких симптомів >3 днів, погіршення симптомів через 3 дні	АБ не призначаються
Рекомендований режим прийому АБ в осіб без алергії на пеніцилін	АБ не призначаються	1) пеніцилін per os, 250 мг 4 р/д чи 500 мг 2 р/д 10 днів 2) амоксицилін per os 50 мг/кг маси тіла (максимум 1000 мг) 1 р/д чи 25 мг/кг маси тіла (максимум 500 мг) 2 р/д 10 днів 3) бензатин-пеніцилін в/м 1200 000 од 1 р/д	1) амоксицилін 500 мг та клавуланат 125 мг per os 3 р/д 5-7 днів 2) амоксицилін 875 мг та клавуланат 125 мг 2 р/д 5-7 днів 3) амоксицилін per os 500 мг 3 р/д 5-7 днів	АБ не призначаються
Рекомендований режим прийому АБ в осіб з алергією на пеніцилін а) без реакцій гіперчутливості I типу (анафілаксії) в анамнезі б) з анафілаксією в анамнезі	АБ не призначаються	а) 1) цефалексин per os 20 мг/кг маси тіла (максимум 500 мг) 2 р/д 10 днів 2) цефадроксил per os 30 мг/кг маси тіла (максимум 1000 мг) 1 р/д 10 днів б) 1) кліндаміцин per os 7 мг/кг маси тіла (максимум 300 мг) 3 р/д 10 днів 2) азитроміцин per os 12 мг/кг (максимум 500 мг) 1 р/д 5 днів 3) кларитроміцин per os 7,5 мг/кг (максимум 250 мг) 2 р/д 10 днів	а) 1) доксициклін per os 100 мг 2 р/д чи 200 мг 1 р/д 5-7 днів 2) левофлоксацин per os 500 мг 1 р/д 5-7 днів 3) моксифлоксацин per os 400 мг 1 р/д 5-7 днів б) 1) доксициклін per os 100 мг 2 р/д чи 200 мг 1 р/д 5-7 днів 2) левофлоксацин per os 500 мг 1 р/д 5-7 днів 3) моксифлоксацин per os 400 мг 1 р/д 5-7 днів	АБ не призначаються

та бактеріальної етіології мають однакові радіологічні ознаки, а проведення подібних обстежень збільшує витрати на діагностику щонайменше в чотири рази (Benninger M.S. et al., 2000). Оскільки простого та точного діагностичного тесту для визначення ГБРС не існує, чимало рекомендацій радять застосовувати для диференційної діагностики клінічні ознаки (Chow A.W. et al., 2012). Бактеріальна причина хвороби є ймовірнішою, якщо симптоми утримуються довше 10 днів без клінічного покращення, є тяжкими (температура тіла >39 °С, гнійні виділення з носа чи біль у ділянці обличчя тривалістю більше трьох днів поспіль) або погіршуються після періоду покращення (друга хвиля захворювання).

Належна стратегія лікування

Рекомендації IDSA (2012) радять розпочинати емпіричне застосування АБ одразу після встановлення діагнозу ГБРС на основі клінічних критеріїв (Chow A.W. et al., 2012). Препаратом вибору є амоксицилін-клавуланат, а альтернативними медикаментами можуть бути доксициклін чи респіраторний фторхінолон (табл.). Американська академія отоларингології та хірургії голови та шиї рекомендує тактику очікування та спостереження для всіх пацієнтів з неускладненим ГБРС незалежно від тяжкості (Rosenfeld R.M. et al., 2015). Деякі автори рекомендують застосовувати амоксицилін (Slavin R.G. et al., 2005; Aring A.M. et al., 2011). Хоча рекомендації IDSA ґрунтуються на існуючих даних про антибіотикорезистентність, а саме про ампіцилінрезистентність *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*, немає прямих доказів на користь амоксициліну-клавуланату. Полегшити симптоми та потенційно зменшити застосування АБ можна за допомогою інтраназального введення фізіологічного розчину чи кортикостероїдів. Пацієнтам з тяжкими симптомами, погіршенням стану, попри антибактеріальну терапію, чи наявністю повторних епізодів хвороби необхідна консультація вузьких спеціалістів

на конкретну вірусну інфекцію (Heikkinen T. et al., 2003). Ускладнення застуди включають гострий бактеріальний синусит, загострення астми та середній отит; АБ не відіграють жодної ролі в запобіганні цим ускладненням (Gonzales R. et al., 2001; Kenealy T. et al., 2013). Щороку з приводу застуди до лікарів звертаються близько 37 млн пацієнтів, і майже у третині випадків призначаються АБ (Schappert S.M. et al., 2006). Із застудою асоціюється значна кількість вірусів. Ці віруси демонструють сезонність та розповсюджуються різними шляхами: прямий контакт рук, контакт із забрудненою поверхнею чи повітряно-крапельним шляхом внаслідок чхання чи кашлю інфікованої особи (Turner R.B., 1997). Найпоширенішим шляхом передачі є прямий контакт, отже, найкращим методом профілактики є ретельне миття рук.

Належна стратегія лікування

Клінічні рекомендації стверджують, що адекватним способом лікування застуди є симптоматична терапія, а АБ не повинні призначатися, оскільки вони не є ефективними та спричиняють значне зростання ризику побічних ефектів (Gonzales R. et al., 2001; Tan T. et al., 2008). Пацієнтам, які звернулися з приводу застуди, слід пояснити, що симптоми можуть тривати до 2 тижнів, а до лікаря потрібно звернутися в разі перевищення цього терміну чи погіршення стану (Gonzales R. et al., 2001; Tan T. et al., 2008). Необхідно проінформувати хворих про ризики та переваги симптоматичної терапії, а також переконати їх у відсутності необхідності прийому АБ. Для лікування проявів застуди рекомендована симптоматична терапія. Хоча антигістамінні препарати за умов застосування як монотерапія мають більше побічних ефектів, ніж переваг, у одного із чотирьох пацієнтів, пролікованих комбінацією антигістамінний засіб + анальгетик + деконгестант, відзначалося значне зменшення симптомів (de Sutter A.I. et al., 2012). Інші симптоматичні засоби включають інгаляції

шляхів (Phillips T.G. et al., 2005) та забезпечувати хворих інформаційними матеріалами щодо адекватного застосування АБ і альтернативних засобів для ліквідації симптомів (Macfarlane J. et al., 2002). Нещодавнє дослідження показало зниження призначень АБ при ГРЗ на 85% та збільшення рівнів сатисфакції пацієнтів в умовах надання поради стосовно симптоматичного лікування та пояснення відсутності необхідності АБ при ГРЗ (Mangione-Smith R. et al., 2015). Коли потреба в АБ є незрозумілою, слід відкласти призначення АБ (тактика спостереження в динаміці) та запропонувати антибактеріальні ліки в разі відсутності покращення стану. Цей підхід також сприятиме зниженню призначень АБ та зростанню рівнів сатисфакції пацієнтів (Mangione-Smith R. et al., 2001).

Зниження призначення АБ потребує багатовимірної підходу. Систематичний огляд 39 досліджень показав, що найефективнішими є багатогранні заходи, що включають освіту лікаря, пацієнта та громадськості (Arnold S.L. et al., 2005). До того ж слід застосовувати аналіз призначень і зворотний зв'язок з лікарями та пацієнтами (Mainous A.G. et al., 2000; Linder J.A. et al., 2009). Хоча належне застосування АБ є відповідальністю кожного, працівники сфери охорони здоров'я повинні контролювати рівень призначення антибактеріальних препаратів. Зменшення кількості недоречних виписувань АБ має покращити якість медичної допомоги, зменшити фінансові витрати на охорону здоров'я та допомогти зберегти ефективність АБ.

Harris A.M., Hicks L.A., Qaseem A. *Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention*. Ann Intern Med 2016; 164: 425-434.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук



63

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб:
тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**;
поштою: **Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2**,
електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці.

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 270 грн;
- на 6 місяців – 540 грн;
- на 12 місяців – 1080 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Рекламне Агентство «Здоров'я України»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, р/р 26000053169370

у ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 300 грн,

на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс – **49291**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Агентство «Медичний проект «Здоров'я України»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28 (29);

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 40250878, р/р 26002053157539

в ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

НАША АДРЕСА:

Видавничий дім

«Здоров'я України»,

03035, м. Київ,

вул. Механізаторів, 2

Відділ передплати:

тел.: + 380 (44) 364-40-28,

e-mail: podpiska@health-ua.com

www.health-ua.com

www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

НОВИНИ МОЗ

Професійні кадри лабораторної мережі мають бути збережені

Про це наголосила заступник Міністра охорони здоров'я Оксана Сивак, відкриваючи робочу нараду керівників державних установ – лабораторних центрів МОЗ України.

«Ми маємо розробити покроковий план дій щодо розвитку служби громадського здоров'я з конкретними темами, виконавцями та термінами реалізації. Лабораторний моніторинг – це один з важливих компонентів системи громадського здоров'я. Сьогодні ми презентуємо дорожню карту запуску роботи Центру громадського здоров'я. У свою чергу чекаємо від вас плідної дискусії, обговорення проблемних питань, порад», – сказала Оксана Сивак.

Питання, що були запропоновані до роботи:

- узагальнення інформації щодо матеріально-ресурсної бази державних установ – лабораторних центрів МОЗ України;
- презентація дорожньої карти розвитку нової державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України», яка з 1 листопада запускається в першому короткому форматі;
- нормативно-правові аспекти організації надання платних послуг у сфері охорони здоров'я;
- кадрові питання розвитку структури ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ».

Наталія Нізова, генеральний директор ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» поінформувала присутніх про початок аудиту лабораторної служби в регіонах. Так, напередодні відбулася робоча поїздка заступника Міністра охорони здоров'я України Оксани Сивак та групи експертів до Львова.

Під час візиту експертна група оглянула Львівський інститут епідеміології та гігієни МОЗ України, Львівський обласний лабораторний центр МОЗ України, зустрілась з трудовими колективами Інституту та Центру, а також з керівництвом Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Активно обговорювалися питання сучасного стану та перспектив розвитку Інституту та Центру. Зокрема, мова йшла про ефективність використання мікробіологічних лабораторій, що обладнані з допомогою уряду США, та можливість їх застосування іншими медичними закладами області.

За словами Оксани Сивак, МОЗ вивчає можливість приєднання Львівського інституту епідеміології та гігієни до ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Учасникам наради було запропоноване регулярне проведення робочих зустрічей для вирішення нагальних питань, які виникають у процесі вибудовування служби громадського здоров'я.

Кожна дитина має право на дитинство. Відкрита дискусія про дитячу паліативну допомогу

28 жовтня 2016 року в Києві відбулася відкрита дискусія на тему: «Дитяча паліативна допомога». Актуальність проблеми обґрунтована кількістю українських дітей, які сьогодні потребують паліативної підтримки. За різними статистичними джерелами, в Україні – від 17,5 тис. (дані МОЗ) до 70 тис. (дані ЮНІСЕФ) таких пацієнтів.

Незважаючи на красномовні цифри, відкритих питань у дитячому паліативі залишається багато, а саме:

- З якого моменту важкохвора дитина має право отримувати паліативну допомогу та що така допомога передбачає?
- Яким чином забезпечуються права на паліативну допомогу для дітей та їхніх родин в Україні? Як забезпечуються права українських дітей, позбавлених батьківської опіки?
- Чи надано пацієнтам дитячого віку доступ до знеболюючих та психотропних лікарських засобів?

На обговорення зібралися провідні лікарі, державні чиновники, експерти, представники громадських організацій, релігійних конфесій, представники ЗМІ та батьки хворих дітей.

Анна Первова, мама паліативного пацієнта, каже, що стикалася з проблемами в наданні паліативної допомоги як під час амбулаторного лікування, так і вдома: «Коли син вийшов з реанімації, то потрапив до звичайної лікарняної палати з єдиним на всю лікарню апаратом кисню. Кількість медичного персоналу була вкрай обмежена, а хворих багато. Ми залишалися з проблемою сам на сам і не знали, що робити, бо нас (батьків) ніхто не чув, не пояснював. Коли перевелися додому, виникла інша ситуація – до сина відмовлялася їхати швидка. Нам просто відповідали, що лікарі вже нічим не можуть допомогти. Радикальне лікування результату не принесло, а культури надання паліативної підтримки просто не існувало. Мені пропонували сидіти та чекати...».

Доктор Уляна Супрун, в.о. Міністра охорони здоров'я: «Часто лікарі самі не можуть визначитися, коли слід припинити радикальне лікування та перевести хворого на паліативну підтримку. Я не бачу проблеми в наданні паліативного статусу – це не юридичний термін, а медичний діагноз. Та навіть визнаючи потребу переходу дитини на паліативну допомогу, медичні працівники не завжди розуміють, що саме така допомога повинна в себе включати. В Україні сьогодні громадські організації краще обізнані в питанні паліативу, аніж державні медичні структури. Нам вкрай потрібно навчати лікарів, навчати батьків, розвивати волонтерський рух. Окреме питання – знеболення. Наступного року в рамках Національної програми «Онкологія» буде закуплена перша партія дитячої форми морфіну. Це величезний крок для нашої країни».

Микола Кулеба, Уповноважений Президента України з прав дитини зробив окремий наголос на питанні дітей, які позбавлені батьківської опіки. Він зауважив: «Сьогодні в Україні працює близько 700 різних інтернатів. 92% з них – це освітня заклади радянського формату. І в цих закладах також перебувають діти, які потребують лікування (не завжди паліативу, але лікування). Ненормально, коли освітня заклади займаються лікуванням – це не сенс. У деяких з них, окрім анальгін та парацетамолу, немає нічого. За законом у 4-5 років дитину переводять з будинку дитини до такого інтернату. Це стрес. Значна кількість хворих дітей помирає протягом першого року перебування. Система не працює та має бути змінена найближчим часом».

Вікторія Тимошевська, директор Програми ініціативи Громадське здоров'я МФ «Відродження»: «Більшість лікарів до останнього тягнуть з наданням паліативного статусу, продовжуючи радикальне лікування навіть тоді, коли воно вже не приносить результату. Для медичного працівника відмова від подальшого лікування довіряє своєму професійному пораді, хоча це не так. Під тиском лікаря важко відмовитись від продовження виснажливого лікування й батькам. Навіть тоді, коли така відмова дає єдину реальну можливість полегшити страждання дитини на той час, який в неї ще залишився. Дати можливість дитині прожити цей час гідно, повноцінно, без болю – це гостре питання... Питання навчання, освіти, культури надання паліативної допомоги, яка вже давно існує в усьому цивілізованому світі».

Дж. Марстоун, виконавчий директор Міжнародної мережі дитячої паліативної допомоги: «Не слід вважати, що якісна паліативна допомога можлива лише в країнах розвинених економік. Навіть там, де ресурси обмежені, сьогодні працюють успішні моделі надання паліативної допомоги дітям. Серед таких прикладів: Румунія, Індія, країни Африки (навіть Малаві!). Працююча модель надання паліативної допомоги тим, хто її потребує, – це, передусім, плідне співробітництво громадських організацій, активна позиція батьків та допомога держави. Голос батьків тут дуже важливий і держава повинна цей голос чути. Це і є показник здорового суспільства».

За інформацією прес-служби МОЗ України

Психоэмоциональные расстройства у терапевтического больного и их влияние на картину соматического заболевания

Известно выражение Д.Д. Плетнева о том, что «всякий врач должен быть хорошо знаком с так называемой малой психиатрией. Это знакомство необходимо не только в видах понимания семиотики больного, но и как элемент в установке предсказания и лечения».



В.Ю. Приходько

Социально-политические события последних лет сопряжены с почти тотальным распространением психоэмоциональных расстройств в европейской популяции. Статистика десятилетней давности гласит, что в развитых странах депрессией страдает 10% населения в возрасте старше 40 лет (из них 2/3 — женщины). Среди лиц старше 65 лет депрессия встречается в 3 раза чаще. Вероятность данной патологии наиболее высока у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: среди больных ИБС их частота составляет в среднем 20%, среди госпитализированных пациентов — более 30%. В остром периоде инфаркта миокарда симптомы депрессии наблюдаются у 65% больных, в течение 18-24 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда — у каждого четвертого пациента. Каждый восьмой человек в популяции хотя бы раз в жизни нуждается в лечении антидепрессантами.

В некоторых случаях человек, страдающий тревогой или депрессией, начинает злоупотреблять алкоголем или иными препаратами, воздействующими на центральную нервную систему — ЦНС (бензодиазепиновые транквилизаторы, снотворные, нейролептики или комплексные безрецептурные препараты, содержащие эти составляющие), иногда, напротив, «с головой» уходит в работу, что часто сопровождается низкой продуктивностью, но высокими физическими и психоэмоциональными затратами.

Доказано, что у 17-27% пациентов с ИБС, проходящих процедуру коронарной ангиографии, выявляются депрессии, а у больных в постинфарктном периоде подобные нарушения обнаруживаются в 16-45% случаев. Депрессия, развивающаяся непосредственно после инфаркта миокарда, в 3,5 раза повышает риск смертельного исхода заболевания (цит. по Гарганеевой Н.П., 2008). При гипертонической болезни частота депрессии составляет 30%. Риск инсульта у пожилых пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с выраженными симптомами депрессии в 2,3-2,7 раза выше, чем у больных с АГ без депрессии. Еще в 1967 г. небольшое исследование показало, что у мужчин с фатальными последствиями острого коронарного синдрома были указания на перенесенную за 6 месяцев до этого сильную психотравмирующую ситуацию — недавнюю утрату близкого человека (Rees W.D., Lutkins S.G., 1967).

Ситуация стресса является связующим звеном между психической реакцией и нейрогуморальной регуляцией в организме. Психоэмоциональный стресс представляет собой совокупность психологических, физиологических и поведенческих реакций человека, при которой осуществляется активация симпатоадреналовой системы (Murphy V.E.P., 1994). Симпатическая активация реализуется в запуске нейрогуморальных механизмов регуляции всех жизненных функций. Вам наверняка встречались люди, которые очень легко переносят как острые, так и хронические психотравмирующие ситуации. У них уровень

психоэмоционального стресса низок, патологические связи между психическими и физиологическими реакциями не возникают, и сердечно-сосудистая система остается в относительном покое даже на фоне значимой социальной травмирующей ситуации.

Депрессия — это психическое расстройство, характеризующееся депрессивной триадой: снижением настроения, утратой способности переживать радость (ангедония), нарушениями мышления (негативные суждения, пессимистический взгляд на происходящее и т. д.) и двигательной заторможенностью. Депрессивное расстройство начинается с того, что у человека исчезают вкус к жизни, способность испытывать удовольствие; возникает чувство печали и отчаяния, невозможность действовать, иногда появляются суицидальные мысли. Человек чувствует себя раздраженным, одиноким, усталым, ничтожным, никому не нужным, в любой момент может расплакаться без всякой причины. Мир кажется серым и пустым, а собственная жизнь — несчастной. Снижается самооценка. Часто первыми признаками депрессии, еще до осознания больным своего состояния, являются нарушения сна — трудности засыпания, сопровождаемые тяжелыми мыслями, короткий, чуткий сон, ранние пробуждения (в 3-4 часа утра) и сонливость в дневное время. Также нарушаются пищевые привычки — человек начинает либо много есть, либо, напротив, теряет аппетит.

Депрессии в соответствии с причинами их возникновения классифицируют на реактивные, эндогенные, соматогенные и связанные с приемом препаратов (ятрогенные).

- **Реактивная депрессия**, как правило, спровоцирована внешней ситуацией — драматическими переживаниями (потеря близкого человека, работы, общественного положения). Иногда она возникает при чрезмерной нагрузке мозга в результате стресса, в основе которого могут лежать как физиологические, так и психосоциальные факторы.

- **Эндогенная депрессия** возникает вне связи с социальными или физиологическими факторами, причины неясны. Вероятно, имеет место изменение уровня нейромедиаторов (серотонина, влияющего на сознание и настроение, норадреналина и дофамина). Склонность к депрессии бывает обусловлена генетически (подозревают дефект белка, транспортирующего серотонин).

- **Соматогенная депрессия** может проявляться как симптом соматических заболеваний (инсульт, деменция, эпилепсия, инфекции и новообразования ЦНС, болезнь Паркинсона, нарколепсия, синдром обструктивного апноэ сна, черепно-мозговая травма, гепатоцеребральная дистрофия — болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Иценко-Кушинга, болезнь Аддисона, гиперальдостеронизм, нарушение функции щитовидной железы, послеродовые гормональные изменения, новообразования, сердечная недостаточность, хроническая почечная

недостаточность (ХПН), гиповитаминозы витамина В12, С, ниацина или тиамина).

- **Ятрогенная депрессия** возникает в результате побочного действия некоторых лекарств (бета-адреноблокаторов, нейролептиков, транквилизаторов, гормональных препаратов, антибиотиков, анальгетиков, антигипертензивных средств, иммунодепрессантов, химиопрепаратов).

Основные симптомы депрессии:

- подавленное настроение, не зависящее от обстоятельств, в течение длительного времени (от двух недель и более);
- ангедония — потеря интереса или удовольствия от ранее приятной деятельности;
- выраженная утомляемость, «упадок сил», характеризующиеся стабильностью данного состояния (в течение месяца).

Дополнительные симптомы:

- пессимизм;
- чувство вины, бесполезности, тревоги и/или страха;
- заниженная самооценка;
- неспособность концентрироваться и принимать решения;
- мысли о смерти и/или самоубийстве;
- нестабильный аппетит, снижение или прибавление в весе;
- нарушенный сон, бессонница или избыточная сонливость;
- ощущение жжения в груди или другие соматические симптомы.

Наиболее известными среди субъективных психометрических шкал для скрининга депрессии и тревоги являются Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Zigmond A., 1983), шкала Цунга (Zung W.W., 1965), шкала депрессии Бека (Beck A., 1961), HDRS — шкала Гамильтона для определения тревоги и депрессии (адаптирована Дробизевым М.Ю., 1993).

Теснейшим образом с депрессивным и тревожным расстройством связан синдром вегетативной дисфункции. Психоэмоциональный стресс реализуется через изменение активности вегетативной системы (симпатоадреналовая активация, парасимпатическая активация или дисбаланс двух ветвей вегетативной системы). Вегетативная дисфункция (ВД, вегетососудистая дистония, нейроциркуляторная дистония) — полиэтиологический синдром, характеризующийся дисфункцией вегетативной (автономной) нервной системы, функциональными нарушениями со стороны практически всех систем организма (в основном сердечно-сосудистой), низкой устойчивостью к стрессовым ситуациям с расстройством гомеостаза и функциональными нарушениями. Клинические проявления вегетативного дисбаланса чрезвычайно многообразны и имитируют различные соматические заболевания.

Г.М. Покалев (2002) описывает у больных ВД около 150 симптомов и 32 клинических синдрома.

Синдром вегетативной дисфункции объединяет симпатические, парасимпатические и смешанные симптомокомплексы, проявляющиеся постоянно или в виде пароксизмов

(вегетативно-сосудистых кризов). При гиперсимпатикотонии наблюдаются тахикардия, побледнение кожных покровов, повышение АД, ослабление перистальтики кишечника, мидриаз, озноб, ощущение страха и тревоги. Симпатоадреналовый криз: головная боль, онемение и похолодание конечностей, бледность, повышение АД до 150/90-180/110 мм рт. ст., ЧСС до 110-140 уд./мин, боли в области сердца, возбуждение, двигательное беспокойство, иногда температура тела повышается до 38-39 °С. Ваготония характеризуется следующими симптомами: брадикардия, затруднение дыхания, покраснение кожи лица, потливость, саливация, понижение АД, желудочно-кишечные дискинезии. Вагоинсулярный криз: ощущение жара в области головы и лица, удушье, тяжесть в голове, тошнота, слабость, потливость, головокружение, позывы на дефекацию, усиление перистальтики кишечника, миоз, урежение пульса до 45-50 уд./мин, снижение АД до 80/50 мм рт. ст., возможны кожные проявления в виде крапивницы или отека Квинке. Смешанные кризы характеризуются сочетанием симптомов либо поочередным их проявлением. Также могут наблюдаться красный дермографизм, зоны гипералгезии в предсердечной области, «пятнистая» гиперемия верхней половины грудной клетки, гипергидроз и акроцианоз кистей рук, тремор кистей, неинфекционный субфебрилитет, температурные асимметрии.

Описанная симптоматика не укладывается в клиническую картину какого-либо одного внутреннего заболевания, поэтому таким пациентам не сразу устанавливают диагноз и назначают лечение, что усугубляет их депрессивное расстройство. В таких «сложных» случаях рекомендуем протестировать больного на наличие тревожно-депрессивной симптоматики и подобрать соответствующее лечение.

Показано, что вегетативная дисфункция тесно связана с болью в спине и шее (Ярошевский А.А., 2008). Автор проанализировал частоту вегетативных пароксизмов и обнаружил, что у 25% больных вегетативные кризы возникли в острую фазу болевого синдрома, у 30% — на фоне хронической миофасциальной боли в сроки от 1 месяца и позже, у 45% — наблюдались до возникновения мышечно-скелетной боли, а с ее появлением участились. Было показано, что обострение боли в шейно-воротниковой зоне ассоциировалось с липотимией (предобморочным состоянием). Боли, связанные с мышечным напряжением, были более выражены у лиц с гиперсимпатикотонией. Мышечное напряжение в плечевом поясе и шее, нарушение микроциркуляции в мышцах шеи, нарушение венозного оттока от головы у людей с психоэмоциональными и вегетативными расстройствами объясняет и высокую частоту у них головной боли напряжения.

В настоящее время депрессию можно рассматривать как общемедицинскую проблему в связи с высокой вероятностью коморбидности, в частности сочетания с сахарным

СУФЕР®

Sufer®

ЗАЛІЗА (ІІІ)-ГІДРОКСИД
САХАРОЗНИЙ КОМПЛЕКС
без декстрану¹

Fe

ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ ПРЕПАРАТ ЗАЛІЗА
для швидкої клінічної
і гематологічної корекції дефіциту гемоглобіну

В 2 рази
швидше

у порівнянні з іншими
формами препаратів заліза²



 ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua



Лідер ринку
інфузійних препаратів
України



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ СУФЕР®. СКЛАД. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (ІІІ) гідроксид сахарозного комплексу. **ЛІКАРСЬКА ФОРМА.** Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА.** Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза. Код АТС. В03А С02. **ПОКАЗАННЯ.** Залізодефіцитні стани: при необхідності швидкого поповнення заліза (тяжка постгеморагічна анемія, терапія еритропоетином); при неефективності терапії пероральними препаратами заліза (синдром порушеного кишкового всмоктування, хронічний ентероколіт, неспецифічний виразковий коліт, після резекції шлунка, тонкого кишечника). **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Суфер® вводиться тільки внутрішньовенно, шляхом довготривалої ін'єкції чи краплинно, а також у венозну ділянку діалізної системи. Засіб не призначений для внутрішньом'язового введення. Внутрішньовенне краплинне введення. Суфер® бажано вводити шляхом краплинної інфузії, щоб зменшити ризик розвитку артеріальної гіпотензії і небезпеку попадання розчину в насколовений простір. Внутрішньовенне струминне введення. Суфер® можна також вводити внутрішньовенно повільно у вигляді нерозведеного розчину зі швидкістю 1 мл за хвилину (5 мл (100 мг заліза) вводиться за 5 хв), але максимальний об'єм розчину не повинен перевищувати 10 мл (не більше 200 мг заліза) за одну ін'єкцію. Суфер® можна вводити безпосередньо у венозну ділянку діалізної системи, суворо дотримуючись правил проведення для внутрішньовенної ін'єкції. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Гіперчутливість до компонентів препарату. Анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза. Наявність ознак перенасичення організму залізом (гемосидероз, гемохроматоз) або порушення процесу його виведення. **ПОБІЧНА ДІЯ.** Всі симптоми спостерігалися дуже рідко (частота виникнення < 0,01 % і > 0,001 %) і були тимчасовими; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезії; з боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія, колаптоїдний стан, відчуття жару, приливи крові, периферичні набряки; з боку дихальної системи: бронхоспазм, задишка; з боку травної системи: біль в животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання; з боку шкірних покривів: еритема, свербіння, висип, порушення пігментації, підвищення пітливості; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, біль в спині, набряк суглобів, м'язовий біль, біль в кінцівках; з боку імунної системи: анафілактоїдні (псевдоалергічні) реакції, набряк гортані, набряк обличчя; порушення загального характеру: астенія, біль в грудях, відчуття тягаря в грудях, слабкість, нездужання, блідість, підвищення температури тіла, озноб; реакції в місці ін'єкції: біль і набряк. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом. **ЛІТЕРАТУРА:** 1. Інструкція з медичного застосування препарату «СУФЕР®». 2. Al-Momen A.K., Al-Meshari A., Al-Nuaim L., Saddique A., Abotabib Z., Khashoggi T., Abbas M. Intravenous iron sacrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy// Eur.J. of Obstetr. and Gynecol. and Repr.Biol.- 1996.-Vol. 69.-P.121-124. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РСМ03 України № UA/13269/01/01 від 04.10.2013 №860. Перед використанням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування і загальними застереженнями. Розробка макету: ТОВ «Бі-Брайт Медіа».

Препараты железа в лечении анемии, индуцированной химиотерапией

Одним из наиболее частых симптомокомплексов, ассоциированных со злокачественным опухолевым процессом, является анемия, которая может развиваться как в результате основного заболевания, так и в качестве побочного эффекта противоопухолевого лечения, в частности химиотерапии, причем второй вариант встречается значительно чаще.

Анемия имеет место более чем в трети случаев злокачественных новообразований, а среди пациентов, получающих химиотерапию, ее частота достигает 90%. При этом, с одной стороны, химиотерапия приводит к снижению уровня гемоглобина (Hb) при всех видах онкопатологии, а с другой — уровень гемоглобина перед началом химиотерапии непосредственно влияет на ее результативность. Таким образом, коррекция анемии, вызванной применением химиопрепаратов, повышает эффективность противоопухолевого лечения, выживаемость пациентов и качество их жизни.

Как патологический процесс, анемия характеризуется уменьшением количества эритроцитов, концентрации гемоглобина в единице объема крови (≤ 12 г/дл) и развитием тканевой гипоксии, что оказывает дополнительное неблагоприятное влияние на выживаемость онкологических больных. Кроме того, гипоксия опухолевой ткани может ассоциироваться с резистентностью к химиотерапии и лучевой терапии, а также с усилением генетических мутаций и ангиогенеза опухоли, которые в значительной мере затрудняют контроль ее роста. В многочисленных исследованиях подтверждена связь гипоксии опухолевой ткани и низких показателей Hb с ухудшением прогноза течения злокачественного процесса.

В онкологической практике многие врачи рассматривают развитие умеренной анемии у пациентов как неизбежное явление; считается, что снижение уровня Hb до 10 г/дл или даже до 8 г/дл не наносит значимого вреда состоянию таких больных. Однако результаты многих исследований по изучению взаимосвязи анемии и качества жизни опровергают данную точку зрения, показывая, что значение анемии для прогноза онкологических больных явно недооценено. Применение в онкологической практике современных химиопрепаратов, агрессивного сочетания химиотерапии с лучевой терапией, использование высоких доз интерферонов и интерлейкинов увеличивают эффективность лечения, но вместе с тем существенно ухудшают качество жизни пациентов. **Интенсификация стратегий требует активной поддерживающей терапии, в первую очередь адекватной коррекции анемии; при этом улучшение состояния пациента может рассматриваться как резерв повышения результативности лечения онкопатологии.**

Распространенность анемии у больных со злокачественными опухолями изучали в крупном многоцентровом исследовании ECAS (European Cancer Anaemia Survey), в котором приняли участие 15367 пациентов из 750 клиник. Результаты испытания показали, что на момент установления первичного диагноза анемию зарегистрировали у 39,3% пациентов, а за 6 мес на фоне противоопухолевого лечения соответствующий показатель возрос до 67,0%. У пациенток с опухолями репродуктивной системы частота анемии составляет 81%, при раке легкого — 77%, при лимфопролиферативных заболеваниях — 73%, новообразованиях желудочно-кишечного тракта — 61%, опухолях головы и шеи — 51%. В целом частота и степень тяжести анемии зависят от типа опухоли, стадии онкологического заболевания и его длительности, характера лечения. К дополнительным факторам риска развития анемии также относят низкий исходный уровень Hb, рефрактерность болезни к противоопухолевой терапии, женский пол (Ludwig H. et al., ECAS, 2004).

Анемия у онкологических больных имеет мультифакторное происхождение. Основными этиопатогенетическими механизмами развития анемии являются угнетение эритропоэза и уменьшение реутилизации железа в костном мозге, сокращение срока жизни и усиление разрушения эритроцитов на фоне противоопухолевого лечения, кровопотери в результате осложнений течения злокачественного процесса. Так, подавление эритропоэза происходит вследствие инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками (при гемобластозах), действия различных цитокинов. Для опухолевого процесса характерна гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли (ФНО). Данные цитокины обладают плеiomорфным негативным влиянием на различные этапы эритропоэза, длительность жизни эритроцитов, обмен железа. Например, ФНО тормозит утилизацию железа, разрушает мембрану эритроцитов, участвует в супрессии ранних эритроидных клеток.

В этиопатогенезе анемии при онкологических заболеваниях важная роль принадлежит ИЛ-6; одним из его эффектов является повышенный синтез в печени гепсидина — пептида, регулирующего обмен железа и эритропоэз. Гепсидин является негативным регулятором поступления железа из клеток,

блокируя его выход из макрофагов и снижая абсорбцию в тонком кишечнике. Таким образом, хроническая активация иммунной системы при неопластических процессах сопровождается вторичным повышением концентрации гепсидина и недостаточной реутилизацией железа костным мозгом при достаточных запасах в организме. Подобное состояние характерно для функционального дефицита железа.

Непосредственно угнетают кроветворение лучевая терапия и химиотерапия: препараты, содержащие платину, обладают нефротоксичностью, провоцируя снижение синтеза эндогенного эритропоэтина; цитостатики вызывают миелосупрессию, при этом наблюдается кумулятивный эффект их повторного применения, что усугубляет анемию. Лимфопролиферативные заболевания сопровождаются аутоиммунным гемолизом. Хронические скрытые кровотечения и дефицит витаминов и железа характерны для неоплазий желудочно-кишечного тракта.

По данным литературы, в целом частота железодефицита у онкологических больных составляет от 32 до 60%. Абсолютный дефицит развивается в результате недостаточного поступления алиментарного железа, снижения его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, а также повышения потребности организма в железе при хирургических вмешательствах, кровотечениях. Функциональный дефицит железа прежде всего связан с усилением эритропоэза на фоне лечения эритропоэтином (ЭПО) либо стимуляции костного мозга, а также блокированием выхода железа из макрофагов и эпителиоцитов кишечника при повышенной экспрессии острофазового пептида гепсидина. У онкологических больных чаще всего встречается сочетание патогенетических и клинических признаков абсолютного и функционального дефицита железа.

С учетом всего вышеизложенного анемия при онкологических заболеваниях может быть определена как сложное патологическое состояние, развивающееся вследствие специфики основного заболевания и усугубляющееся в процессе его лечения. Помимо анемии, вызванной миелосупрессией, повышенным гемолизом и кровотечением, развиваются анемия хронического заболевания и железодефицит. Клинические последствия анемии у онкологических больных — снижение эффективности химиотерапии и вероятности успеха лучевой терапии.

Анемия проявляется рядом симптомов, обусловленных развитием клеточной гипоксии в тканях и органах с последующим нарушением их функций. Степень выраженности этих симптомов зависит от уровня Hb, сопутствующей патологии, физиологического статуса пациента. Следует подчеркнуть, что анемия может быть одним из первых признаков онкологического заболевания. Ее первичными функциональными симптомами считаются выраженная слабость, утомляемость, одышка, тахикардия, значительное снижение работоспособности при обычных нагрузках. При этом слабость относят к основным жалобам таких пациентов, частота ее встречаемости достигает 75% и коррелирует с уровнем Hb. В условиях доступности адекватного обезболивания именно слабость и повышенная утомляемость отмечаются больными как наиболее частый симптом, существенно ухудшающий качество их жизни и являющийся одной из причин отказа от химиотерапии. Помимо этого, слабость вследствие побочных эффектов химиопрепаратов усиливается при развитии тошноты, рвоты, диареи.

Гематологически анемия, связанная с онкологическими заболеваниями, является гипопролиферативной, она может быть нормоцитарной и нормохромной, микроцитарной и гипохромной или макроцитарной. Макроцитарная анемия часто связана с недостаточностью функции костного мозга, тогда как микроцитарная чаще развивается вследствие гемолиза или нарушений метаболизма железа. В большинстве случаев анемия у онкологических больных характеризуется снижением уровня Hb (≤ 12 г/дл), нарушением утилизации железа, накоплением его в ретикулоэндотелиальной системе, что проявляется снижением уровня сывороточного железа и низкой степенью насыщения трансферрина ($\leq 15\%$) при повышении уровня ферритина. В различных публикациях критерии диагностики железодефицитной анемии у онкологических больных отличаются между собой. В частности, рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) за 2012 год предлагают диагностировать абсолютный дефицит железа при снижении уровня ферритина ≤ 30 нг/мл и степени насыщения трансферрина $\leq 15\%$. При данном варианте течения анемии лечение целесообразно начинать с препаратов

железа. Функциональный дефицит диагностируют при более высоком (до 800 нг/мл) уровне ферритина и степени насыщения трансферрина $\leq 20\%$; в этом случае препараты железа применяют со стимуляторами эритропоэза.

Стратегия коррекции анемии у онкологических больных предусматривает необходимость определения статуса дефицита железа (абсолютный или функциональный) для выбора оптимальной тактики комплексного лечения. Основными вариантами лечения анемии, индуцированной химиотерапией, являются гемотрансфузии, терапия ЭПО и препаратами железа. Гемотрансфузия позволяет быстро восполнить дефицит эритроцитов и достичь повышения Hb и гематокрита, однако связана с риском развития быстрых и отсроченных посттрансфузионных реакций и осложнений, а также с опасностью инфицирования вирусами гепатита В и С, ВИЧ, бактериальной контаминации, иммуносупрессии, перегрузки железом. При повторных трансфузиях могут отмечаться гемолитические реакции, связанные с развитием сенсibilизации к редким антигенам эритроцитов. Кроме того, существенный недостаток быстрой коррекции Hb при гемотрансфузии — кратковременность эффекта.

Альтернативой гемотрансфузии выступает использование экзогенных стимуляторов эритропоэза, которые компенсируют абсолютное или относительное снижение продукции эндогенного ЭПО. В настоящее время в онкологической практике ЭПО применяются в сочетании с препаратами железа для внутривенного введения. Данная тактика является абсолютно патогенетически оправданной, так как у онкологических больных запасы железа ограничены и при активации эритропоэза быстро истощаются. Кроме того, у таких пациентов чаще встречается функциональный дефицит железа вследствие хронической стимуляции иммунной системы в условиях злокачественного процесса, повышенной экспрессии цитокинов и усиления синтеза гепсидина. Внутривенное введение транспортной формы железа (III) и доставка его в органы эритропоэза позволяют обойти «блок» макрофагов и эпителиоцитов кишечника, вызываемую гепсидином. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировано, что внутривенное введение препаратов трехвалентного железа позволяет повысить частоту ответа на лечение ЭПО с 25–70 до 68–93%. Имеются данные, что применение препаратов железа для внутривенного введения ассоциируется со снижением затрат на лечение онкологических больных вследствие уменьшения доз ЭПО и потребности в гемотрансфузиях.

При анемии, индуцированной химиотерапией, внутривенное введение препаратов железа является методом выбора, если необходимо достичь быстрого восполнения железодефицита и увеличения уровня Hb. Кроме того, анорексия, тошнота и рвота не позволяют принимать препараты железа перорально.

Один из основных аргументов против внутривенного введения препаратов железа — риск развития аллергических реакций вплоть до анафилаксии. Сахарат железа для внутривенного введения реже других препаратов этой группы вызывает реакции гиперчувствительности, поэтому может применяться в дозе 200 мг/кг болюсом без дополнительного разведения с индивидуальным подбором дозы. Сахарат железа характеризуется низкой токсичностью; повторные его введения можно проводить каждые 1–3 нед, что хорошо подходит для пациентов онкологического профиля с анемией, индуцированной химиотерапией.

В Украине для лечения абсолютного и функционального железодефицита успешно применяется препарат железа для внутривенного введения Суфер («Юрия-Фарм»), 1 мл которого содержит комплекс гидроксида железа (III) с сахарозой, эквивалентный 20 мг железа. Суфер — высокоэффективное лекарственное средство для внутривенного введения с благоприятным профилем безопасности, применяющееся с целью коррекции абсолютного или функционального дефицита железа. Накопленный положительный опыт дает возможность рекомендовать Суфер для коррекции анемии, индуцированной химиотерапией.

В заключение можно отметить, что благодаря достижениям современной медицины и возможности длительного применения паллиативной терапии выживаемость, а также качество жизни онкологических больных повышаются. Однако в целом значимость проблемы дефицита железа как при онкологических, так и при многих других заболеваниях все еще остается недооцененной. Поэтому изучение влияния дефицита железа у пациентов онкологического профиля и расширение возможностей коррекции данного состояния представляется перспективным направлением для дальнейших исследований.

Подготовила **Наталья Позднякова**



Первичный склерозирующий холангит

Эпидемиология

Около 60% больных первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) — лица мужского пола (средний возраст — 41 год). Заболеваемость ПСХ составляет 0-1,3 случая на 100 тыс. населения, распространенность варьирует в пределах от 0 до 16,2 случая на 100 тыс. Результаты исследований, проведенных в Северной Европе, свидетельствуют о неуклонном росте показателей распространенности и заболеваемости ПСХ. В настоящее время окончательно не ясно, с чем связано это повышение: с увеличением грамотности врачей, с улучшением качества диагностики либо с применением современных методов обследования (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, ЭРХПГ, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, МРХПГ).

Клиника

ПСХ — коварное заболевание: более половины пациентов с указанной патологией не предъявляют никаких жалоб, а подтвердить диагноз даже после получения результатов печеночных проб бывает непросто. Наиболее часто при объективном осмотре обнаруживают гепато- (44% случаев) и спленомегалию (39%). Если течение заболевания сопровождается появлением жалоб, то среди них доминируют абдоминальная боль (20% случаев), зуд (10%), желтуха (6%), усталость (6%). Диагностические критерии ПСХ включают увеличение сывороточной концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ), персистирующее более 6 мес, а также холангиографические признаки стриктур билиарного дерева. В случаях, когда течение заболевания сопровождается возникновением стриктур желчных протоков, подтверждаемых данными МРХПГ или ЭРХПГ, необходимо исключить вторичный склерозирующий холангит (ВСХ; табл. 1).

Проведение биопсии печени не является обязательным, за исключением тех случаев, когда существует подозрение на поражение мелких желчных протоков или имеет место сочетанное течение ПСХ и аутоиммунного гепатита (АИГ). Магнитно-резонансная или транзиторная эластография печени — перспективные неинвазивные методы исследования, в ходе которых оцениваются механические свойства ткани (фиброз), однако их специфическая роль в оценке степени фиброза печени у больных ПСХ еще окончательно не определена.

Выделяют несколько подтипов ПСХ. Классический подтип, при котором в патологический процесс вовлекается все билиарное дерево, диагностируют у 90% больных ПСХ; у 5% пациентов патологический процесс локализуется только в мелких внутрипеченочных желчных протоках. Перекрестный синдром ПСХ и АИГ выявляют у 35% детей с ПСХ и у 5% взрослых с данной патологией.

Клиническая манифестация и характер прогрессирования ПСХ могут отличаться в зависимости от подтипа заболевания (табл. 2). Так, у пациентов с преимущественным поражением мелких внутрипеченочных желчных протоков течение заболевания более благоприятное, чем у лиц с классическим вариантом ПСХ. В то же время в отличие от больных с сочетанием ПСХ и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) пациенты, у которых ПСХ не сопровождается развитием ВЗК, могут иметь различные подтипы заболевания. Является ли указанная комбинация случайным совпадением или нет, в настоящее время окончательно не ясно, поскольку ВЗК может развиться спустя несколько лет после подтверждения ПСХ или трансплантации печени.

Примерно у 10% больных ПСХ выявляют высокие сывороточные концентрации IgG4; прогноз для жизни у таких пациентов хуже, чем у лиц с нормальным содержанием этого иммуноглобулина. Таких пациентов не стоит путать с больными, страдающими IgG4-ассоциированным холангитом (системное заболевание, характеризующееся высоким уровнем IgG4 в сыворотке крови и IgG4-положительной лимфоплазматической инфильтрацией различных органов — поджелудочной железы, желчных протоков, резким началом (с появления желтухи), возникновением билиарных стриктур, отвечающих на лечение глюкокортикоидами (преднизолон 40 мг/сут), отсутствием ВЗК). В настоящее время не существует биомаркеров, с помощью которых можно было бы точно прогнозировать характер прогрессирования какого-либо подтипа ПСХ. Однако уровень сывороточной ЩФ в 1,5 раза меньше верхней границы нормы ассоциирован с лучшим прогнозом, чем уровень ЩФ, превышающий эту границу в $\geq 1,5$ раза. В настоящее время до конца не ясно, является ли концентрация ЩФ надежной суррогатной конечной точкой для клинических исследований или же предиктором долгосрочного прогноза при ПСХ.

Как правило, ПСХ прогрессирует медленно, с переменными результатами. По данным одного популяционного

исследования, выживаемость пациентов с ПСХ, находившихся на стационарном лечении в 44 нидерландских больницах, была выше, чем средняя выживаемость больных, терапия которых осуществлялась в 3 трансплантационных центрах этой страны (21,3 vs 13,2 года соответственно; $p < 0,001$). Эти данные, вероятно, объясняются направлением в высокоспециализированные учреждения тяжелобольных пациентов, нуждающихся в трансплантации печени.

Бактериальный холангит, являющийся первым клиническим проявлением ПСХ у 6% пациентов, может иметь рецидивирующее течение и плохо поддаваться терапии, в большинстве случаев необходима трансплантация печени. В исследовании, в котором приняли участие 273 пациента (средняя длительность наблюдения составила 76 мес), доминирующая стриктура (сужение внепеченочного протока $< 1,5$ мм) имела место у 40% больных и, по всей видимости, была ассоциирована с развитием неоплазии у 15 из 20% пациентов. Таким образом, обнаружение доминирующей стриктуры должно насторожить медицинский персонал и рассматриваться как повод для дальнейшего углубленного обследования. Дифференцировать доброкачественный и злокачественный характер доминирующей стриктуры достаточно сложно, несмотря на внедрение метода флуоресцентной гибридизации *in situ*.

ПСХ часто сопровождается появлением различных сопутствующих заболеваний. Принимая во внимание тот факт, что ВЗК (чаще диагностируют неспецифический язвенный колит — НЯК, а не болезнь Крона) развивается у большинства пациентов с ПСХ, колоноскопия является оправданным методом диагностики для всех больных, которым впервые установлен диагноз ПСХ. По данным одного исследования, практически у всех лиц с сочетанным течением ПСХ и ВЗК (НЯК или болезнь Крона) имеет место тотальное поражение толстого кишечника, в единичных случаях диагностируются ретроградный илеит (язвенно-воспалительные изменения в терминальном отделе подвздошной кишки у больных НЯК) и незначительное поражение прямой кишки. Риск развития рака толстого кишечника у пациентов с ПСХ и сопутствующим ВЗК в 4 раза выше, чем у лиц с изолированным течением ВЗК, и в 10 раз превышает таковой в общей популяции.

Патология желчного пузыря (ЖП; конкременты, полипы, рак) часто диагностируется у больных ПСХ. Конкременты ЖП обнаруживают у 25% больных, новообразования — у 6-14% пациентов. Около 60% опухолей ЖП являются аденокарциномами; в одном исследовании показано, что при гистологическом исследовании ЖП, удаленных у больных ПСХ до или во время трансплантации печени, в 37% случаев выявили признаки дисплазии, а в 14% случаев — аденокарциномы. В экономически развитых странах ПСХ является основным фактором риска развития холангиокарциномы: вероятность возникновения этой патологии у пациентов с ПСХ в 400 раз выше, чем в общей популяции. Ежегодный риск развития холангиокарциномы у больных ПСХ составляет 2%, 30-летняя кумулятивная заболеваемость — 20%. Внезапное изменение клинической симптоматики (неожиданное появление желтухи, лихорадки, снижение массы тела) или биохимических показателей (ранее не отмечавшийся рост ЩФ и/или билирубина с прогрессирующим повышением сывороточной концентрации опухолевого маркера СА 19-9 или без такового) является показанием для дополнительного углубленного исследования. Дополнительные исследования включают ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию печени в сочетании с ЭРХПГ. Несмотря на то что достоверные биомаркеры вероятного развития холангиокарциномы у больных ПСХ пока не установлены, многие клиницисты рекомендуют ежегодно проводить УЗИ печени и определять СА 19-9.

Больные ПСХ могут страдать остеопорозом. В одном масштабном исследовании ($n = 237$) примерно 15% пациентов страдали остеопорозом (значения Т-показателя $< -2,5$). Возраст > 54 лет, индекс массы тела ≤ 24 кг/м², длительный анамнез ВЗК (≥ 19 лет) коррелировали с развитием остеопороза.

Патогенез

Наследственность, а также воздействие окружающей среды являются основными этиологическими факторами ПСХ, вовлеченными в патогенез заболевания (рис.).

Согласно существующей гипотезе после воздействия неопределенного фактора внешней среды при наличии генетической предрасположенности создаются условия для персистирующего поражения холангиоцитов (клеток,

Таблица 1. Причины ВСХ	
Причина	Вероятный патогенетический механизм
Абдоминальная травма	Повреждение с последующим образованием стриктур билиарного дерева
ВИЧ-индуцированная холангиопатия	Возникновение билиарных стриктур обусловлено инфекционным началом (как правило, <i>Cryptosporidium parvum</i>)
Амилоидоз Эозинофильная холангиопатия Болезнь «трансплантат против хозяина» Гистиоцитоз X Мастоклеточная холангиопатия Саркоидоз	Системное заболевание с вовлечением билиарного дерева
Холангиокарцинома	Неопластическая патология, напоминающая по клиническим проявлениям ПСХ
Холедохолитиаз	Стриктуры обусловлены одним или несколькими конкрементами в билиарном дереве
Воспалительная псевдоопухоль печени	Воспалительное заболевание, которое имитирует холангиографические признаки ПСХ
Ятрогенные стриктуры	Следствие хирургического вмешательства или ЭРХПГ
IgG4-ассоциированный холангит	Системное заболевание, характеризующееся высокой сывороточной концентрацией IgG4 и IgG4-лимфоплазматической инфильтрацией пораженных органов (печень, желчные протоки), которые вызывают возникновение стриктур
Интраартериальная химиотерапия	Билиарные структуры образуются вследствие инфузии фторурацила в печеночную артерию
Рецидивирующий пиогенный холангит	Прогрессирующее диффузное поражение билиарного дерева, эктазии, локальное образование конкрементов

Таблица 2. Подтипы ПСХ				
Подтипы	Диагностические критерии	Данные холангиографии	Лечение	Дополнительные данные
Классический	Типичные результаты МРХПГ или ЭРХПГ, повышение уровня ЩФ (≥ 2 раза) на протяжении 6 мес; отсутствие критериев ВСХ	Поражение мелких и крупных желчных протоков	Диагностика и лечение сочетанной патологии; эндоскопическое лечение доминирующей стриктуры; трансплантация печени при прогрессирующем течении	70-80% больных имеют ВЗК; высокий риск развития рака толстого кишечника и ЖП, холангиокарциномы и гепатоцеллюлярной карциномы
Поражение мелких протоков	Биопсия печени; повышение уровня ЩФ (≥ 2 раза) на протяжении 6 мес; отсутствие критериев ВСХ	Поражение только мелких протоков	Диагностика и лечение сочетанной патологии; трансплантация печени при прогрессирующем течении	Может прогрессировать как классический подтип; ассоциирован с более высокими показателями выживаемости и меньшим риском развития холангиокарциномы, чем классический подтип
Ассоциированный с АИГ	Лабораторные данные в пользу АИГ в сочетании с результатами МРХПГ/ЭРХПГ, подтверждающими ПСХ; отсутствие критериев ВСХ	Поражение мелких и крупных желчных протоков	Аналогично для классического подтипа; лечение АИГ	Прогноз лучше, чем при классическом подтипе, но хуже, чем при изолированном течении АИГ

выстилающих желчные протоки), что приводит к воспалению желчных протоков и инициации фиброзных изменений.

Лечение

Ведение больных ПСХ является сложной задачей: необходимо назначить терапию как для первичной патологии печени, так и для сопутствующих заболеваний, а также предусмотреть последующее лечение вероятных осложнений на терминальной стадии болезни. Пациентов с прогрессирующим течением ПСХ (в том числе больных с рефрактерными симптомами или холангиокарциномой) целесообразнее лечить в условиях высокоспециализированных центров, где используется интегрированный, мультидисциплинарный подход с участием команды специалистов (гепатологов, гастроэнтерологов, эндоскопистов, рентгенологов, хирургов-трансплантологов).

До настоящего времени эффективная медикаментозная терапия ПСХ не разработана, несмотря на большое количество клинических исследований, которые проводились на протяжении нескольких десятилетий. С учетом того, что патогенез ПСХ продолжает изучаться, определить терапевтические цели и подобрать эффективные схемы лечения не просто. Кроме того, ПСХ – достаточно редкое заболевание, гетерогенное по своему характеру, характеризующееся отсутствием надежных биомаркеров. Все это затрудняет проведение должной стратификации пациентов и определение конечных точек, необходимых для адекватного проведения клинических исследований.

Эффективность урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в лечении ПСХ изучалась во многих испытаниях. В одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов, получавших УДХК, зафиксировано снижение уровня печеночных ферментов, при этом показатели выживаемости практически не отличались от таковых у больных, принимавших плацебо. По данным другого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, риск достижения первичной конечной точки (летальный исход, трансплантация печени, минимальные критерии для трансплантации печени, цирроз, варикозно расширенные вены (ВРВ) пищевода или желудка, холангиокарцинома), был в 2,3 раза выше у пациентов, получавших высокие дозы УДХК (25 мг/кг/сут) по сравнению с соответствующим показателем у больных, принимавших плацебо (p<0,01). Поэтому существующие рекомендации по лечению ПСХ являются противоречивыми: Американская ассоциация по изучению болезней печени (AASLD) не поддерживает применение УДХК, Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG) допускает возможность назначения УДХК при условии использования стандартных суточных доз, а Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) поощряет применение УДХК в умеренной дозировке (13-15 мг/кг/сут). Учитывая противоречивость рекомендаций, по нашему мнению, следует назначать УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут на протяжении 6 мес под контролем активности печеночных ферментов. Если на протяжении указанного отрезка времени не происходит снижения концентрации ЩФ, предлагаем прекратить терапию и наблюдать за состоянием пациента либо включить больного в клиническое исследование.

В настоящее время продолжает изучаться эффективность новых препаратов в лечении ПСХ. Так, обетихолевая

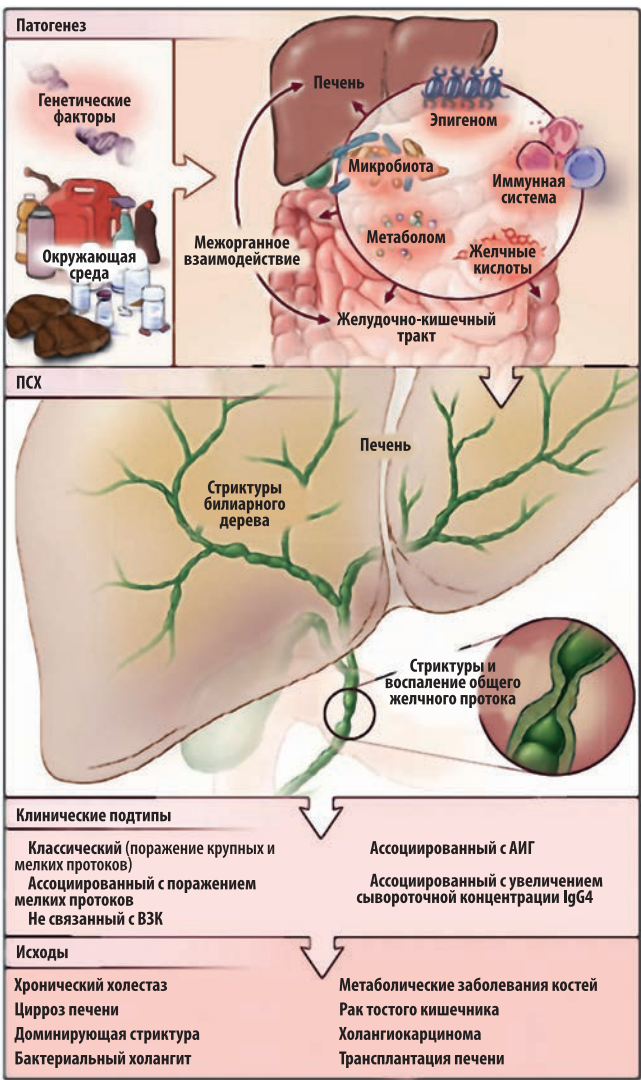


Рис. Патогенез, клинические подтипы и исходы ПСХ
ПСХ развивается в результате воздействия предрасполагающих генетических факторов и окружающей среды на локальные биологические процессы на уровне кишечника (направленное движение лимфоцитов из кишечника в печень и хроническое воспаление слизистой оболочки) и печени (активация холангиоцитов, желчная среда). ПСХ влияет на кишечный микробиом и другие динамические элементы, включая эпигеном и метаболит. Данное стохастическое воздействие окружающей среды на герминативные и соматические биологические процессы приводит к появлению различных клинических подтипов ПСХ. Персистирующий и прогрессирующий характер биологической дисфункции обуславливает появление многогранных, часто взаимосвязанных, исходов ПСХ. Последние варьируют от хронического печеночного холестаза и воспаления до злокачественной трансформации в печени и кишечнике, метаболических заболеваний костной ткани, которые могут потребовать проведения трансплантации печени.

кислота, которая представляет собой полусинтетический аналог хенодесоксихолевой кислоты и является потенциальным лигандом для фарнезоидного X-рецептора, оказывает выраженное антифибротическое действие. В данный момент проводится клиническое исследование, в котором этот препарат назначается больным ПСХ. Дизайн другого испытания предполагает применение симтузама, моноклонального антитела против одного из профибротических белков – лизилоксидазоподобному ферменту (Loxl2). Изучается также эффективность 24-нор-УДХК – синтетической желчной кислоты, способствующей возникновению

бикарбонатного холереза, индуцированного желчными кислотами; предполагается, что она может быть полезна пациентам с фиброзом печени.

Уменьшение чувствительности холангиоцитов к потенциально токсичным желчным кислотам может быть достигнуто посредством ингибирования апикального натрийзависимого транспортера желчных кислот в подвздошной кишке. В экспериментальной модели с участием лабораторных животных было показано, что снижение экспрессии печеночного профибротического гена, увеличение экспрессии противовоспалительного и антифибротического генов, а также снижение размеров пула и изменение состава желчных кислот приводят к улучшению гистологической картины печени.

В другом исследовании изучается ВТТ1023 – человеческое моноклональное антитело, которое нацелено на белок сосудистой адгезии 1 типа (молекула адгезии, необходимая для осуществления эффекта возвращения Т-клеток в кишечник). Тестируется гипотеза относительно целесообразности назначения пероральных антибиотиков в качестве дополнительного метода лечения: предполагается, что воздействие на кишечную микробиоту позволит уменьшить интенсивность врожденных иммунных реакций, играющих решающее значение в развитии билиарного воспаления и фиброза. По данным одного небольшого испытания, прием ванкомицина способствовал уменьшению уровня ЩФ к 12-й неделе терапии; в настоящее время продолжается исследование, в рамках которого изучается эффективность этого препарата у детей, больных ПСХ. В стадии планирования находится работа, предполагающая трансплантацию фекальной микробиоты больным ПСХ (интестинальный микробиом может быть вовлечен в патогенез этого заболевания).

Лечение осложнений, возникающих на терминальной стадии ПСХ, а также терапия ассоциированных и сопутствующих заболеваний описаны в таблице 3.

Лечение больных с сочетанным течением ПСХ и ВЗК должно назначаться в соответствии с положениями существующих руководств. Пациентам с ВЗК, перенесшим трансплантацию печени, следует ежегодно проводить колоноскопию с биопсией, учитывая высокий риск развития колоректального рака. Больным, не имеющим сопутствующего ВЗК, колоноскопию необходимо проводить 1 раз в 5 лет, учитывая риск развития поражения кишечника. Рекомендуется ежегодное УЗИ ЖП для обнаружения полипов или других опухолевых образований. С учетом риска возникновения неоплазий пациентам с опухолевым образованием ЖП любого размера должна быть рекомендована холецистэктомия. Показатель 5-летней выживаемости без рецидивов заболевания у лиц с ПСХ и перипортальной холангиокарциномой, перенесших трансплантацию печени после неoadъювантной химио- и лучевой терапии, составляет 65%.

В связи с прогрессирующим течением ПСХ около 40% пациентов будут нуждаться в трансплантации печени. Примечательно, что 6% трансплантаций, проведенных в США с 1988 по 2015 год, были выполнены по такому показанию, как ПСХ. Эти статистические данные заслуживают пристального внимания: с учетом редкости заболевания (1 случай на 10 тыс. населения) они подчеркивают экономическое бремя ПСХ (ежегодно на проведение трансплантации печени при ПСХ в США расходуется 125 млн долларов) и urgentную потребность в назначении эффективной медикаментозной терапии.

Показатели годичной выживаемости после трансплантации печени при ПСХ составляют примерно 85%, 5-летней выживаемости – 72%. К сожалению, в 25% случаев заболевание может рецидивировать даже после трансплантации печени. Рецидив ПСХ диагностируется на основании данных холангиографии в отсутствие явлений отторжения печени или сосудистой патологии (ишемии) в пересаженном органе. По данным одного исследования, проведение колэктомии при сочетанном течении ПСХ и ВЗК перед трансплантацией печени может снизить вероятность рецидива ПСХ после вмешательства.

ПСХ является заболеванием с окончательно не выясненным патогенезом, эффективная медикаментозная терапия данной патологии еще не разработана. Для лучшего понимания патогенеза ПСХ и разработки новых методов лечения при проведении больших исследований с участием хорошо фенотипированных когорт пациентов, а также при выполнении экспериментальных модельных (животные, органы) работ необходимо придерживаться объективных, так называемых -омик-подходов (геномика, эпигеномика, протеомика).

Статья печатается в сокращении.

Lazaridis K.N., LaRusso N.F. Primary Sclerosing Cholangitis. N Engl J Med 2016; 375: 1161-1170.

Перевела с англ. Лада Матвеева

Таблица 3. Лечение манифестных проявлений терминального заболевания печени и сопутствующей патологии при ПСХ			
Проявление	Манифестация	Обследование	Лечение
Цирроз	ВРВ пищевода или желудка, гепатоцеллюлярный рак	Скрининг для обнаружения ВРВ пищевода и желудка при помощи эзофагогастродуоденоскопии каждые 2-3 года, скрининг гепатоцеллюлярного рака с помощью УЗИ органов брюшной полости ежегодно с измерением уровня фетального α-протеина или без такового	Пациенты без вариксов: наблюдать, повторять эзофагогастродуоденоскопию. Пациенты с небольшими вариксами: назначить пероральный надол (в дозе 40 мг 2 р/сут). Пациенты с большими вариксами: лигирование; пациенты с гепатоцеллюлярным раком: оценить возможность проведения абляции, резекции или трансплантации
Ранее не отмечавшееся повышение уровня билирубина и/или СА 19-9, клинический холангит	Доминирующая стриктура (доброкачественная или злокачественная)	МРХПГ или ЭРХПГ	Пациенты с доброкачественной доминирующей стриктурой: эндоскопическая дилатация. Пациенты со злокачественной доминирующей стриктурой: оценить возможность проведения трансплантации печени или паллиативного билиарного шунтирования
Патология ЖП	Полипы, новообразования	Абдоминальное УЗИ	Пациенты с полипами или новообразованием: холецистэктомия, рассмотреть возможность проведения химиотерапии, если рак распространяется за пределы ЖП
ВЗК	Рак толстого кишечника	Колоноскопия с биопсией, наблюдение; ежегодное обследование даже после трансплантации печени	Пациенты с раком толстой кишки: колэктомия, рассмотреть возможность проведения химиотерапии в соответствии с положениями руководства по лечению рака этой локализации
Метаболические заболевания костей	Остеопения или остеопороз	Исследование минеральной плотности костной ткани, скрининг каждые 2-3 года	Пациенты с остеопенией: кальций (1,0-1,5 г/сут) и витамин D (1000 МЕ/сут). Пациенты с остеопорозом: бисфосфонаты, кальций (1,0-1,5 г/сут) и витамин D (1000 МЕ/сут)

Антибиотикотерапия, дисбактериоз и возможные риски

Антибиотики (АБ) на сегодня являются лекарственными средствами, наиболее часто назначаемыми в педиатрической практике. Последние эпидемиологические данные свидетельствуют о корреляционной связи между ранним применением АБ и заболеваемостью в зрелом возрасте. В исследовании приведены современные данные о влиянии АБ на микрофлору кишечника и рассмотрены заболевания, ассоциированные с постантибактериальным дисбактериозом.

Многочисленные современные исследования демонстрируют выраженное краткосрочное и долгосрочное воздействие АБ на разнообразие и состав микрофлоры кишечника. Одновременно с каждым днем увеличивается количество испытаний, в фокусе внимания которых оказывается роль дисбактериоза в развитии различных патологических состояний. При этом практически нет данных об исследованиях, сфокусированных на изучении прямого воздействия применения АБ в раннем возрасте на заболеваемость взрослого населения. Данный обзор посвящен исследованию иммунологических механизмов развития дисбактериоза кишечника на фоне применения АБ, а также изучению роли пристеночной микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в дальнейшем развитии распространенных заболеваний у пациентов зрелого возраста.

Проблема нерациональной антибиотикотерапии

Подавляющее большинство назначений АБ происходит в амбулаторных условиях. В США приблизительно $\frac{1}{3}$ из них являются необоснованными (Hicks et al., 2013). Чаще всего ошибки связаны с нерациональным лечением вирусных инфекций респираторного тракта и выбором АБ максимално широкого спектра действия. Некорректное применение АБ не только является причиной развития антибиотикорезистентности, но и сопровождается увеличением частоты побочных реакций (в США почти 20% нежелательных эффектов, сопряженных с приемом лекарственных препаратов, вызваны именно АБ). При этом ни осведомленность относительно негативного влияния АБ на микрофлору кишечника, ни сложности терапии антибиотикорезистентных штаммов, связанные в том числе с высокой стоимостью такого лечения, не обеспечивают должную настороженность медицинского сообщества: АБ продолжают назначаться широко и необоснованно (Vangay et al., 2015). Остается надеяться, что улучшение информированности о долгосрочных последствиях нерациональной антибиотикотерапии даст возможность избежать назначения АБ без оценки соотношения риск/польза и в конечном итоге позволит улучшить здоровье детского населения.

Этапы развития кишечной микрофлоры

Несмотря на то что на протяжении многих лет ЖКТ здорового ребенка считался стерильным до момента рождения, в недавних исследованиях предполагается, что первичная колонизация может происходить и внутриутробно (Aagaard et al., 2014; Funkhouser, Bordenstein, 2013). В любом случае уже через несколько часов после рождения слизистые оболочки ребенка, в том числе ЖКТ, подвергаются массовой колонизации микроорганизмами, обусловленной контактом с родовыми путями, фекальными массами, микробиомом кожи матери и окружающей среды. Влияние на состав микробиоты ЖКТ могут оказывать такие факторы, как недоношенность, тип вскармливания, гигиена и, конечно же, использование АБ. Несмотря на, казалось бы, хаотичную колонизацию, в США есть данные о порядке заселения бактериями слизистых оболочек ЖКТ. Так, первыми систему колонизируют Proteobacteria и Firmicutes с последующим постепенным увеличением доли Actinobacteria (за счет грудного молока). По достижении 6-месячного возраста в составе микрофлоры доминируют Bacteroidetes, при этом роль Proteobacteria и Actinobacteria постепенно снижается, что связано с увеличением доли углеводов в рационе ребенка. К концу 1-го года жизни в ЖКТ преобладают Bacteroides и Firmicutes (Vangay et al., 2015). При нормальных условиях к 3-м годам микрофлора кишечника ребенка подобна таковой взрослого человека (Yatsunenکو et al., 2012).

Следует отметить, что созревание иммунной системы ЖКТ происходит параллельно с развитием кишечного микробиома. Развитие пейеровых бляшек и брыжеечных лимфатических узлов начинается еще во внутриутробном периоде, но все эти вторичные органы иммунной системы требуют взаимодействия с кишечным микробиомом для того, чтобы обеспечить надлежащее дифференцирование и нормальное развитие адаптивного иммунитета, причем не только локального, но и системного.

Также важную роль в колонизации ЖКТ играет диета. Существуют значительные отличия в составе микрофлоры детей, находящихся на грудном или искусственном вскармливании, что обусловлено наличием в грудном молоке больших титров бифидо- и лактобактерий. Кроме того, в отличие от смесей грудное молоко содержит пребиотики и факторы, препятствующие бактериальному росту: секреторный иммуноглобулин А, лактоферрин, лизоцим и цитокины.

Механизмы развития дисбактериоза у детей

Механизмы развития дисбактериоза у детей достаточно сложные и многогранные. Состав микробиоты ЖКТ в норме быстро адаптируется к воздействию окружающей среды и изменениям состояния макроорганизма. Такая адаптивность имеет большое значение для поддержания гомеостаза кишечника. Дисбактериоз у детей можно охарактеризовать как кардинальные изменения в микробном сообществе, влияющие не только на функции ЖКТ, но и на состояние иммунной системы ребенка.

Проведено несколько современных исследований, посвященных ожирению, развивающемуся у детей на фоне постантибактериального дисбиоза. Биоразнообразие микробиома на фоне приема АБ снижается, однако восстановление количественного состава микрофлоры после отмены препарата происходит достаточно быстро. При этом таксономический состав флоры претерпевает существенные изменения, внося коррективы в функционирование ЖКТ. Микробиом становится более энергетически затратным, располагая организм хозяина к большому потреблению пищи и, соответственно, ожирению (Turnbaugh et al., 2006). Такое влияние АБ на организм наиболее вероятно в случае применения в первые 2 года жизни. Повторные эпизоды антибактериальной терапии усугубляют предрасположенность к заболеванию. Другими болезнями, часто ассоциируемыми с дисбактериозом детского возраста, являются аллергические и атопические заболевания, сахарный диабет, аутоиммунные нарушения, инфекционная патология (Vangay et al., 2015).

Существенным фактором, влияющим на развитие микробиотических нарушений ЖКТ, является возраст ребенка. В зависимости от зрелости микробиома кишечника постантибактериальный дисбактериоз может быть быстро обратимым или, наоборот, вызывать серьезные нарушения таксономического и количественного состава флоры. Наиболее подвержены развитию устойчивых дисбиотических нарушений дети в возрасте от 0 до 6 мес (van der Velden et al., 2001; Prescott et al., 1999; Rautava et al., 2004), однако потенциально опасными являются первые 2 года жизни.

Каждый отдельный эпизод применения АБ вызывает закономерные изменения в структуре и функциях пристеночной микробиоты, протекающие в несколько этапов:

- период угнетения микрофлоры;
- период восстановления;
- период формирования стойкого состава флоры.

Особенно опасными являются повторные курсы АБ, проведенные в течение первых 2 этапов. В такой ситуации наложения микробиологических и иммунологических процессов друг на друга последствия для биоценоза ЖКТ сложно спрогнозировать.

В зависимости от ряда факторов, в том числе возраста ребенка, сопутствующей патологии и антибактериального анамнеза, период формирования стойкого состава микрофлоры завершается либо полным восстановлением таксономического состава микробиоты, либо же сопровождается значительными сдвигами в количестве и составе флоры. В неблагоприятных ситуациях ЖКТ колонизируют потенциально патогенные микроорганизмы, создавая дополнительные риски развития инфекционных заболеваний. Несмотря на достаточную изученность механизмов влияния АБ на состав микрофлоры ЖКТ, крайне сложно определить этап восстановления флоры, на котором в данный момент находится конкретный ребенок, что создает дополнительные сложности для диагностики дисбиоза и затрудняет назначение повторных курсов антибиотикотерапии при необходимости.

Известно, что колебаниям подвержен состав микробиоты не только детей, но и взрослых. Однако в связи с устойчивым составом нормальной микрофлоры восстановительный период у детей в возрасте старше 2 лет и у взрослых происходит гораздо быстрее и, что немаловажно, с большей вероятностью полного возобновления таксономического состава флоры. Несмотря на кажущуюся хаотичность, траектория развития таксономического и количественного состава микрофлоры ЖКТ ребенка в возрасте до 24 мес происходит по определенным законам. В зависимости от скорости и полноты возврата микробиоты кишечника к данной траектории после курса антибиотикотерапии выделяют 3 типа восстановления флоры: быстрое, медленное и неполное. Быстрое восстановление может сопровождаться кратковременной потерей разнообразия флоры, но таксономический состав постепенно возвращается к характерному для данного возраста с минимальным воздействием на организм хозяина. При медленном восстановлении происходит задержка возврата к полноценному таксономическому составу флоры, что может сопровождаться нарушением развития иммунных органов и клеток, сосредоточенных в ЖКТ. Это создает дополнительные риски в плане возникновения инфекционных заболеваний в этот период. Кроме этого, несмотря на итоговое восстановление нормальной флоры за относительно длительный период таксономического обеднения и неустойчивости состава микробиоты, иммунная система ребенка начинает вырабатывать антитела к комменсалам, что в последующем может создать дополнительные предпосылки к развитию аутоиммунных заболеваний. В случае неполного восстановления таксономические изменения микробиоты оказываются настолько резкими, что возврат к нормальной траектории развития микрофлоры ЖКТ становится невозможным. Эти изменения сопровождаются функциональными и метаболическими нарушениями в работе кишечника, вероятность развития заболеваний инфекционного, иммунологического и аллергического характера резко повышается (Vangay et al., 2015).

Заболевания, ассоциированные с дисбактериозом

В современной литературе описываются 4 основных класса заболеваний, ассоциированных с дисбактериозом. Рассмотрим данные современной литературы о механизмах развития основных из них.

Инфекционные заболевания

Известно, что при назначении АБ чаще всего врач рассчитывает получить необходимое воздействие на 1-2 штамма патогенных микроорганизмов. В итоге изменения влияют на биоценоз ЖКТ, а период восстановления нормальной микрофлоры делает организм хозяина чрезвычайно восприимчивым к инфекционным заболеваниям (Croswell et al., 2009; Sekirov et al., 2008). Кроме очевидных кишечных инфекций, исследователи напрямую связывают прием АБ с развитием некротического энтероколита у недоношенных детей (Alexander et al., 2011; Cotten et al., 2009), ухудшением противовирусного иммунитета в отношении вируса гриппа (Abt et al., 2012), возникновением микозов (Noverr et al., 2004).

Алергія и atopические захворювання

Большое количество эпидемиологических исследований связывает ранние антибиотические воздействия на организм (особенно множественные курсы) со всевозможными atopическими заболеваниями в течение жизни (Droste et al., 2000; McKeever et al., 2002; Ong et al., 2014). Нормальное развитие вторичных органов иммунной системы, локализованных в ЖКТ, зависит от гомеостаза микрофлоры. Алергические и atopические заболевания в первую очередь связывают с дефектами адаптивного иммунитета, в значительной степени реализующимися через иммунные органы кишечника и, соответственно, микробиом (Fujimura, Lynch, 2015). В результате микробиотических нарушений затрудняется работа антигенпрезентирующих клеток; Т-клетки, в свою очередь, не получая адекватной информации об антигенах «своей» и «чужой» микрофлоры, проходят стадию дифференцировки с нарушениями. Все это потенциально связано с развитием atopических заболеваний в дальнейшем (Atarashi et al., 2013; Bisgaard et al., 2011; Bjorksten et al., 2001). В исследовании Рассела и соавт. (2012) был смоделирован антибиотик-индуцированный дисбиоз слизистых оболочек ЖКТ, что сопровождалось снижением нормальных уровней Т-клеток в сыроворотке крови и увеличением концентрации сыровороточного IgE и базофилов. Еще одно исследование показало, что проведение антибиотикотерапии у новорожденных мышей способствовало уменьшению количества клостридий в составе микрофлоры кишечника, играющих важную роль в стимуляции выработки интерлейкина-22, одной из функций которого, в свою очередь, является предотвращение проникновения в кишечник пищевых антигенов (Stefka et al., 2014).

Существует несколько исследований, изучавших связь колонизации кишечника и развития бронхиальной астмы (БА). Так, колонизация бактериями в детском возрасте позволяет предотвратить развитие БА, однако во взрослом периоде жизни — уже нет (Olszak et al., 2012). В работе Рассела и соавт. (2012) показано неблагоприятное влияние АБ на развитие БА в случае применения в детском

возрасте и, наоборот, отсутствие корреляции между терапией АБ и развитием БА у взрослых мышей.

Ожирение

Наиболее очевидной причиной антибиотик-индуцированного ожирения являются стойкие изменения таксономического состава микробиоты ЖКТ, развивающиеся, как правило, на фоне неполного восстановления микрофлоры. Кроме того, по результатам современных исследований у мышей, у которых после курса АБ увеличилась масса тела, помимо существенных таксономических сдвигов в составе флоры, отмечаются повышенные уровни короткоцепочечных жирных кислот, что объясняется увеличением количества бактериальных генов, отвечающих за их синтез (Cho et al., 2012). У данной группы мышей отмечена более низкая калорийность кала по сравнению с аналогичным параметром в контрольной группе, несмотря на одинаковое питание. Этот факт объясняется повышенной потребностью «новой» микрофлоры в энергии и, как следствие, повышенной усвояемостью нутриентов. Многие исследователи описывают прямую связь раннего (до 6 мес жизни) назначения АБ с повышенным индексом массы тела в дальнейшем (Ajslev et al., 2011; Trasande et al., 2013).

Аутоиммунные заболевания

Несмотря на доказанную роль наследственного фактора в развитии таких аутоиммунных заболеваний, как сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, есть данные о способности кишечной микробиоты выступать в качестве фактора, провоцирующего возникновение этих патологических состояний (Cani et al., 2008; Giongo et al., 2011; Lee, Mazmanian, 2010; Sellitto et al., 2012; Wen et al., 2008). Регулирование аутоиммунных реакций с участием микробиоты ЖКТ является сложным процессом и обычно включает появление адаптивного иммунитета.

Интересно, что у стерильных мышей не развиваются ревматоидный артрит и рассеянный склероз (Lee, Mazmanian, 2010). В поддержку «теории стерильности» свидетельствуют данные еще одного

исследования, в котором было показано, что развитие сахарного диабета у генетически предрасположенных мышей в стерильных условиях наступает в 2 раза реже, чем в обычных (Vach, 2002). Эти данные косвенно свидетельствуют о том, что низкая антигенная нагрузка, не требующая проведения антибактериальной терапии, способна выступать сдерживающим фактором развития аутоиммунных заболеваний. В недавних исследованиях было установлено, что количество курсов применения АБ, полученных в детском возрасте, прямо коррелирует с риском развития ювенильного ревматоидного артрита (Horton et al., 2014) и системных заболеваний ЖКТ (Hviid et al., 2011). Также существуют исследования, посвященные изучению связи проведения антибиотикотерапии и развития целиакии (Marild et al., 2013).

В целом данные о влиянии АБ на развитие аутоиммунных заболеваний немногочисленны и зачастую противоречивы. Однако знание патогенеза развития иммунных нарушений при дисбиозе ЖКТ дает основания полагать о влиянии последних на развитие аутоиммунных нарушений.

Таким образом, связь между применением антибиотикотерапии и заболеваемостью впоследствии действительно существует. Очевидно, что эти механизмы чрезвычайно сложны и не всегда понятны. Сложными и не до конца разработанными остаются диагностика стадий восстановительного периода, методы изучения колонизации слизистых оболочек у детей, нет четких критериев в отношении антибиотикотерапии, позволяющих провести грань между пользой и вредом. Информированность о том, что необоснованное назначение АБ у детей младшего возраста, особенно повторными курсами и без учета длительности восстановительного периода, может приводить к отдаленным последствиям, не ограничивающимся диареей и кандидозом, позволит существенно уменьшить количество случаев нерационального использования антибиотикотерапии в практике педиатров и семейных врачей.

Подготовила **Александра Меркулова**



Полонія медична в палаці Терещенків

«Дослухайтесь до того, що радить друг» — цей старовинний вислів найвищою мірою стосується медицини й передусім можливостей для її розвитку користуватися міжнародним досвідом через книгу. Уособленням такого співробітництва постає творча співдружність Національної наукової медичної бібліотеки України (ННМБУ) з польськими колегами в персоніфікації Окружної лікарської палати у Варшаві та Національної медичної бібліотеки в столиці братньої країни.

Плідні контакти тривають вже понад п'ять років. І ось 12 листопада в залах Національної наукової медичної бібліотеки України було урочисто відкрито Польську медичну бібліотеку. На церемонії з цього приводу зі зворушливими промовами виступили президент Окружної лікарської палати Анджея Савоні, який вже вдруге спеціально прибув до Києва з делегацією представників медичної спільноти й палко підтримує цю співдружність; радник Посольства Республіки Польща в Україні Емілія Яцюк; доктор медичних наук, письменник і дипломат Юрій Щербак, який підкреслив, що здійснюється мрія Ярослава Івашкевича, його польського старшого побратима, щодо обоюдної взаємодії. На урочистостях був присутній і Мішель Терещенко — нащадок роду меценатів, які збудували палац, де розташована бібліотека. Відкриття в Києві польської бібліотеки, третьої в світі після Риму та Парижу — важлива подія в культурному просторі України. Червону стрічку перерізали президент Окружної лікарської палати в Варшаві Анджея Савоні та президент Національної академії медичних наук України Віталій Цимбалюк.

Прологом цієї знакової події стала участь представників ННМБУ Раїси Павленко та Тетяни Остапенко у IX Конгресі Полонії медичної та II Всесвітньому з'їзді польських лікарів. Саме тут думка про розвиток осередку польської книги над Дніпром знайшла вагому підтримку. Конгрес, на якому зібралися лікарі польського походження з усіх континентів, з надзвичайною цікавістю сприйняв повідомлення киян, що бібліотеку прикрасить і окремий розділ щодо польського походження низки знаних українських лікарів, зокрема Вікентія Високовича, Володимира Підвисоцького, Володимира Ліндемана, Никандра Хржонщевського, Казімежа Пшиборовського,



Івана Сікорського, Юліуса Шимоновського, Анджея Обжута, з їхніми світлинами.

Нині в польській медичній диспозиції в Україні репрезентовано більше 6 тис. примірників книг та часописів, частина з них — англійською мовою, які також видаються в країні Джозефа Конрада. Це, скажімо, новітня монографія «Нефрологія» двома мовами. Як зазначив у виступі на відкритті Польської медичної бібліотеки академік НАМНУ Любомир Пиріг, робота в науковому плані є надзвичайно цінною. До слова, ознайомлення з цими надбаннями спонукає й оволодівати польською мовою, близькою до української, для вільних мандрівок у цій царині знань.

Знаменно, що перші примірники нового видання надійшли від приватних дарувальників. Особлива гордість Польської медичної бібліотеки — роботи з приватної колекції кардіохірурга Збігнева Релігі,



віртуоза свого фаху, що вперше в Польщі виконав трансплантацію серця, — передані до ННМБУ за сприяння Фондації розвитку кардіохірургії імені професора Збігнева Релігі та за згодою вдови вченого.

З особливим почуттям шани зупиняєшся і біля видань польського інтерніста Анджея Щекліка. Його довідники сьогодні є доступними завдяки перекладу,

який здійснив голова товариства лікарів-поляків у Києві, лауреат медалі імені Швейцера, професор Анатолій Свінціцький.

Значна кількість літератури надійшла також від клініки геріатрії, внутрішніх хвороб і метаболічних захворювань імені професора В. Орловського у Варшаві, клініки сімейної медицини інституту туберкульозу та захворювань легень у столиці Речі Посполитої, бібліотеки Варшавського медичного університету. А провідником на цих відуках дружби є патріот книги Кшиштоф Круліковські, знавець польської та української мов, ширший побратим ареопагу медичної книги в Києві. Усміхнений, доброзичливий, приязний, він прикрасив ці години у ННМБУ, над якою в цей день заклину майоріли український та польський державні прапори.

Підготував **Юрій Віленський**





А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

Стимулирующий фактор роста — ценный прогностический маркер при сердечно-сосудистых заболеваниях

Стимулирующий фактор роста (ST2) — это новый маркер, использующийся для прогнозирования и стратификации риска развития сердечной недостаточности (СН), определения вероятности неблагоприятных исходов и смерти пациентов с подтвержденным диагнозом СН, возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в будущем, а также для мониторинга и подбора наиболее эффективной терапии больных СН.

ST2 экспрессируется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями. Данный маркер отражает ремоделирование желудочков и фиброз сердца.

ST2 (Grows Stimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, также известный как T1, IL1RL1 или FIT1) — член семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1), который был обнаружен в 1989 г. на хромосоме 2q12 (рис. 1).

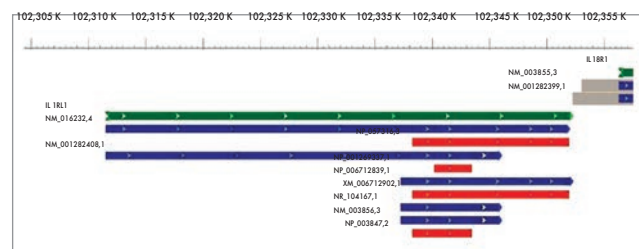


Рис. 1. Локализация гена ST2 на хромосоме 2

Примечание: зеленая полоса — ген; голубая полоса — РНК-транскрипты; красная полоса — кодирующая область.

Связь между ST2 и биомеханической деформацией в сердце была обнаружена в 2002 г. Weinberg и соавт., которые установили, что в кардиомиоцитах среди 7 тыс. генов значительно экспрессированы были именно гены ST2.

Ген ST2 кодирует белок, который относится к семейству генов иммуноглобулиновых рецепторов (особенно IL-1). ST2 имеет две изоформы: IL1RL1-β, или ST2L, — мембранный рецептор, который относится к семейству IL-1 рецепторов; IL1RL1-α, или sST2, — секреторная растворимая форма.

Относительно большая трансмембранная форма — ST2L лиганд (ST2L) — имеет три внеклеточных домена иммуноглобулина G и один трансмембранный внутриклеточный домен (рис. 2).

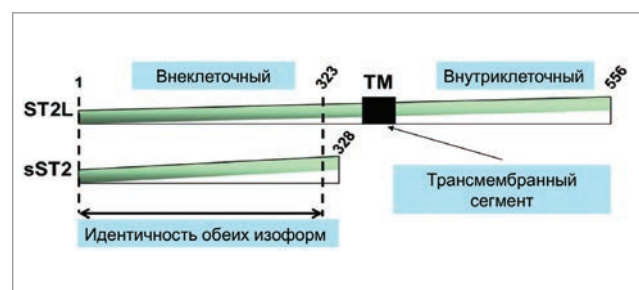


Рис. 2. Две главные изоформы белка ST2

Примечание: ST2L — трансмембранный рецептор, который состоит из внеклеточного домена, трансмембранного сегмента и внутриклеточного цитоплазматического домена; sST2 — усеченный растворимый рецептор, который может быть обнаружен в циркулирующей сыворотке крови. В sST2 отсутствуют трансмембранный и цитоплазматический домены.

Функциональным лигандом ST2L является IL-33, который высвобождается из клеток преимущественно в момент их повреждения или некротической гибели и связывается с ST2L на мембранах клеток. Это связывание стимулирует митогенактивируемые протеинкиназы (МАПК), а также приводит к активации ядерного фактора κB (NF-κB), вызывая провоспалительные эффекты.

Растворимая sST2 проявляет себя как «ловушка-рецептор» для IL-33. Растворимый sST2 связывает IL-33 и удаляет этот белок, не позволяя ему связаться с ST2L. Связывание sST2 с IL-33 ограничивает экспрессию и активацию NF-κB, что способствует уменьшению воспалительного ответа (рис. 3).

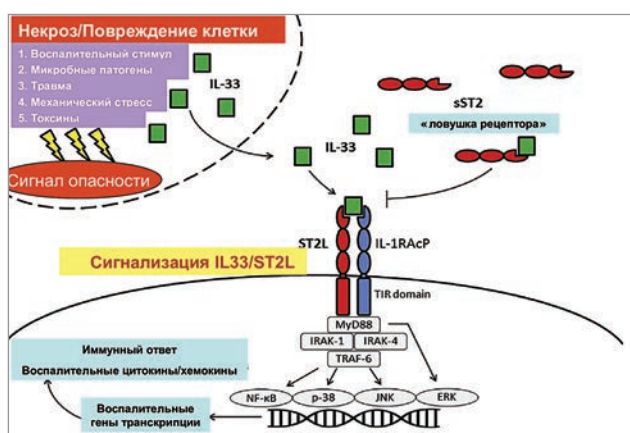


Рис. 3. Производство и связь IL-33/ST2

IL-33 экспрессируется из кардиомиоцитов, фибробластов и гладкомышечных клеток коронарных артерий человека, а sST2 и ST2 индуцируются из кардиомиоцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток после биомеханического стресса, при этом преобладает растворимая форма sST2 (рис. 4).

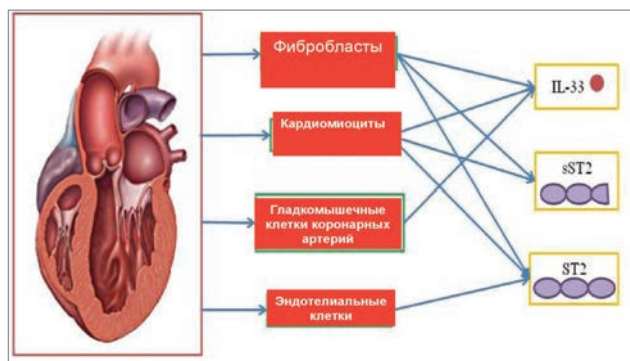


Рис. 4. Специфичность продуцирования IL-33, ST2 и sST2 кардиоваскулярными компартментами

Установлено, что ST2L опосредует эффекты IL-33, тогда как избыточное содержание sST2 приводит к гипертрофии желудочков сердца, активации процессов фиброобразования, нарушению функции желудочков сердца (рис. 5).

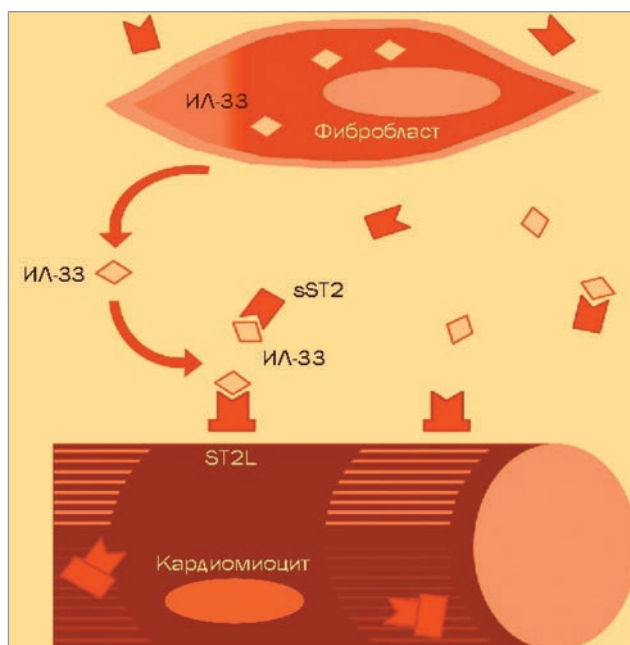


Рис. 5. Экспрессия IL-33 из кардиомиоцитов, фибробластов и связывание с ST2L и sST2

Физиологическая роль ST2 заключается в двух важных механизмах: он действует как кардиопротектор (обратимый процесс ремоделирования (фиброза) и гипертрофии), а также осуществляет иммунный ответ на воспаление.

Теоретическая концепция кардиопротекторной роли ST2 заключается в том, что перегрузка давлением способствует повышенному синтезу IL-33, который, в свою очередь, через механизм лиганд-рецепторного взаимодействия с ST2L оказывает защитное действие, выражающееся в сдерживании процессов гипертрофии и фиброза миокарда. В противоположность ST2L активация sST2-рецептора не обладает кардиопротекторным действием ввиду того, что последний не имеет ни трансмембранного, ни внутриклеточного домена, способного индуцировать какой-либо биологический эффект. Предполагается, что сигнализация IL-33-ST2L/sST2 играет важную роль в регуляции ответа миокарда на биомеханическую перегрузку. При увеличении концентрации ST2 происходит изменение внеклеточного матрикса, что приводит к повышению степени фиброза, прогрессированию гипертрофии и/или дилатации полостей сердца, тем самым обеспечивая снижение сократительной способности миокарда. Ответ здоровой сердечной ткани на повреждение или механический стресс включает продукцию и связывание IL-33 с ST2L, что запускает кардиозащитный сигнальный каскад предотвращения фиброза, ремоделирования сердца и СН. IL-33 является антагонистом гипертрофии кардиомиоцитов. Кроме того, ST2 вовлекается в процессы регуляции провоспалительной активации при широком спектре заболеваний, в том числе при хронической СН (ХСН), инфаркте миокарда, легочной артериальной гипертензии, выступая как маркер напряженности этой системы. Установлено, что циркулирующий пул ST2 хорошо и позитивно ассоциируется с величиной риска кардиоваскулярной смерти в популяции пациентов с обострением ХСН и дисфункцией миокарда (рис. 6, 7).

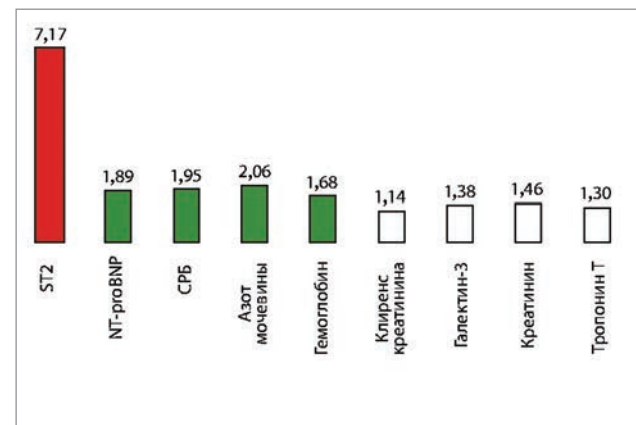


Рис. 6. ST2 — важный прогностический маркер риска смерти в течение года у пациентов с обострением ХСН
Примечание: цифровое выражение маркеров — отношение рисков.

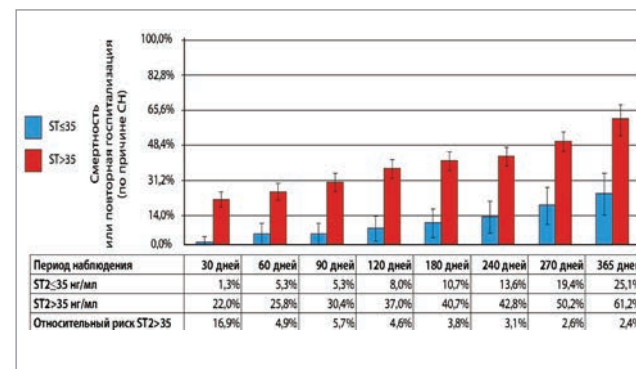


Рис. 7. Эффект высоких уровней ST2 на неблагоприятные клинические исходы

Референтные значения

Основываясь на анализе 95 перцентиль, референсный интервал у здоровых нормальных мужчин составляет 8,5-49,3 нг/мл (медиана 23,6 нг/мл), у женщин этот показатель равняется 7,1-33,5 нг/мл (медиана 16,2 нг/мл) и внутри группы 1,75-34,3 (медиана 18,8 нг/мл) (табл.). Пороговое значение для ST2 равняется 35 нг/мл независимо от пола, возраста, расы и иных факторов.

Таблица. Референсные значения ST2 у здоровых индивидов			
Параметр/Группа	Мужчины и женщины	Мужчины	Женщины
Количество (n)	490	245	245
Медиана ST2 (нг/мл)	18,8	23,6	16,2
95% доверительный интервал	18,1-19,9	21,3-25,1	15,3-17,4
Межквартильный интервал	14,5-25,3	17,6-30,6	12,4-19,9
Референсный интервал (95%)	1,75-34,3	8,5-49,3	7,1-33,5

ST2 и натрийуретические пептиды

Комбинированное использование ST2 и мозгового натрийуретического пептида (BNP) повышает прогностическую ценность этих показателей в сравнении с таковой их изолированного определения. Смертность в течение 1 года была максимальной среди пациентов, имевших наиболее высокие концентрации обоих биомаркеров (42 против 28% в группе).

В. Ку и соавт. (2010) в течение длительного времени наблюдали амбулаторных больных с ХСН. Работа этих авторов стала наиболее крупным исследованием, в котором изучалась предсказательная значимость уровня ST2 при стабильном течении ХСН. В данном испытании показана высокая диагностическая значимость ST2 при ХСН, а также то, что комбинированное измерение концентраций ST2 и NT-proBNP оказалось более информативным (на 14,9%) для определения риска, чем изолированное определение указанных маркеров. Эти данные подтверждает исследование B.D. Logi и соавт., опубликованное в 2010 г., целью которого являлось определение взаимосвязи между уровнем ST2 и структурно-функциональным состоянием миокарда. В этой работе, как и в исследовании В. Ку и соавт., было подтверждено, что сочетание повышенных концентраций ST2 и BNP имело большую прогностическую значимость по сравнению с соответствующим показателем в случае увеличения активности лишь одного маркера. Так, у пациентов, имевших одновременное увеличение концентрации ST2 и BNP, риск смерти в течение года (11%) был соответственно в 2,6 и в 5,5 раза выше, чем у лиц с повышением активности только одного из этих маркеров (5%) или с нормальными значениями указанных пептидов (2%).

Таким образом, сочетанное использование ST2 и натрийуретических пептидов улучшает стратификацию риска и клиническое ведение пациентов, помогая определить оптимальную профилактическую стратегию лечения (рис. 8, 9).

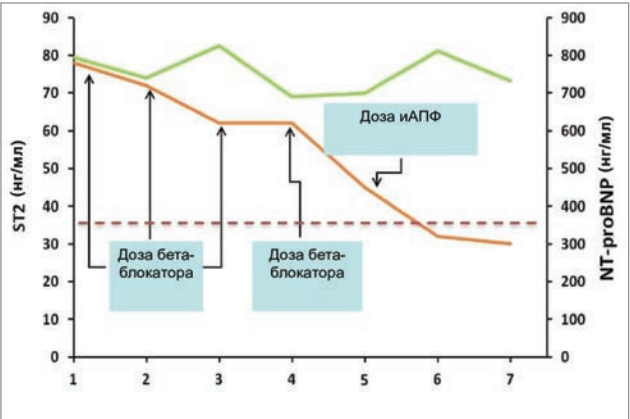
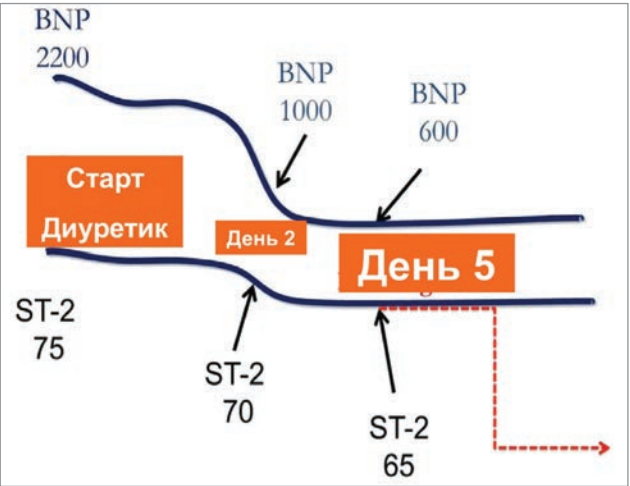


Рис. 8. Комбинированное использование ST2 и NT-proBNP для выбора оптимальной стратегии лечения

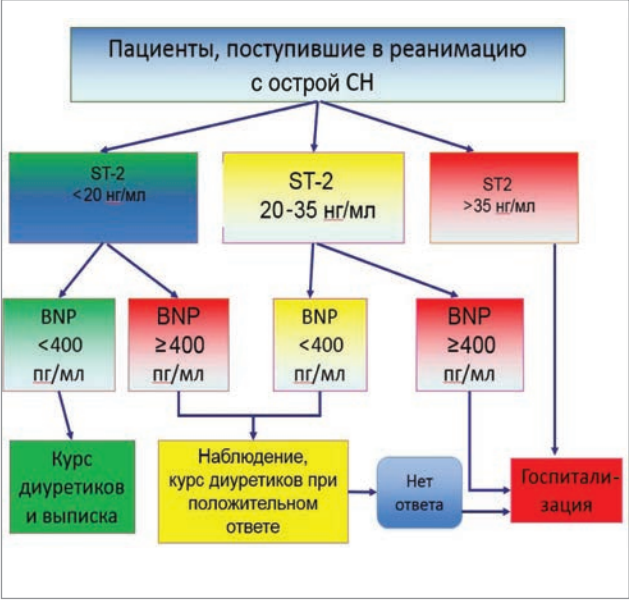


Рис. 9. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с острой СН с учетом значений ST2 и натрийуретического пептида

ST2 и галектин-3

Относительно недавно опубликованы результаты исследования, в ходе которого проводилось прямое сравнение долгосрочной прогностической значимости ST2 и галектина-3 у пациентов со стабильным течением СН. Согласно результатам данной работы, ST2 превзошел галектин-3 и продемонстрировал независимую связь с сердечно-сосудистой смертностью. Более того, в отличие от галектина-3 включение ST2 в полную модель с поправкой на смертность от всех причин сопровождалось достоверным улучшением точности прогноза больных ХСН.

Анализаторы и наборы для определения ST2

Для определения концентрации ST2 в сыворотке/плазме компания Critical Diagnostics (США) выпускает оборудование и наборы в 3 форматах: анализатор ASPECT READER™ и набор тест-систем ASPECT-PLUS™ ST2 TEST; тест-системы для экспресс-диагностики ASPECT-LF; набор для исследования методом ELISA Presage® ST2 Assay (рис. 10).

Основные преимущества ST2 и его применение в различных клинических ситуациях

- ST2 позволяет поставить диагноз СН у больных еще на бессимптомной стадии в отличие от BNP и NT-proBNP, при использовании которых необходимо наличие симптомов заболевания.
 - В отличие от натрийуретических пептидов уровень ST2 не зависит от возраста пациента, массы тела, образа жизни, наличия сопутствующих заболеваний (в т. ч. почечной дисфункции).
 - Информация об уровне ST2 может быть полезна при выборе тактики лечения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а также позволяет облегчить принятие решений в критических ситуациях.
 - Является маркером отторжения трансплантата при пересадке сердца.
 - Используется при обследовании лиц, обратившихся за медицинской помощью по поводу острой боли в груди, у пациентов с острым инфарктом миокарда и больных с терминальной стадией СН.
 - Определение ST2 позволяет прогнозировать ответ на лечебную физкультуру при ХСН.
 - ST2 имеет четкое пороговое значение, которое составляет 35 нг/мл.
 - ST2 является предиктором риска развития СН в общей популяции.
- С 2013 г. тест ST2 включен в Руководство по ведению сердечной недостаточности ACCF/AHA.

Список литературы находится в редакции.

ASPECT READER™ (анализатор для определения ST2)	ASPECT-LF (Тест-системы для экспресс определения ST2)	Presage® ST2 Assay (набор ELISA для любого микропланшетного ридера)
ASPECT-PLUS™ ST2 TEST (набор к анализатору)		
Результат через 20 мин	Результат через 15 мин	Результат через 3 ч
Вставить Тест	20 минут	ST2 Результат

Рис. 10. Анализатор и наборы для определения ST2 компании Critical Diagnostics (США)

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, А.Е. Клочков, к.м.н., П.Г. Фоменко, к.м.н.,
Н.В. Беляева, к.м.н., Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы

Продолжение. Начало в №. 18, 19.

В связи с новыми представлениями о роли генных мутаций в патогенезе ХП можно предположить, что две ведущие формы идиопатического панкреатита — с ранним и поздним началом — обусловлены разными генетическими механизмами. Более того, вариант с поздним началом может быть модифицирован внешними факторами среды, например алкоголем. В соответствии с этой гипотезой можно предположить, что у пациентов с алкоголизмом ХП развивается только при наличии генетической предрасположенности к этой патологии. Данная гипотеза подтверждается тем фактом, что алкогольный ХП диагностируется лишь у людей, злоупотребляющих спиртными напитками. Клиническая манифестация доказанного НП происходит обычно в возрасте 3-10 лет, а второй пик приходится на период 20-25 лет, то есть когда большинство пациентов начинают употреблять алкоголь [7, 16].

Существуют и другие мутации, значение в развитии НП которых доказано, в частности CFTR — гена трансмембранного регулятора муковисцидоза. Они, как и мутация SPINK 1, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. При наличии у пациента мутации CFTR развивается муковисцидоз или генетически детерминированный гипоферментный панкреатит. Такой вариант НП возможен также при недостаточности продукции и нарушении активации трипсинагена [16].

Одна из основных опасностей НП — резкое повышение риска возникновения рака ПЖ. Так, эпидемиология НП изучалась в двух независимых исследованиях в США и Европе, выявивших увеличение вероятности развития рака ПЖ у больных НП в 50-70 раз. Эти испытания проводились на основе баз данных Международной группы по изучению НП (International Hereditary Pancreatitis Study Group) и Европейского регистра НП и рака ПЖ (EUROPAC — European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer). Риск рака ПЖ у пациентов повышается после достижения ими 40 лет и составляет 40-70% в возрасте 70 лет (особенно если НП прослеживается по мужской линии). Чаще всего рак развивается в семьях с мутациями R122H, N291 или же без мутаций, но с явным фенотипом НП [16].

При подозрении на НП генетическое тестирование позволяет [15]:

- выяснить, действительно ли мутация катионного трипсинагена является причиной развития панкреатита;
- обосновать симптомы пациентов;
- провести раннюю диагностику НП у детей и выбрать дальнейшую рациональную тактику наблюдения;
- оценить степень риска у родственников пациента;
- применить превентивную терапию, которая выражается в изменении стиля жизни для уменьшения вероятности появления панкреатита и рака ПЖ.

Важность генетического тестирования определяется также тем, что в структуре причин панкреатита у детей различные мутации занимают первое место — они провоцируют ~50% случаев заболевания [12, 16].

На рис. 8 представлен алгоритм диагностики ХП. Как видно из этого алгоритма, лабораторные тесты используются при ХП прежде всего для оценки функционального состояния ПЖ и выявления ее внешнесекреторной недостаточности.

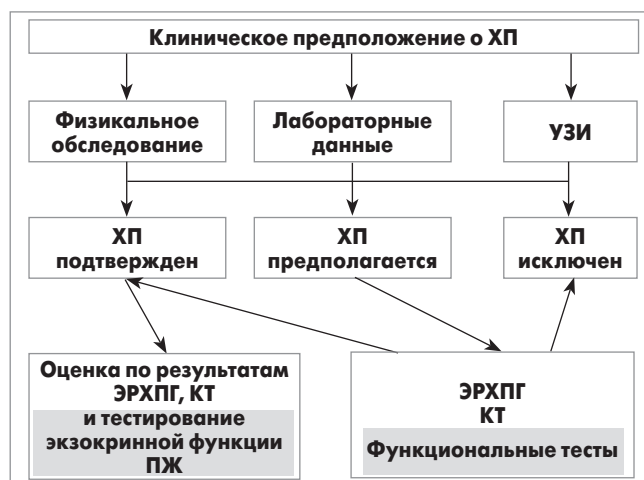


Рис. 8. Алгоритм диагностики и наблюдения за больными хроническим панкреатитом [25]

Панкреатические функциональные тесты классифицируют следующим образом:

1. Зондовые — определение содержания бикарбонатов, ферментов в дуоденальном содержимом:

1. Прямые — стимуляция непосредственно ацинарных и протоковых клеток ПЖ (секретин-панкреозиминотест, секретин-церулеинотест, зуфиллин-кальциевый тесты).
2. Непрямые — стимуляция выработки секрета и панкреозимина (тест Лунда, солянокисло-масляный тест).

II. Беззондовые:

1. Прямые — определение содержания панкреатических ферментов в кале (эластаза-1, химотрипсин и др.).
2. Непрямые — оценка содержания продуктов гидролиза субстратов:
 - в кале (копроскопия, суточное выделение жира);
 - в моче (ПАБК-тест, панкреато-лауриловый тест, тест Шиллинга);
 - в выдыхаемом воздухе (триглицеридный, протеиновый, амилазный и др.).

При использовании зондовых методов и прямых беззондовых тестов определяют активность самих панкреатических ферментов (с помощью зондовых методов — активность этих ферментов в дуоденальном содержимом, беззондовых — в кале). Различие между прямыми и непрямыми зондовыми методами состоит в том, что при проведении прямых тестов используют стимуляторы, действующие непосредственно на ацинарные и протоковые клетки ПЖ, тогда как посредством применения не прямых зондовых тестов также определяют активность панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом, но путем «косвенной» стимуляции.

Например, при проведении солянокисло-масляного теста соляная кислота и оливковое масло не действуют непосредственно на протоковые и ацинарные клетки ПЖ, а влияют на дуоденальную слизистую оболочку. Соляная кислота стимулирует S-клетки, они вырабатывают секретин, который поступает в кровь и тогда уже стимулирует протоковые клетки к продукции бикарбонатов и жидкой части панкреатического секрета. Оливковое масло воздействует на I-клетки, они синтезируют холецистокинин, а тот, в свою очередь, стимулирует ацинарные клетки ПЖ к выработке ферментов. Непрямые беззондовые тесты отличаются от всех других тем, что с их помощью оценивают не активность самих ферментов, а содержание продуктов гидролиза субстратов (результат активности ферментов) в кале, моче, выдыхаемом воздухе.

Зондовые методы исследования дуоденального содержимого. При проведении классического секретин-панкреозиминотеста (СПЗТ) больному вначале вводят секретин, стимулирующий увеличение объема секрета ПЖ и продукцию бикарбонатов. Затем — холецистокинин, способствующий усилению выработки ферментов и вызывающий сокращение желчного пузыря. Для выполнения СПЗТ необходим двухканальный гастродуоденальный зонд. Из желудочного просвета зонда постоянно аспирируют содержимое, чтобы оно не проникало в двенадцатиперстную кишку и не провоцировало дополнительной стимуляции панкреатической секреции на фоне введения секретина и холецистокинина. Получаемое из дуоденального просвета зонда содержимое исследуют (оценивают объем, уровень бикарбонатов, ферментов и т. д.). Используемый в нашей клинике двухканальный зонд имеет диаметр 5 мм.

СПЗТ считают золотым стандартом в диагностике патологии ПЖ [12, 13, 25]. До сих пор это положение является аксиомой панкреатологии. И это абсолютно понятно, ведь что может быть лучше определения активности ферментов ПЖ непосредственно в двенадцатиперстной кишке — сразу же после их продукции ПЖ и экскреции! Но, безусловно, прямые зондовые тесты нельзя идеализировать — и у них имеются определенные недостатки. В таблице 3 представлена клиническая оценка прямых зондовых функциональных тестов.

Два из перечисленных недостатков (необходимость в некоторых случаях рентген-контроля положения оливы и возможность инфицирования *N. pylori*) устранимы при наличии опытной медсестры в зондовом кабинете и одноразовых зондов или с помощью надежной их стерилизации.

Что касается опасности провокации ухудшения при введении стимуляторов панкреатической секреции, то это действительно возможно, особенно при обструктивном ХП. Для уменьшения существующего риска мы проводим

зондирование только после купирования обострения, четкого уменьшения выраженности болевого синдрома, то есть перед выпиской пациента из клиники, а иногда и после нее.

В таблице 3 указано, что СПЗТ позволяет отличить первичную недостаточность функции ПЖ от вторичной. Если имеет место первичная панкреатическая недостаточность, то ПЖ просто «выдает» меньшую активность ферментов и бикарбонатов, меньший объем секрета в дуоденальный просвет (в силу поражения паренхимы железы «сдает позиции», что наблюдается при ХП, муковисцидозе). При вторичной ПН количество ферментов ПЖ в дуоденальном просвете при проведении СПЗТ окажется нормальным, так как в этом случае ферменты синтезируются на должном уровне, но недостаточно активизируются (например, при холестазах — из-за ограниченной концентрации желчных кислот, активирующих липазу в дуоденальном просвете). Для интерпретации результатов зондового исследования выделяют патологические типы секреции ПЖ [2].

Еще одно существенное преимущество прямых зондовых тестов состоит в том, что в получаемом дуоденальном содержимом при наличии соответствующих реактивов можно определять все панкреатические ферменты (как и уровень электролитов, и физико-химические свойства дуоденального содержимого).

Таблица 3. Преимущества и недостатки прямых зондовых тестов, использующихся для определения функционального состояния ПЖ

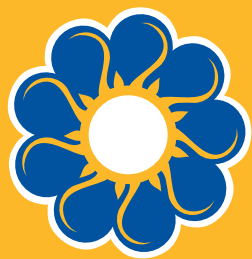
Преимущества	Недостатки
• высокие чувствительность и специфичность даже при легкой панкреатической недостаточности; • результаты не зависят от функции почек, органов дыхания и т. д.; • оценка одновременно объема секрета, дебит-часа бикарбонатов и ферментов (возможно определение типа секреции, подбор ферментного препарата по принципу компенсации); • позволяют отличить первичную недостаточность ПЖ от вторичной; • возможна комбинация с УЗИ; • выраженная корреляция со структурными изменениями ПЖ	• обременительны для больного; • длительны (1-1,5 ч); • необходим двухканальный зонд; • требуется стандартизация результатов; • в случае недостаточного опыта необходим рентген-контроль; • при отсутствии одноразовых зондов - опасность инфицирования <i>Helicobacter pylori</i> и др.; • опасность провокации ухудшения при введении стимуляторов секреции ПЖ

Но особенно важно оценивать показатели липазы, так как снижение продукции именно этого фермента ответственно в первую очередь за мальдигестию и проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ в целом. К сожалению, в отечественных руководствах почему-то указывается, что в дуоденальном содержимом не определяют липазу [1], однако это заблуждение. Получив дуоденальное содержимое, можно определить в нем все необходимые показатели. Концентрация липазы в дуоденальном содержимом важна для оценки функции ПЖ и прогноза ее патологии, при подборе дозы ферментных препаратов по принципу компенсации недостающей продукции липазы. С помощью указанного параметра оценивается и «мощность» ферментных препаратов для заместительной терапии.

Классическим *непрямым зондовым методом* для исследования внешнесекреторной функции ПЖ является тест Лунда со стандартной пищевой нагрузкой. Больному натощак вводят обычный одноканальный дуоденальный зонд, а через него — стандартный завтрак (смесь из 18 г оливкового масла, 15 г сухого молока, 40 г глюкозы, 15 мл клубничного сиропа, 30 мл теплой воды). Затем собирают четыре 30-минутные порции дуоденального содержимого, определяя в них дебит ферментов. Однако тест Лунда информативен лишь при тяжелой экзокринной недостаточности ПЖ [25], он низкочувствителен и специфичен, его результаты зависят от состояния дуоденальной слизистой оболочки и продукции ею секретина, холецистокинина. Кроме того, тест длителен по времени выполнения (2 ч). Обременительным для медперсонала является также подготовка специального завтрака [12].

Продолжение следует.

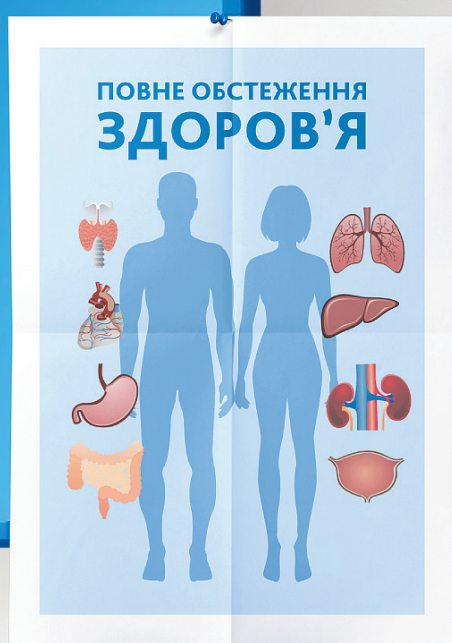




СІНЕВО
медична лабораторія

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



20000
ЛІКАРІВ



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН... – ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ¹

 Зменшує продукцію глюкози печінкою²

 Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику²

 Покращує утилізацію глюкози
тканинами²

 Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів²

 Покращує активність
усіх відомих
транспортерів глюкози²



Склад: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби і пероральні гіпоглікемізуючі препарати. Код АТС А10В А02.

Метформін належить до групи бігуанідів, що мають антигіперглікемічну властивість та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після їди. Препарат не стимулює вироблення інсуліну, тому не викликає гіперглікемію. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами: скорочення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу; підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращення захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації; сповільнення всмоктування глюкози у кишечнику. Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на сьогоднішній день видів транспортерів глюкози. Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для препаратів Сіофор® 500 та Сіофор® 850

Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 або Сіофор® 850 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для препарату Сіофор® 1000

Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний) при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження, особливо у хворих, які страждають на ожиріння:

– як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих;

– як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком старше 10 років.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома та діабетична кома. Ниркова недостатність або ниркова дисфункція (кліренс креатиніну < 60 мл/хв). Гострі стани, що здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжкі інфекційні захворювання, шок. Внутрішньосудинне введення йодвмісних контрастних речовин. Гострі або хронічні захворювання, що здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Пропасниця, стани гіпоксії (сепсис, ниркові інфекції, бронхолегеневі захворювання). Великі хірургічні втручання. Порушення функції печінки, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм. Вагітність та період годування груддю. Лактоацидоз, у тому числі в анамнезі. Дитячий вік до 10 років. Дотримання гіпокалорійної дієти (менш ніж 1000 кал/добу). Не рекомендовано застосовувати препарат хворим віком старше 60 років, які виконують важку фізичну працю, через підвищення ризику розвитку у них лактоацидозу.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Кінцеве пакування, контроль та випуск серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкцій для медичного застосування, затверджених наказами МОЗ України №1061 від 03.12.10 зі змінами від 17.10.14 №730 та №1015 від 22.11.10 зі змінами від 20.11.14 №873.

Р. П. № UA/3734/01/01 від 22.11.10 № 1015, Р. П. № UA/3734/01/03 від 03.12.10 № 1061, Р. П. № UA/3734/01/02 від 03.12.10 № 1061

1. Адаптовано з: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A PatientCentered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes Diabetes Care , January 2015, Vol. 38 no., S140–S149.

2. Інструкція для медичного застосування препарату.

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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**