

СОДЕРЖАНИЕ

Взгляд специалиста

- Гіполіпідемічні препарати другого ряду: коли, кому
О.М. Радченко 5

Экспертный центр информирует

- Відсутність ефективності лікарських засобів
О.В. Матвеева, В.П. Яйченя 8
- Розповідь про невдачу антиретровірусної терапії,
а не відсутність ефективності
антиретровірусних лікарських засобів
О.В. Матвеева, С.М. Антонюк, Л.І. Гетьман 11

Обзор

- Науково-методичні основи викладання
фармакології лікарських засобів,
що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія,
студентам медичних факультетів
О.В. Шумейко, О.В. Матвеева, С.Є. Савченко 18
- Перспективы применения кверцетина:
современный взгляд на проблему 25
- Науково-методичні основи викладання
фармакології протисудомних лікарських засобів
студентам медичного факультету
Л.Г. Гончар-Чердаклі 30

Рекомендации

- Целиакия: діагностування і ведення пацієнтів
Керівництво Американської колегії
гастроентерологів (квітень 2013 р.) 35
- Гострий панкреатит: діагностика та лікування
Рекомендації Американської колегії
гастроентерологів (липень 2013 р.) 44
- Лікування пацієнтів із atopічним дерматитом
Рекомендації Американської академії алергії,
астми й імунології,
Американської колегії з проблем алергії,
астми й імунології,
Об'єднаного комітету з питань алергії, астми й імунології
(лютий 2013 р.) 48
- Діагностика й лікування респіраторних захворювань
у дорослих і дітей
Рекомендації Інституту вдосконалення клінічних систем
(січень 2013 р.) 53

Медичні журнали
для лікаря-практика

Рациональная
фармакотерапия
96488
<http://rpht.com.ua>



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

Практична
ангіологія
94976
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна
імунологія.
Алергологія.
Інфектологія
94977
<http://kiai.com.ua>

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



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

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



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

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

Учредитель
Игорь Иванченко

Издатель
ООО «Инфомедиа ЛТД»

Генеральный директор
Татьяна Артюнина

Медицинский директор
Валерий Кидонь

Шеф-редактор
Наталия Ткаченко
natalia_tkachenko@yahoo.com
Tkachenko@id-zu.com

Медицинский редактор
Наталия Купко

**Литературные редакторы,
корректоры**
Алина Яцко, Галина Занько

Верстка/дизайн
Александр Ждан

Начальник отдела рекламы
Анастасия Чаплыженко

Менеджер по рекламе
Екатерина Панасевич
(044) 391-31-42
panasevich@id-zu.com

**Отдел подписки
и распространения**
(044) 391-31-40
Parubec@id-zu.com

Журнал издается 4 раза в год.
Тираж 10 000 экз.
Подписной индекс — 96488.

Регистрационное свидетельство
КВ № 11388-261Р от 23.06.2006 г.

Подписано в печать 13.06.2014 г.
Напечатано ООО «Издательский
дом «Аванпост-Прим»,
ул. Сурикова, 3, г. Киев, 03035

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.

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

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

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

Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 № 123/96-ВР «О лекарственных средствах». Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие указанные материалы для их размещения в издании.

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

Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции
ул. Светлицкого, 35а,
г. Киев, 04123
Тел.: (044) 391-31-46, 391-31-40

научно-практический журнал для врачей

Ф рациональная армакоТерапия

Идея журнала принадлежит
профессору Алексею Павловичу Викторову
(03.05.1945-28.04.2011)
и профессору Владимиру Ивановичу Мальцеву
(09.06.1948-23.05.2008)

Научные консультанты

Матвеева Елена Валерьевна
Морозов Анатолий Николаевич

Редакционная коллегия

Голопыхо Лариса Ивановна
Дзяк Георгий Викторович
Думенко Татьяна Михайловна
Евко Ольга Ивановна
Казимирко Виталий Казимирович
Ковтун Людмила Ивановна
Коняева Елена Ивановна
Крамарев Сергей Александрович
Логвина Ирина Александровна
Лукьянчук Виктор Дмитриевич
Посохова Екатерина Антоновна

Редакционный совет

Бабак Олег Яковлевич (Харьков)
Белоусов Юрий Борисович (Москва)
Биловол Александр Николаевич (Харьков)
Войтенко Юрий Николаевич (Киев)
Горovenko Наталья Григорьевна (Киев)
Горчакова Надежда Александровна (Киев)
Дмитриев Виктор Александрович (Москва)
Дранник Георгий Николаевич (Киев)
Дроговоз Светлана Мефодиевна (Харьков)
Зименковский Андрей Борисович (Львов)
Зупанец Игорь Альбертович (Харьков)
Ишмухаметов Айдар Аратович (Москва)
Коваленко Владимир Николаевич (Киев)
Колесник Николай Алексеевич (Киев)
Корпачев Вадим Валерьевич (Киев)
Кравчун Нонна Александровна (Харьков)
Лепяхин Владимир Константинович (Москва)
Напреенко Александр Константинович (Киев)
Пиняжко Олег Романович (Львов)
Поворознюк Владислав Владимирович (Киев)
Пухлик Борис Михайлович (Винница)
Рудык Юрий Степанович (Харьков)
Трахтенберг Исаак Михайлович (Киев)
Чекман Иван Сергеевич (Киев)
Черных Валентин Петрович (Харьков)

Гіполіпідемічні препарати другого ряду: коли, кому

О.М. Радченко,

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

Важливим аспектом фармакологічного лікування хворого серцево-судинного континууму виступає поліпрагмазія, запобігти якій неможливо. З одного боку, вона обґрунтована стандартами лікування (рекомендаціями та нормативними документами), з іншого — коморбідними станами, що є практично в кожного пацієнта, який обов'язково постійно та позитивно має приймати низку медикаментів. Тут і засоби для контролю артеріального тиску (як правило, не менше двох), і базові антиангінальні медикаменти та антитромботичні засоби. А якщо додати ще й препарати для ліквідації гіпертензивних кризів та нападів стенокардії, для зменшення проявів серцевої недостатності, для контролю порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму, то кількість ліків, які призначаються пацієнту, зростає ще більше. Не слід забувати про високу прихильність пацієнтів та лікарів до засобів метаболічної терапії. Така ситуація часто призводить до погіршення комплайенсу та безконтрольної відміни препаратів пацієнтами. Саме тому місце гіполіпідемічної терапії продовжує спричиняти дискусії незаангажованих фармацевтичними фірмами науковців.

Ефективність застосування *ліпідознижувальних препаратів* пов'язана з поліпшенням функції ендотелію, стабілізацією атеросклеротичної бляшки, гальмуванням чи регресом атеросклерозу, що призводить до клінічних наслідків [1]. Перший бум ліпідознижувальної терапії спостерігався у 70-ті роки минулого століття, коли у медичну практику широко увійшли фіbrates та секвестранти жовчних кислот, значно потіснивши нікотинову кислоту — перший гіполіпідемічний засіб. Проте сподівання науковців на остаточне вирішення проблеми серцево-судинних хвороб не справдилися, що привело до синтезу інших гіполіпідемічних засобів — статинів. Інтенсивні дослідження їхньої ефективності протягом останніх років, що фінансуються великими фармацевтичними компаніями, виявляють все нові плейотропні ефекти статинів, зумовлюючи розширення показань до їх застосування та перелік хвороб, при лікуванні яких вони мають сприятливу дію. Статини посіли вагоме місце у комплексній терапії основних хвороб серцево-судинного континууму [1], однак накопичення результатів їх використання висвітлює певні проблеми та сторонні ефекти їх застосування [2], що знову привернуло увагу науковців до інших гіполіпідемічних засобів, які тепер вважаються препаратами другого ряду. Тому **метою** нашої

роботи стало висвітлення сучасних поглядів на механізми дії гіполіпідемічних засобів другого ряду для чіткого окреслення, коли й кому слід їх призначати.

До гіполіпідемічних засобів другого ряду належать нікотинова кислота, секвестранти жовчних кислот (холестирамін, коlestипол), фіbrates, езетиміб, ω -3 ненасичені жирні кислоти, урсодезоксихолева кислота та інші, переважно рослинні, препарати.

Нікотинова кислота (препарати: Нікотинова кислота, Ніацин, Ніаліп, Вітамін РР) застосовується у клінічній практиці з середини 60-х років і є першим гіполіпідемічним препаратом, що впливає на всі ліпопротеїни і аполіпопротеїди, клінічну ефективність і безпеку якого доведено. Низька вартість у порівнянні з іншими гіполіпідемічними засобами є її перевагою. Механізм дії нікотинової кислоти полягає у пригніченні ліполізу в жировій тканині, що зумовлює:

- зменшення надходження попередників тригліцеридів (ТГ) до печінки та, відповідно, зниження інтенсивності синтезу ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ);
- зниження ендотеліальної дисфункції та схильності до тромбозу.

Від інших гіполіпідемічних засобів нікотинова кислота відрізняється здатністю підвищувати рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та знижувати вміст α -ліпопротеїну, помірним судинорозширювальним ефектом (крім церебральних судин). Найбільше обмеження для її тривалого застосування зумовлено відносно поганою переносимістю — до 40% пацієнтів відмовляються від препарату через побічні реакції, головним чином припливи, головний біль та біль у шлунку. Зменшити частоту й вираженість цих небажаних ефектів можна попереднім (за 30-60 хв) застосуванням аспірину. Небажані побічні реакції на пролонговані форми препаратів нікотинової кислоти виникають рідше, проте, за деякими даними, їхня ефективність є нижчою, а гепатотоксичність — вищою. Нікотинамід не чинить гіполіпідемічної дії.



Д.мед.н., професор
О.М. Радченко

Секвестранти жовчних кислот (препарати тільки закордонного виробництва: холестирамін (Холестирамін, Колестирамін, Квестран, Дівістірамін, Холестан, Іпокол), коlestипол (Колестипол)) використовуються у клінічній практиці як гіполіпідемічні препарати з 70-х років. Випускається холестирамін у формі порошку для перорального застосування зі смаком апельсину (pms-Cholestyramine regular orange flavour). Це аніонообмінна смола з четвертинними амонієвими групами на основі полістирольного полімерного каркаса. Механізм дії полягає у перериванні природної рециркуляції пула жовчних кислот, збагачених на холестерин (ХС), через зв'язування їх у кишках та підвищення екскреції до 10 разів. Це призводить до підвищення синтезу жовчних кислот печінкою, що зменшує внутрішньопечінковий рівень ХС. Крім того, препарати зменшують всмоктування ХС, який надходить із їжею. При застосуванні холестираміну зниження рівня ХС відзначається вже через місяць лікування. Сьогодні секвестранти застосовуються переважно як доповнення до терапії, коли необхідне подальше зниження рівня ХС на тлі застосування статинів. Пацієнтам із вираженою гіпертригліцеридемією секвестранти протипоказані, оскільки вони можуть підвищувати рівень ТГ. Перевагою секвестрантів є те, що вони не всмоктуються у кишках, і тому можуть застосовуватися у матерів, які годують грудьми, вагітних і дітей.

Застосування секвестрантів може супроводжуватися порушенням всмоктування їжі і лікарських препаратів. Тому інші ліки слід приймати не пізніше ніж за 1 годину до прийому холестираміну і не раніше ніж через 4-6 годин (а краще ще пізніше) після цього, що за умов застосування препарату кілька разів на день суттєво обмежує можливості іншої фармакотерапії. Секвестранти знижують засвоєння тироксину, варфарину, хлортіазиду, фенілбутазону, тетрацикліну, пеніциліну, дигіталісу. При відміні холестираміну може виникати дигіталісна інтоксикація. Холестирамін може також впливати на фармакокінетику препаратів, які піддаються кишково-печінковій рециркуляції (естрогени). Хоча холестирамін знижує біодоступність статинів, їхні клінічні ефекти в плані зниження вмісту холестерину є синергічними. Оскільки холестирамін зв'язує жовчні кислоти, він може перешкоджати засвоєнню в кишках жиророзчинних вітамінів А, D, К та фолатів. Тому за умов тривалого застосування холестираміну їх слід додатково включати до комплексного лікування. Бажано розпочинати терапію з одної дози препарату раз на день, через 2 дні доза може бути збільшена до 4 г холестираміну 1-6 разів на день. Препарат випускають у вигляді порошку, по 9 г у пакеті, 30 пакетів у коробці.

Фібрати (похідні фібринової кислоти, усі препарати закордонного виробництва: Ліпікард, Ліпофен СР, Трайкор 145 мг) — найбільш ефективні гіпотригліцеридемічні препарати, що також використовуються з 70-х років. Механізм дії остаточно не встановлений, хоча відомо, що фібрати взаємодіють із адипоцитними рецепторами, що активуються пероксисомними проліфераторами (PPAR); стимулюють ліпопротеїнову ліпа-

зу; мають урикозуричну дію. Крім того, фібрати підвищують інтенсивність метаболічних процесів у печінці (сповільнюють синтез ХС та пришвидшують його катаболізм), підвищують чутливість тканин до інсуліну, поліпшують толерантність до глюкози і зменшують секрецію інсуліну. Фібрати здатні підвищувати рівень ЛПВЩ та знижувати вміст ТГ і ЛПНЩ, мають протизапальну дію, можуть зменшувати агрегацію тромбоцитів, індуквану аденозиндифосфатом, арахідоновою кислотою і епінефрином. Екстравааскулярні відкладення ХС (xanthoma tendinosum et tuberosum) можуть під їхнім впливом повністю зникати. Мета-аналіз 18 досліджень з 1971 по 2010 рр. за участю 45 058 пацієнтів показав, що застосування фібрів супроводжувалося зменшенням ризиків серцево-судинних подій на 10% ($p = 0,048$), зокрема коронарних — на 13% ($p < 0,0001$), прогресування мікроальбумінурії — на 14% ($p = 0,028$), діабетичної ретинопатії — на 37% ($p < 0,0001$). Однак на загальну та серцево-судинну смертність фібрати істотно не впливали [6]. Препарат приймається 1 раз на добу в будь-який час, незалежно від їди. Пацієнтам із нирковою недостатністю потрібно знизити дози.

Езетиміб (Езетрол, Німеччина), що увійшов у клінічну практику в 2002 р., є представником нової групи гіполіпідемічних засобів, які селективно пригнічують абсорбцію ХС та деяких рослинних стеролів ворсинками тонкої кишки, внаслідок чого зменшуються запаси ХС у печінці та підвищується виведення ХС із крові. У монотерапії езетиміб приводив до зменшення рівня ЛПНЩ на 20% [8]. На відміну від секвестрантів жовчних кислот, езетиміб не підвищує їх виведення, а на відміну від статинів — не пригнічує синтез ХС у печінці. Комбінація симвастатину з езетимібом була ефективна в лікуванні пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Зараз вивчається ефективність комбінації аторвастатину з езетимібом. Проте, за даними дослідження ENHANCE (The Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression, 2008), додавання його до статину не давало позитивного ефекту [7]. Однак у деяких країнах (Канада) езетиміб включений до рекомендацій у комбінації зі статинами. Езетиміб протипоказаний при гострих хворобах печінки чи стійкому підвищенні активності трансаміназ, печінковій недостатності більше 7 балів за П'ю, вагітності, лактації, у дитячому віці. Застосовується у дозі 10 мг раз на добу.

Крім того, є препарати, які прямо не належать до гіполіпідемічних засобів, однак мають таку виражену дію. Це передусім ω -3 поліненасичені жирні кислоти та урсодезоксихолева кислота. Препарати **ω -3 поліненасичених жирних кислот** (Теком (Україна), Ейконол, Ейковіт, Максера, Омега-3, New Life 1000) є конкурентними антагоністами арахідонової кислоти — основного субстрату синтезу простагландинів, тромбоксанів і лейкотрієнів у складі фосфоліпідів клітинних мембран. Застосування їх у клініці почалося наприкінці 80-х років після вивчення причин низького поширення атеросклерозу серед населення Гренландії [5]. Особливості ω -3 кислот зумовлюють доцільність їх використання передусім у пацієнтів з інсулінорезистентністю та метаболічним синдромом.

Таблиця. Коли та кому слід призначати гіполіпідемічні препарати другого ряду

Препарат	За яких станів	Кому	Комбінації
Нікотинова кислота	– Гіперліпідемія – Неможливість застосовувати статини	– Пацієнтам, що не приймають статини – Пацієнтам без порушень вуглеводного метаболізму, бо може спричинити порушення толерантності до глюкози	Не комбінувати зі статинами: зростає загроза міопатії
Секвестранти жовчних кислот	– Холестаз (для зменшення свербіжів) – Без вираженого підвищення вмісту тригліцеридів – Гіперліпідемія II типу	– Пацієнтам із синдромом холестазу – Жінкам, які годують грудьми – Дітям – Особам без закріпів	Добре комбінуються зі статинами та/або нікотиновою кислотою, підвищуючи їхню ефективність
Фібрати	– Висока гіпертригліцеридемія – Інсулінорезистентність – Гіперліпідемія IIa, IIb, III, IV, V типів – Гіперурикемія	– Пацієнтам, що не приймають статини – Пацієнтам із гіперурикемією, подагрою – Пацієнтам із метаболічним синдромом, ожирінням – Тим, хто страждає на цукровий діабет – Особам без холелітазу – Особам без алергії на арахісову олію або соєвий лецитин	Не комбінувати зі статинами: зростає загроза міопатії
Езетиміб	– Недостатній ефект статинів чи їх непереносимість – Первинна гіперхолестеринемія	– Пацієнтам із недостатнім ефектом статинів – Особам без закріпів – Особам без печінкової недостатності	– Можна поєднувати зі статинами – Не комбінувати з фібратами
ω -3 поліненасичені жирні кислоти	– Інтенсивна м'язова та психічна активність – При потребі збільшення чутливості до інсуліну	– Пацієнтам із інсулінорезистентністю та метаболічним синдромом – Дітям – Особам без закріпів – Спортсменам та інтенсивно працюючим (фізично та розумово)	
Урсодезоксихолева кислота	– Холестаз – Функціональні та органічні порушення з боку печінки	– Пацієнтам із синдромом холестазу – Особам із будь-якими ураженнями печінки – Пацієнтам із холелітазом	У комбінації зі статинами зменшує їхню гепатотоксичність

мом, оскільки вони підвищують чутливість тканин до інсуліну, а також в осіб, які інтенсивно працюють, як фізично, так і розумово.

Гіпохолестеринемічний ефект та нормалізація ліпідного обміну під впливом **урсодезоксихолевої кислоти** (УДХК) (препарати: Урсохол (Україна), Урсолізин, Урсофальк, Урсосан) зумовлені зменшенням всмоктування ХС у кишках, пригніченням синтезу ХС у печінці, активацією екскреції ХС у жовч та підвищенням екскреції ЛПДНЩ [9]. УДХК через стимуляцію фарнезоїд-Х-рецептора- α активує кілька механізмів утилізації ліпідів: збільшення кількості PPAR, збільшення кількості тканинних рецепторів до ЛПНЩ, активацію ліпопротеїнази плазми. Крім того, холестерол-7 α -гідроксилаза (CYP7A1), що також активується під впливом УДХК, контролює рівень ХС у печінці [3]. Вперше гіпохолестеринемічна дія УДХК була описана усього п'ятнадцять років тому групою дослідників під керівництвом Р. Пупона (R. Poupon), які призначали її впродовж 2 років для лікування первинного біліарного цирозу печінки. Пізніше це було підтверджено іншими дослідженнями [4].

Відомості щодо того, кому та коли слід призначати гіполіпідемічні препарати другого ряду, підсумовано у **таблиці**.

Гіполіпідемічну дію мають також препарати переважно рослинного походження: діоскорей (кавказька – Діоспонін, ніпонська – Поліспонін), часник (Аллікоаш), морська капуста (ламінарії слані), червоний рис із гінго (Летіум), гуарова смола (Гуарем), фітостатин. Гуарова смола зменшує абсорбцію ХС,

підвищує секрецію жирних кислот та активує метаболізм ХС у печінці. Має гіполіпідемічний ефект і пірікарбат (Пармідин, Продектин).

Висновки

Гіполіпідемічні препарати другого ряду можуть призначатися у певних ситуаціях, особливо тоді, коли з будь-яких причин не застосовуються статини. Використання гіполіпідемічних препаратів другого ряду підвищує ефективність терапії. Гіполіпідемічні препарати, як і будь-які інші медикаменти, зокрема і статини, слід призначати тільки за чітко визначеними показаннями з урахуванням індивідуальних ризиків та користі.

Література

1. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / М.І. Лутай, В.І. Волков, О.А. Коваль та ін. // Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування. – Київ: Моріон, 2011. – С. 50-67.
2. Панчишин Ю.М. Статини: за і проти. – Львів, 2010. – 90 с.
3. Радченко О.М. Урсодезоксихолева кислота: досягнення, перспективи та проблеми застосування // Рациональна фармакотерапія. – 2012. – № 2. – С. 28-31.
4. Щербинина М.Б., Доценко Н.Я., Герасименко Л.В. Урсофальк: акцент на гиполлипидемический эффект // Здоров'я України. – 2010. – № 4. – С. 32.
5. Dyerberg J., Bang H.O. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos // Lancet. 1979; 8140: 433-435.
6. Saha S.A. et al. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus – a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials // International Journal of Cardiology. 2010; 141 (2): 157-166.
7. Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia // N Engl J Med. 2008; 358: 1431-1443.
8. Mitka M. Ezetimibe prescribing fails to keep up with evidence // JAMA. Published online March 19, 2014 // Електронний ресурс: <http://jama.jamanetwork.com/> on 03/24/2014.
9. Copaci I., Micu L., Iliescu L., Voiculescu M. New therapeutic indications of ursodeoxycholic acid // Rom. J. Gastroenterol. 2005; 3: 259-266.

Відсутність ефективності лікарських засобів

О.В. Матвєєва, к.мед.н., директор Департаменту післяреєстраційного нагляду,
В.П. Яйченя, начальник відділу інформаційно-аналітичної роботи,
 ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ

У медичному словнику з питань регуляторної діяльності (Medical Dictionary for Regulatory Activities, <http://bioportal.bioontology.org/ontologies/MEDDRA>), який підтримує Національний центр з біомедичної онтології (США), поняття **ефективність** загалом визначається як «здатність втручання, що виконується належним чином за найбільш сприятливих умов, спричинити бажаний благотворний ефект»; а у фармакології – «здатність лікарського засобу, біопрепарату чи виробу медичного призначення спричинити терапевтичний ефект у лікувальній дозі».

Відсутність ефективності (ВЕ) цей словник трактує як «докази меншого, ніж очікувалося, впливу лікарського засобу, біопрепарату чи виробу медичного призначення».

Проте, на нашу думку, більш влучне визначення відсутності ефективності наводить A. Alghabban у своєму Словнику з фармаконагляду (A. Alghabban. Dictionary of Pharmacovigilance, 2004): **відсутність ефективності** – це непередбачена неспроможність лікарського засобу (ЛЗ) спричинити фармакологічну дію. Іншими словами, ВЕ ЛЗ – це відсутність очікуваного ефекту при застосуванні препарату для лікування чи профілактики захворювання згідно з показаннями, зазначеними в його інструкції для медичного застосування.

Терапевтична неефективність – доволі часта лікопов'язана проблема, що може виникнути з різних причин, зокрема й через особливості метаболізму організму споживача ЛЗ. Отже, в цільовій популяції осіб, яким показаний ЛЗ, можуть існувати субпопуляції з ризиком відсутності ефективності ЛЗ. Для визначення таких підгруп пацієнтів необхідно виявляти та аналізувати випадки підозрюваної ВЕ ЛЗ при їх відповідному застосуванні за показаннями, зазначеними в інструкції для медичного застосування.

Проте неефективність ЛЗ може бути, так би мовити, «природною», тобто її можна пояснити характером захворювання, відсутністю чутливості інфекційного збудника до ЛЗ, видом ЛЗ, клінічним статусом пацієнта і т.п. Повідомляти про такі випадки ВЕ ЛЗ не слід, адже це не має сенсу і призводить до марнування часу автора повідомлення й експерта, який буде аналізувати та оцінювати такі випадки.

Однак неочікувана відсутність терапевтичної ефективності ЛЗ, зниження чи зміна його ефекту можуть

сигналізувати про важливі проблеми чи процеси, які виявляють внаслідок здійснення фармаконагляду. На думку R. Meyboom et al. (Meyboom R., Lindquist M., Flygare A.K. et al. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. Drug Saf. 2000; 23(2): 95-99), такими проблемами є:

- фармацевтичні вади:
 - підrobка ЛЗ;
 - генерик із низькою біодоступністю;
 - порушення зберігання чи транспортування;
- взаємодія:
 - зниження абсорбції;
 - індуквання ферментів;
 - пригнічення дії ферментів;
- неправильне застосування:
 - невідповідна доза;
 - невідповідна тривалість лікування;
 - застосування не за показаннями;
- резистентність:
 - збудника інфекції;
 - злоякісних клітин;
 - фармакогенетична;
- толерантність і тахіфілаксія.

Вирішення зазначених проблем автори бачать у моніторингу ефективності ЛЗ протягом раннього післяреєстраційного періоду та при тривалому застосуванні ЛЗ.

На нашу думку, слід розрізняти поняття «відсутність ефективності ЛЗ» і «відсутність результату лікування», адже вони не є тотожними.

Про відсутність ефективності лікарського засобу можна із впевненістю говорити у ситуації, коли застосування одного ЛЗ призвело до бажаного лікувального ефекту, але його заміна на інший з тою самою діючою речовиною призвела до зникнення досягнутого ефекту лікування та погіршення стану пацієнта, а після повернення до попереднього ЛЗ було повторно досягнуто лікувальної дії та поліпшення стану хворого.

Прикладом може бути ситуація, представлена у статті A. De Vuono et al. (De Vuono A., Palleria C., Scicchitano F., Avenoso T., De Sarro G., Gallelli L. Skin rash associated with generic itraconazole administration. Journal of Forensic and Legal Medicine 2013, 1-3 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1752928X13000267>). Автори описують і аналізують

випадок відсутності терапевтичного ефекту генеричного препарату алопуринолу. 56-річний чоловік протягом 5 років для лікування подагри успішно застосовував оригінальний алопуринол (Zyloric, у дозі 300 мг/день), однак з якихось причин після 5 років лікування він перейшов на генерик. Через два тижні після початку застосування генерика пацієнт звернувся до свого лікаря із симптомами загострення подагри, що були підтверджені клінічно та лабораторно. Хворому знову призначили оригінальний алопуринол, і через три дні лікування у нього зникли клінічні симптоми загострення подагри, а через 8 тижнів нормалізувалися і лабораторні показники (вміст сечової кислоти – 5,6 мг/дл, С-реактивного білка – 4,9 мг/дл).

Оскільки пацієнт не змінював дієту, а отже, напад подагри не був пов'язаний зі зміною харчування, автори статті висувують дві гіпотези можливого механізму відсутності ефективності генеричного алопуринолу:

- різниця у $\pm 5\%$ активної речовини чи $\pm 20\%$ у біоеквівалентності між брендовим та генеричним препаратом, особливо у пацієнтів із прискореним метаболізмом P450 (CYP450);
- відмінності у допоміжних речовинах, які впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарського засобу, а отже, також можуть спричинити побічні реакції (ПР).

Яскравим прикладом ВЕ ЛЗ може бути також настання вагітності у жінки, яка правильно застосовувала пероральний контрацептив. З вітчизняного досвіду можемо навести приклад ВЕ засобу для наркозу, а також панкреатинвмісного ЛЗ при лікуванні муковісцидозу.

Привертає увагу той факт, що в усіх наведених вище прикладах клінічні прояви ВЕ ЛЗ підтверджувалися результатами додаткових методів дослідження. Так, у випадку ВЕ алопуринолу це були показники обмінних процесів; ВЕ контрацептивів – результати ультразвукового дослідження та дані акушерського дослідження; ВЕ засобу для наркозу – зміни показників дихання, роботи серцево-судинної і центральної нервової систем, що фіксувалися на моніторах; ВЕ панкреатинвмісного ЛЗ – результати лабораторних досліджень калу.

Набагато складніше розібратися у причинах *відсутності результатів лікування*. Коли йдеться про успіх лікування, то він насамперед залежить від знань та вмінь лікаря. Серед причин, які можуть вплинути на відсутність результатів лікування, можна назвати:

- неправильно встановлений діагноз;
- невідповідно призначене лікування;
- брак знань медичного персоналу;
- порушення положень медико-технологічних документів (інструкції для медичного застосування, протоколів лікування, наказів МОЗ України);
- безвідповідальне самолікування тощо.

У забезпеченні терапевтичного ефекту ЛЗ важливу роль відіграє також *прихильність пацієнта до лікування*, за відсутності якої сподівання на оптимальний результат лікування є марними. Звичайно, відсутність терапевтичного ефекту може спричинити і розвиток ПР, взаємодія з іншими ЛЗ чи продуктами харчування, а

також невідповідна якість ЛЗ. Саме тому інформування про ВЕ ЛЗ повинно відбуватися після проведення ґрунтовного та всебічного аналізу клінічної ситуації. При цьому слід використовувати такі інструменти, що сприятимуть об'єктивній оцінці ефективності ЛЗ, а саме дані лабораторних та інструментальних досліджень, динаміку їхніх показників, а не лише гіпотезу.

Нагадуємо, що згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я від 27.12.2006 р. № 898 лікарі повинні надавати інформацію про випадки відсутності терапевтичної ефективності до Державного експертного центру у вигляді карти-повідомлення про побічні реакції на лікарські засоби (ПР ЛЗ), оскільки згідно з п. 2.26. «фармаконагляд – вид діяльності, пов'язаний зі збором, визначенням, оцінкою, вивченням та запобіганням виникненню побічних реакцій чи **проблем, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів**».

Повідомлення про випадки ВЕ ЛЗ не є вимогою лише вітчизняного законодавства. Рекомендації щодо інформування про ВЕ викладені у настанові Міжнародної конференції з гармонізації (International Conference on Harmonisation) ICH:E2D «Оцінка клінічних даних із безпеки: термінологія і стандарти експрес-звітності» («Post-approval safety data management: Definitions and standards for expedited reporting»). Із цим документом гармонізовані також законодавчі вимоги провідних світових регуляторних агенцій, таких як Європейська медична агенція (EMA), Управління з контролю за лікарськими засобами та продуктами харчування США (FDA), Управління з контролю за лікарськими засобами Австралії (TGA) та ін.

Зупинимось детальніше на вимогах щодо інформування про випадки ВЕ на прикладі законодавства країн ЄС та пояснимо, що має на меті збір такої інформації. У ЄС замість терміну «відсутність ефективності», рекомендованого ICH:E2D, вживається термін «відсутність терапевтичної ефективності». Згідно з вимогами законодавства з фармаконагляду ЄС, власники торгових ліцензій на ЛЗ повинні збирати інформацію про випадки відсутності терапевтичного ефекту при застосуванні ЛЗ та аналізувати їх у періодично оновлюваних звітах з безпеки (директива 2001/83/ЄС, модуль VI Належної практики фармаконагляду).

Проте за певних обставин про такі випадки необхідно терміново (протягом 15 днів) повідомляти регуляторні органи. До ЛЗ, про ВЕ яких необхідно інформувати, належать, зокрема:

- ЛЗ, що застосовуються для лікування життєво загрозливих хвороб;
- вакцини;
- контрацептиви.

Власники торгових ліцензій повинні в 15-денний термін інформувати регуляторні органи про усі випадки ВЕ при застосуванні цих ЛЗ, окрім випадків, коли репортер (наприклад, лікар) спеціально зазначив, що невдача лікування зумовлена прогресуванням основного захворювання і не пов'язана з ЛЗ. Перед прийняттям рішення щодо того, чи необхідно терміново повідомляти регуляторні органи про випадок відсутності терапевтичного ефекту, власник торгової ліцен-

зії на ЛЗ повинен ретельно оцінити кожне отримане повідомлення про ВЕ. Наприклад, не слід інформувати про випадки неефективності антибіотика, що був призначений у життєво загрозовій ситуації, однак виявилось, що він не ефективний проти збудника інфекції. Проте необхідно інформувати регуляторні органи про ВЕ антибактеріальних ЛЗ, показаних для лікування життєво загрозових інфекцій, у випадках, коли відсутність терапевтичного ефекту може бути пов'язана з розвитком нових стійких штамів, що раніше були чутливими до цього антибіотика.

Як зазначалося вище, законодавство ЄС вимагає інформування про випадки відсутності терапевтичної ефективності вакцин. Метою цього є, зокрема, виявлення потенційних сигналів щодо зниження імуногенності вакцин, послаблення імунітету щеплених, зміни вакцинного штаму при подальшому щепленні. Вважається, що саме спонтанні повідомлення про ВЕ вакцин можуть сигналізувати про зміни штаму. Такий сигнал може потребувати оперативних заходів та подальшого розслідування шляхом проведення постліцензійних досліджень ефективності вакцин. Детальні рекомендації щодо здійснення моніторингу неефективності вакцин наведені у звіті Робочої групи CIOMS/BOOЗ з фармаконагляду для вакцин.

На завершення хочеться відзначити, що з набуттям чинності Наказу МОЗ від 27.12.2006 р. № 898 до Департаменту післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України» надійшло вже чимало повідомлень про ВЕ ЛЗ. Серед них є випадки, що дали змогу прийняти відповідні регуляторні рішення. Проте більшість отриманих у 2013 р. карт-повідомлень, у яких лікарі сповіщали про ВЕ ЛЗ, є свідченням або хибної оцінки результатів лікування, або неправильних підходів до проведення лікування. Більш детально випадки ВЕ ЛЗ, повідомлення щодо яких отримано у 2013 р., будуть проаналізовані в наступних публікаціях.



23-я МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

30 сентября – 2 октября 2014 г.
г. Киев, Броварской проспект, 15, МВЦ

АНОНС

П'ята науково-практична конференція з міжнародною участю
«Клінічні випробування лікарських засобів в Україні»

2-3 жовтня 2014 року, м. Київ

Організатор:
ДП «Державний експертний центр МОЗ України».
03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40.
Тел.: (044) 498-43-01, тел./факс: (044) 498-43-60.

Розповідь про невдачу антиретровірусної терапії, а не відсутність ефективності антиретровірусних лікарських засобів

О.В. Матвєєва, к.мед.н., директор Департаменту післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ,

С.М. Антоняк, ст.н.с., відділ вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»,

Л.І. Гетьман, лікар-інфекціоніст відділення ВІЛ/СНІД клініки ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України»

Попередня наша публікація була присвячена несприятливим наслідкам фармакотерапії, а саме такому її прояву, як відсутність терапевтичної ефективності лікарських засобів. У цій публікації ми більш детально зупинимося на питанні *невдачі антиретровірусної терапії*, яку в жодному разі не можна вважати відсутністю ефективності антиретровірусних (АРВ) лікарських засобів (ЛЗ).

Одним із вирішальних чинників зниження захворюваності на ВІЛ/СНІД є забезпечення універсального доступу до антиретровірусної терапії (АРТ) усіх осіб, які живуть з ВІЛ та потребують відповідного лікування. Сталість національної відповіді на епідемію ВІЛ-інфекції забезпечується безперервними та якісними заходами, що включають:

- профілактику інфікування ВІЛ;
- виявлення ВІЛ-інфекції;
- ініціювання лікування;
- забезпечення максимально тривалої ефективної АРТ.

Доступність АРТ у нашій країні постійно зростає.

Метою АРТ є: максимальне пригнічення реплікації ВІЛ; відновлення функцій імунної системи; подовження життя ВІЛ-інфікованих та підвищення його якості; запобігання розвитку СНІД-індикаторних, ВІЛ-асоційованих захворювань і передачі ВІЛ. Терапевтична тактика має бути спрямована на вибір найефективнішої та найбезпечнішої схеми лікування з усіх доступних варіантів високоактивної комбінованої АРТ.

До інструментів, що забезпечують якість надання медичної допомоги ВІЛ-інфікованим особам та дають змогу оцінити результати лікування, належать:

- клінічний протокол, що ґрунтується на засадах доказової медицини;
- ефективна модель лікування, догляду та підтримки осіб, які живуть з ВІЛ;
- стандартизований лабораторний супровід для оцінки перебігу ВІЛ-інфекції та ефективності АРТ (рівень вірусного навантаження, кількість Т-лімфоцитів CD4 та ін.);
- навчання лікарів із питань проведення АРТ та моніторингу стану пацієнта;
- здійснення фармаконагляду та ін.

Відповідно до Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями на ЛЗ (ПР ЛЗ), дозволені для медичного застосування, затвердженого Наказом МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898, лікар повинен надавати інформацію про будь-які ПР та/або відсутність ефективності (ВЕ) ЛЗ до ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (далі — Центр).

Слід зазначити, що протягом останніх 5 років спостерігається тенденція до збільшення надходження карт-повідомлень (КП) про випадки побічних реакцій на АРВ ЛЗ (**рисунок**). Кількість КП про несприятливі наслідки АРВ ЛЗ, що надійшли до Департаменту післяреєстраційного нагляду (далі — Департамент) Центру у 2009 році, становила 301, у 2010 — 324, у 2011 — 387, у 2012 — 510, а у 2013 — 561.

Серед загалу КП про несприятливі наслідки АРВ ЛЗ, отриманих у 2013 р., у 10 випадках лікарі повідомляли про відсутність ефективності АРВ ЛЗ. Саме ці десять випадків стали предметом аналізу фахівців Департаменту Центру та експертів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» і ДУ «Український центр контролю за соціально небезпеч-

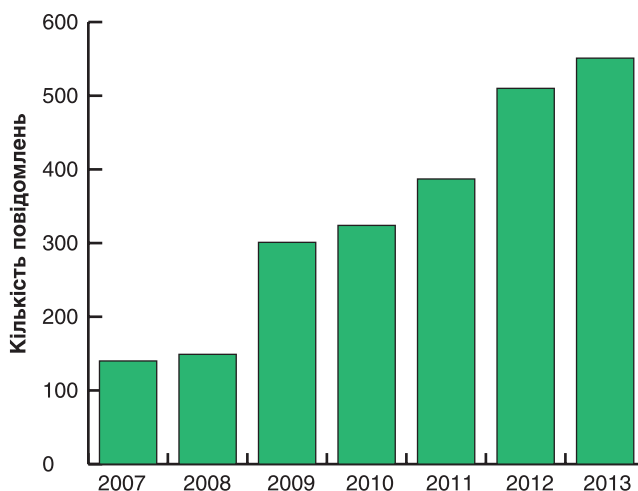


Рисунок. Динаміка надходжень спонтанних повідомлень про випадки побічних реакцій при застосуванні антиретровірусних лікарських засобів

ними хворобами МОЗ України», а також були розглянуті на нараді, що відбулася в МОЗ України.

У трьох із цих КП йшлося про відсутність ефективності АРВ ЛЗ класу нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ). У двох випадках йшлося про підозру на ВЕ тенофовіру (англ. tenofovir disoproxil fumarate, TDF), в одному — на ВЕ ламівудину (англ. 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine, ЗТС). У семи інших КП лікарі зазначали, що причиною ВЕ були АРВ ЛЗ, які належать до класу нунуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ): у чотирьох випадках була підозра на ВЕ ефавірензу (англ. efavirenz, EFV), у трьох — на ВЕ невірапіну (англ. nevirapine, NVP). У ВЕ підозрювалися лікарські засоби як вітчизняного, так і закордонного виробництва (таблиця).

Проблеми, виявлені внаслідок аналізу отриманих КП

Невідповідні терміни надання КП

Згідно з п. 5.3 Порядку здійснення нагляду за ПР ЛЗ, повідомлення про випадок несерйозної ПР необхідно надати до Центру в 15-денний термін від моменту її виникнення. Згідно з п. 5.4 цього ж Порядку, повідомлення про випадок серйозної ПР, ВЕ та ПР з летальним наслідком слід надати не пізніше 48 год від моменту їх розвитку. Усі десять КП про відсутність ефективності АРВ ЛЗ надійшли до Центру зі значним запізненням: від 6 місяців до 1 року.

Якість інформації, представленої у КП

Діагноз. У всіх 10 КП, було зазначено лише загальний код основного діагнозу (В.20). Лікарі не зазначали наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованих, СНІД-індикаторних та супутніх захворювань і станів.

Лікарські засоби. В усіх КП не було зазначено супутні ЛЗ, що застосовувалися одночасно з АРВ ЛЗ. В одній КП було зазначено лише два АРВ ЛЗ зі схеми комбінованої антиретровірусної терапії, хоча стандартна схема такої терапії має включати не менше трьох АРВ ЛЗ.

Почерк. У двох КП виявилось неможливим прочитати у повному обсязі те, що написав лікар. Наголошуємо, що *відсутність необхідної для аналізу інформації чи неможливість її прочитати ускладнює загальну оцінку динаміки процесу і клінічного стану пацієнта.*

Необ'єктивність оцінки причинно-наслідкового зв'язку між клінічною ситуацією та ступенем причетності до неї підозрюваного ЛЗ. Причиною цього може бути або ототожнювання лікарями понять «відсутність ефективності ЛЗ» та «відсутність очікуваного ефекту від лікування» при проведенні комбінованої АРТ

(так звана «невдача лікування»), або ж хибні підходи до встановлення причинно-наслідкового зв'язку між клінічною ситуацією та причетністю до неї окремого ЛЗ чи декількох ЛЗ.

У зв'язку з виявленою проблемою, на думку авторів статті, необхідно ще раз нагадати читачеві про методу визначення причинно-наслідкового зв'язку між клінічною ситуацією та підозрюваним ЛЗ.

На сьогодні є кілька методик, що використовуються для визначення причинно-наслідкового зв'язку між ПР та підозрюваним ЛЗ. Найбільш вживаною у світі та в Україні є *якісна методика*, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). Вона також може бути використана і для визначення причинно-наслідкового зв'язку між ВЕ та підозрюваним ЛЗ. За цією методикою причинно-наслідковий зв'язок визначається за таким критеріями:

- наявність зв'язку в часі між розвитком ПР та застосуванням підозрюваного ЛЗ;
- неможливість чи можливість пояснення ПР наявними захворюваннями, впливом інших факторів або хімічних сполук;
- регрес проявів ПР після відміни підозрюваного ЛЗ;
- повторне виникнення ПР після повторного застосування ЛЗ.

Згідно з якісною методикою ВООЗ, ступінь причетності ЛЗ до виникнення ПР може бути більш або менш вираженою. Розрізняють такі **категорії причинно-наслідкового зв'язку**:

- визначений (достовірний);
- імовірний;
- можливий;
- сумнівний;
- такий, що не підлягає класифікації, тобто зв'язок між ПР та застосуванням підозрюваного ЛЗ відсутній.

Визначений (англ. certain) причинно-наслідковий зв'язок між ПР та ЛЗ встановлюється у випадку, якщо клінічні прояви ПР, включаючи зміни лабораторних показників, пов'язані у часі з прийомом ЛЗ, не можуть бути пояснені супутніми захворюваннями, прийомом інших ЛЗ або впливом хімічних речовин, зменшуються або зникають у відповідь на відміну ЛЗ та знову виникають під час повторного призначення ЛЗ. Ключова ознака цього ступеня причетності ЛЗ до виникнення ПР — *повторення реакції після повторного призначення ЛЗ.*

Імовірний (англ. probable) причинно-наслідковий зв'язок між ПР та ЛЗ встановлюється у випадку, коли клінічні прояви ПР, включаючи зміни лабораторних показників, пов'язані у часі з прийомом ЛЗ, не можуть бути пояснені супутніми захворюваннями, прийомом

Таблиця. Загальна інформація щодо підозрюваних у відсутності ефективності антиретровірусних лікарських засобів (2013 р.)

Назва підозрюваного лікарського засобу за міжнародною непатентованою назвою	Клас антиретровірусних лікарських засобів	Кількість карт-повідомлень
Тенофовір (TDF)	Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	2
Ламівудин (ЗТС)		1
Ефавіренз (EFV)	Нунуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	4
Невірапін (NVP)		3

інших ЛЗ або впливом хімічних речовин, зменшуються або зникають у відповідь на відміну ЛЗ, однак ЛЗ повторно не призначався. Ключова ознака цього ступеня причинно-наслідкового зв'язку — **прояви ПР зникли або регресують після відміни ЛЗ**.

Можливий (англ. possible) причинно-наслідковий зв'язок між ПР та ЛЗ встановлюється у випадку, коли клінічні прояви ПР, включаючи зміни лабораторних показників, пов'язані у часі з прийомом ЛЗ, можуть бути пояснені супутніми захворюваннями або прийомом інших ЛЗ чи впливом хімічних речовин; інформація про реакцію на відміну ЛЗ недостатня або незрозуміла. Ключова ознака цього ступеня причинно-наслідкового зв'язку — **клінічні прояви ПР можуть бути пояснені не тільки застосуванням підозрюваного ЛЗ, але й іншими причинами**.

Сумнівний (англ. unlikely) причинно-наслідковий зв'язок між ПР та ЛЗ встановлюється, коли немає чіткого зв'язку у часі між ПР та прийомом ЛЗ. Клінічна картина, що виникла, може бути пояснена супутніми захворюваннями, використанням інших ЛЗ або впливом хімічних речовин. Ключова ознака цього ступеня причинно-наслідкового зв'язку — **кілька факторів можуть бути причиною виникнення клінічної ситуації**.

Відсутність причинного зв'язку (англ. unrelated) встановлюється, коли клінічні прояви явища, включаючи лабораторні показники, не пов'язані у часі з прийомом ЛЗ; є чіткі докази відсутності причинного зв'язку цієї небажаної реакції з прийомом препарату. Ключова ознака — **неможливо оцінити ступінь причетності ЛЗ до клінічної картини за наявною інформацією**.

Аналіз показав, що у шести КП було встановлено імовірний, у двох — можливий та ще у двох — сумнівний причинно-наслідковий зв'язок між ВЕ та застосуванням одного АРВ ЛЗ, що входив до схеми комбінованої антиретровірусної терапії. Тобто лише у чотирьох випадках лікарі допускали, що наявність супутніх захворювань та застосування інших ЛЗ могли також стати причиною виникнення ВЕ. Більшість лікарів (шестеро) встановили імовірний причинно-наслідковий зв'язок. Це означає відсутність у них сумнівів щодо того, що супутні захворювання та застосування інших ЛЗ не були причиною клінічного стану.

Відомо, що без додаткових методів дослідження, зокрема визначення резистентності ВІЛ до лікарського засобу, неможливо виокремити АРВ лікарський засіб зі схеми комбінованої АРТ і стверджувати, що саме він є неефективним. Необхідно зауважити, що в Україні доступні дослідження резистентності ВІЛ до АРВ ЛЗ. Тому незрозуміло, якими критеріями керувалися лікарі при встановленні причинно-наслідкового зв'язку (особливо ймовірного) між підозрюваним ЛЗ та ВЕ.

Отже, при проведенні аналізу КП щодо відсутності ефективності виявилося, що основною проблемою є підозра лікарів на відсутність ефективності окремого АРВ ЛЗ, а не всієї схеми АРТ.

Слід чітко розуміти, чим же є ВЕ ЛЗ. Це питання було висвітлено в попередній статті. Нагадаємо, що, згідно з дефініцією словника з фармаконагляду (Dictionary of Pharmacovigilance by Amer Alghabban), відсутність ефективності — це неочікувана неспро-

можність ЛЗ спричинити очікувану фармакологічну дію. Іншими словами, відсутність ефективності ЛЗ — це ситуація, коли ЛЗ був застосований для лікування чи профілактики захворювання згідно з інструкцією для його медичного застосування, проте не спричинив очікуваного ефекту.

Рациональна АРТ передбачає, що лікування ВІЛ-інфекції відбувається при застосуванні комбінованої схеми (зазвичай трьохкомпонентної). Ефективність АРТ оцінюється за вірусологічними, імунологічними та клінічними показниками.

У вітчизняному клінічному протоколі АРТ зазначено, що при її застосуванні може статися невдача — вірусологічна, імунологічна, клінічна, а також синдром відновлення функції імунної системи, — що не слід розцінювати як невдачу лікування.

Як ми вже зауважили вище, за даними всіх КП про відсутність ефективності АРВ ЛЗ підозра щодо ВЕ стосувалася лише одного препарату зі схеми АРТ. У зв'язку із цим виникає питання: згідно з якими критеріями лише один ЛЗ зі схеми АРТ міг стати причиною ВЕ?

У міжнародній практиці та в національному протоколі АРТ використовується дефініція «невдача лікування», яка оцінюється згідно з цілями АРТ та із застосуванням відповідних критеріїв як вірусологічна, імунологічна та клінічна невдача.

Прямим методом оцінки ефективності АРТ є вірусологічний — через визначення вірусного навантаження ВІЛ. Метою АРТ є досягнення рівня вірусного навантаження нижче порога чутливості тест-системи, а саме менше 40 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми через 24 тижні будь-якої схеми АРТ, згідно з положеннями національного клінічного протоколу та міжнародними стандартами.

Необхідно звернути увагу, що оцінка імунологічної ефективності АРТ здійснюється за кількістю Т-лімфоцитів CD4 в 1 мкл крові через 48 тижнів АРТ. Висновки щодо клінічної ефективності АРТ також здійснюються через 48 тижнів АРТ.

При цьому для прийняття рішень щодо подальшої клінічної тактики імунологічну та клінічну невдачу обов'язково слід підтверджувати саме вірусологічним методом, за допомогою визначення вірусного навантаження ВІЛ, оскільки він є прямим та пріоритетним серед трьох зазначених вище.

Якщо констатовано вірусологічну невдачу АРТ, слід брати до уваги усі фактори, що можуть її спричинити.

Недаремно правильною є саме дефініція «невдача лікування», а не «відсутність ефективності ЛЗ», оскільки вірусологічна невдача не може бути критерієм оцінки наявності чи відсутності ефективності будь-якого окремого АРВ ЛЗ зі схеми комбінованої АРТ.

Ефективність АРТ залежить від комплексу чинників:

- самого вірусу (при цьому слід брати до уваги можливість інфікування резистентним варіантом вірусу);
- пацієнта (прихильності до лікування, особливостей метаболічних процесів організму, наявності ВІЛ-асоційованих, СНІД-індикаторних та супутніх захворювань і станів);

- ЛЗ, що одночасно застосовуються для лікування пацієнта, внаслідок можливих несприятливих взаємодій між ними та АРВ ЛЗ;
- багатьох інших чинників, що можуть впливати на ефективність схеми комбінованої АРТ.

Підсумовуючи зазначене вище, ще раз необхідно звернути увагу на те, що невдача АРТ не може ототожнюватися з відсутністю ефективності окремо взятого АРВ ЛЗ та бути підґрунтям для надання карти-повідомлення про відсутність ефективності ЛЗ. Використання комбінованої АРТ потребує особливої уваги до взаємодії АРВ ЛЗ, тому критичним є застосування саме стандартних схем АРТ для мінімізації несприятливих взаємодій таких ЛЗ.

Проведення АРТ із відхиленнями від клінічного протоколу

В одному з випадків лікар, зробивши висновок щодо імунологічної неефективності ламівудину в схемі тенофовір + ламівудин + ефавіренз, здійснив зміну НІЗТ-основи схеми АРТ на іншу комбінацію двох НІЗТ, а саме: тенофовір + абакавір (англ. abacavir, ABC), що суворо не рекомендовано клінічним протоколом через відому несприятливу внутрішньоклітинну взаємодію тенофовіру та абакавіру, яка дійсно може погіршувати імунологічну відповідь на АРТ. При цьому попередня схема АРТ (тенофовір + ламівудин + ефавіренз) була вірусологічно ефективною і здійснювати її зміну на будь-яку іншу схему АРТ в цьому випадку було недоцільно. Адже така зміна схеми АРТ може погіршити стан здоров'я пацієнта і дійсно стати надалі причиною невдачі АРТ.

У випадку встановлення вірусологічної невдачі АРТ слід дослідити резистентність ВІЛ до АРВ ЛЗ, включених до схеми терапії, якщо це дослідження доступне. Це дасть змогу встановити, до якого (яких) саме ЛЗ виникла резистентність ВІЛ. Лише в такий спосіб можна виокремити зі схеми АРТ підозрюваний (підозрювані) ЛЗ та стверджувати, що він (вони) є неефективним (неефективними) через відсутність чутливості до нього (них) ВІЛ.

У зв'язку із зазначеним вище, на особливу увагу заслуговує ламівудин. Відповідно до клінічного протоколу, навіть після визначення резистентності ВІЛ до ламівудину слід продовжувати застосовувати його у схемі АРТ другого ряду. Це зумовлено тим, що, з одного боку, за наявності ламівудину підтримується мутація вірусу M184V, що асоціюється зі зменшенням реплікативної спроможності ВІЛ, зниженням його «фітнесу», а з другого — збільшується чутливість ВІЛ до інших компонентів схеми АРТ, а саме аналогів тимідину (зидовудин [англ. azidothymidine, AZT]) та тенофовіру. Тому у лікаря немає підстав підозрювати ВЕ ламівудину у випадку невдачі АРТ.

Були виявлені інші випадки зміни схеми АРТ, які відбувалися всупереч протоколу. Наприклад, АРВ ЛЗ класу ННІЗТ (невірапін) у схемі АРТ першого ряду замінювали на АРВ ЛЗ того ж класу ННІЗТ (ефавіренз) у схемі АРТ другого ряду, що не відповідає чинному клінічному протоколу. Необхідно звернути увагу

на таке: якщо лікар дійшов висновку про невдачу схеми АРТ першого ряду на основі ННІЗТ, він повинен був здійснити зміну на схему АРТ другого ряду на основі підсиленого інгібітора протеази.

Після аналізу отриманих карт-повідомлень постає питання щодо практичного вибору схеми АРТ першого ряду для «наївного» пацієнта. Слід з'ясувати, чому АРТ була розпочата саме з призначення альтернативної схеми лікування, наприклад: NVP + TDF + ЗТС. Застосована комбінація NVP + TDF може бути причиною виникнення ранньої імунологічної та вірусологічної невдачі АРТ, що вказано у чинному клінічному протоколі.

Оцінка імунологічної неефективності

Згідно з клінічним протоколом, оцінка імунологічної ефективності АРТ здійснюється за кількістю Т-лімфоцитів CD4 в 1 мкл крові через 48 тижнів АРТ.

В одній із 10 КП імунологічна неефективність оцінювалася через 6 місяців лікування, а не через 12 місяців, як зазначено у національному клінічному протоколі. У трьох КП лікарі стверджували, що у пацієнта виникла імунологічна неефективність, однак не зазначали, чи підтверджувалася вона рівнем вірусного навантаження.

Оцінка вірусологічної неефективності АРТ при рівні вірусного навантаження ВІЛ < 1000 копій РНК ВІЛ/мл плазми

Згідно з клінічним протоколом, якщо кількість копій вірусу становить < 1000 при визначенні вірусного навантаження, це дослідження потрібно повторити, особливо коли раніше було досягнуто ефекту від АРТ, підтвердженого рівнем вірусного навантаження нижче порога чутливості тест-системи (< 40 копій РНК ВІЛ/мл плазми). Однак у двох КП лікарі зазначали вірусологічну неефективність, коли вірусне навантаження було < 1000 копій, при цьому повторно цей показник не досліджувався.

Проблема прихильності до АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

За результатами аналізу КП, у чотирьох випадках відсутність імунологічної та вірусологічної ефективності могла бути зумовлена нерегулярним застосуванням АРТ чи припиненням (тимчасовим, тривалим) застосування АРВ ЛЗ. У таких випадках необхідно з'ясувати ступінь прихильності пацієнтів до АРТ як причини невдачі АРТ.

Підходи до вирішення виявлених проблем Імунологічна невдача

Як уже зазначалося, є коректною саме ця дефініція, а не «імунологічна неефективність». Імунологічна невдача — це нездатність підвищити рівень Т-лімфоцитів CD4 більше 50 кл/мкл протягом першого року АРТ за умови максимального пригнічення реплікації вірусу. Імунологічна відповідь на АРТ може залежати від багатьох чинників (наприклад: дуже низька кількість Т-лімфоцитів CD4 на початку АРТ; ко-інфекція ВІЛ/туберкульоз; вік старше

60 років; втрата регенеративного потенціалу імунної системи; індивідуальна здатність до відновлення імунної системи). Слід зазначити, що імунологічна відповідь значно відстає від вірусологічної. При підозрі на імунологічну невдачу АРТ особливу увагу слід звернути на прийом супутніх ЛЗ, що потенційно можуть спричиняти лейкопенію (наприклад, інтерферон, кортикостероїди), та інші причини лейкопенії. Якщо кількість Т-лімфоцитів CD4 не підвищилася до 50 клітин/мкл за 48 тижнів АРТ, але терапія є вірусологічно ефективною, випадок потребує ретельної оцінки причин імунологічної невдачі лікування, направлення пацієнтів до медичного закладу вищого рівня для консультування та можливої реалізації індивідуального підходу. Доцільність зміни схеми АРТ за критеріями імунологічної невдачі при вірусологічній ефективності АРТ не є доведеною. У чотирьох проаналізованих КП, у яких ішлося про зміну схеми АРТ на підґрунті висновку про імунологічну невдачу, навіть не було вказано даних щодо вірусологічної відповіді на лікування.

Вірусологічна невдача

Показник рівня вірусного навантаження ВІЛ < 1000 копій/мл, отриманий одноразово, не може бути підґрунтям для висновків про вірусологічну невдачу АРТ або виникнення стійкого штаму вірусу. Такий результат може бути зумовлений як технічними варіаціями при виконанні досліджень, так і біологічними факторами, пов'язаними з реплікацією вірусу. Відповідно до чинного клінічного протоколу, дослідження вірусного навантаження слід повторити через 2-4 тижні. За отриманими результатами слід робити висновки, однак не щодо вірусологічної неефективності окремого АРВ ЛЗ, а про наявність чи відсутність вірусологічної невдачі АРТ.

Прихильність до АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Прихильність до терапії означає, що пацієнт свідомо, ретельно та постійно *дотримується режиму лікування*, а саме:

- вчасно приймає ліки у необхідних, призначених лікарем, комбінаціях та дозах;
- дотримується рекомендацій щодо кратності прийому ліків;
- дотримується рекомендацій стосовно дієти.

У зв'язку з тим, що АРТ — це позитивний прийом препаратів, питання прихильності залишається серйозним викликом як для самого пацієнта, так і для системи надання допомоги. Субоптимальна прихильність до лікування призводить до зниження відповіді на лікування, створює умови для розвитку резистентності ВІЛ до АРВ препаратів.

Низька прихильність може бути наслідком певних чинників — з боку пацієнта та його найближчого оточення, з боку системи надання медичної допомоги та організації супроводу АРТ, а також пов'язаних зі схемою АРТ:

- недостатня підготовка хворого до лікування;
- застосування складної схеми лікування;

- виникнення неприйнятних для хворого побічних реакцій на АРВ ЛЗ;
- депресія та інші розлади психічного стану;
- активне вживання психоактивних речовин;
- відсутність доступу до психологічної підтримки та адекватної медичної і соціальної допомоги;
- переривання у постачанні медикаментів;
- недостатній рівень знань у медичних та соціальних працівників щодо проблеми формування та підтримки прихильності до лікування.

Роботу з формування та підтримки прихильності слід проводити як до, так і після початку АРТ, протягом усього часу лікування. Потрібно пам'ятати, що з часом рівень прихильності може змінюватися. Згідно з досвідом, більшість осіб, що живуть із ВІЛ, принаймні одноразово демонструють низьку прихильність до терапії. Поширення стійкого до ліків вірусу підвищує ймовірність передачі резистентності до нових ВІЛ-інфікованих осіб, що ускладнюватиме їхнє лікування. Низький рівень прихильності корелює з підвищеним ризиком прогресування захворювання. За підозри на неефективність АРТ насамперед слід звернути увагу на проблеми з прихильністю та визначити шляхи її підвищення. Якщо опитування показує низьку або помірну прихильність пацієнта, ситуація потребує термінового втручання, визначення чинників, що перешкоджають високому рівню прихильності, та шляхів подолання виявлених проблем. При цьому найважливішим фактором є дружба, без осуду форма опитування щодо схеми лікування, здатності ідентифікувати ЛЗ, вживані пацієнтом, режим лікування. Моніторинг візитів пацієнта до закладу охорони здоров'я, підрахунок таблеток також слід використовувати для оцінки прихильності на додаток до опитування пацієнта.

Підсумки проведеного аналізу

— Невдачу АРТ не можна ототожнювати з ВЕ окремо взятого АРВ ЛЗ.

— При наданні лікарем висновку про невдачу лікування і вирішенні питання щодо корекції схеми АРТ слід оцінити вплив різних чинників, насамперед — прихильності пацієнта до лікування.

— Є необхідність проведення навчання лікарів із питань невдачі АРТ та антиретровірусної резистентності ВІЛ у межах тематичного удосконалення (не менше 38/39 годин).

— У випадку виникнення ПР при проведенні АРТ, особливо якщо ПР стала причиною заміни у схемі АРТ, необхідно якісно заповнити КП та вчасно надати її до Центру.

— У графі КП «Супутні ЛЗ» слід зазначати абсолютно усі ЛЗ, які пацієнт приймав разом із АРВ ЛЗ.

— У КП слід зазначати не лише основне, а й супутні захворювання.

— Коли йдеться про АРТ, застосовується не один, а зазвичай три ЛЗ. Тому якщо лікар вважає, що невдача комбінованої АРТ зумовлена все ж таки її схемою, про це слід зазначати у КП. Тобто в графі «Підозрюваний лікарський засіб (ПЛЗ)» слід зазначати усі ЛЗ, що входять до схеми АРТ. Не виключено, що в такий спосіб

вдасться виявити схеми АРТ, при яких найбільш часто виникали невдачі лікування, та ініціювати зміни стандартів лікування хворих із ВІЛ-інфекцією.

— Неприятливі наслідки лікування має проаналізувати насамперед сам лікар, а у разі потреби — із залученням відповідального за здійснення фармаконагляду в закладі охорони здоров'я. У разі підозри на причетність ЛЗ до невдачі терапії такий аналіз має бути проведений з урахуванням властивостей ЛЗ, а також якості надання медичної допомоги. Лише після того, як буде встановлено причетність лікарського засобу (засобів) до клінічної ситуації та ступінь цієї причетності, слід заповнювати КП.

— Зважаючи на великий обсяг інформації, яку потрібно зазначати у КП, більш прийнятною є електронна форма КП, яка знаходиться:

- на сайті Центру www.dec.gov.ua у розділі «Фармаконагляд», у рубриці «Карта-повідомлення про ПР ЛЗ»;

- на офіційному сайті МОЗ України за адресою www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=7451 у розділах «Нормативно-правова база», Наказ № 898 від 27.12.2006 р., та «Державний реєстр лікарських засобів» (у правому верхньому кутку рядок «Карта-повідомлення про ПР ЛЗ для лікарів та заявників» у інтерактивному форматі);

- у Додатку 7 Державного формуляра лікарських засобів (інформаційно-пошукова система).

— У зв'язку з виявленими проблемами в 2014 р. планується проведення тренінгів із питань здійснення фармаконагляду для лікарів, які займаються профілактикою та лікуванням ВІЛ/СНІДу, із залученням фахівців із фармаконагляду (Департаменту Центру та регіональних відділень з фармаконагляду) та провідних фахівців із лікування ВІЛ/СНІДу.

АНОНС

V З'їзд гастроентерологів України

18-19 вересня 2014 року, м. Київ

У роботі З'їзду планують взяти участь провідні вчені України та інших країн.

Наукові напрями З'їзду:

- Хвороби стравоходу.
- Захворювання шлунка та дванадцятипалої кишки.
- Клінічна панкреатологія.
- Захворювання печінки і жовчовивідних шляхів.
- Хронічні запальні захворювання кишечника.
- Педіатрична гастроентерологія.
- Хірургічне лікування хвороб органів травлення.
- Організація спеціалізованої служби.

У дні роботи З'їзду проводитиметься виставка провідних вітчизняних і зарубіжних компаній — виробників лікарських препаратів, медичної техніки і технологій.

До проведення З'їзду приурочено видання збірника наукових праць «Гастроентерологія» № 33 (53).

Організатори:

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ).

Відповідальний: завідувач відділу ІТМЗтаП Н.Г. Гравіровська.

Тел.: (0562) 27-00-84, моб. тел.: 098-828-45-47

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

ВГО «Українська гастроентерологічна асоціація»

Відповідальний: виконавчий директор Української гастроентерологічної асоціації

Володимир Ізотович Діденко.

Тел.: (056) 760-33-05.

Більш детальну інформацію про З'їзд буде розміщено на сайті Інституту гастроентерології (gastro.org.ua)

XV Національний конгрес кардіологів України

23-25 вересня 2014 року, м. Київ

Вельмишановні колеги!



23-25 вересня 2014 року в м. Києві відбудеться XV Національний конгрес кардіологів України, і я запрошую вас до активної участі у цьому науковому форумі.

Національні кардіологічні конгреси завоювали великий авторитет серед лікарів нашої країни. Щорічно в них беруть участь понад три тисячі кардіологів, терапевтів, кардіохірургів, лікарів загальної практики, фахівців інших спеціальностей. Гостями конгресу у цьому році будуть провідні фахівці з Франції, Великої Британії, США, Німеччини, Нідерландів, Чехії та інших країн.

На пленарних засіданнях будуть представлені лекції відомих вітчизняних та зарубіжних вчених, присвячені найбільш важливим темам лікування серцево-судинних захворювань. Однією з основних тем конгресу буде проблема лікування мало- та безсимптомних кардіологічних хворих. Також будуть проведені секційні засідання, майстер-класи, симпозиуми, семінари, на яких будуть висвітлені основні питання сучасної кардіології.

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

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

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

Дякую за підтримку, з повагою
Президент Асоціації кардіологів України,
Академік НАМН України, професор

В.М. Коваленко

Основні науково-практичні напрямки Конгресу:

- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації;
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця;
- артеріальна гіпертензія;
- інтервенційна кардіологія;
- кардіохірургія;
- некоронарогенні захворювання міокарда;
- аритмії та раптова серцева смерть;
- гостра та хронічна серцева недостатність;
- метаболічний синдром;
- дитяча кардіологія;
- профілактична кардіологія;
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження;
- фармакотерапія;
- медико-соціальні аспекти кардіології.

Адреса проведення Конгресу:

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

Адреса Оргкомітету:

03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ»,
Оргкомітет XV Національного конгресу кардіологів України

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

E-mail: stragh@bigmir.net

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

Науково-методичні основи викладання фармакології лікарських засобів, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія, студентам медичних факультетів

О.В. Шумейко, к.мед.н., доцент кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ,

О.В. Матвєєва, к.мед.н., директор Департаменту післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ,

С.Є. Савченко, д.мед.н., професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, Український державний інститут репродуктології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Для виконання першочергових завдань, які визначені передумовами входження України до єдиного Європейського простору вищої освіти, а також наказами Міністерства освіти і науки стосовно впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих навчальних закладах України, в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, починаючи з 2005-2006 навчального року, відбувалося поступове запровадження кредитно-модульної системи навчання. Невід'ємною умовою кредитно-модульного навчання у вищій школі є інтенсифікація навчального часу студентів. Метою цього є отримання ними знань, вмінь та навичок на якісному рівні, що відповідає вимогам Європейської кредитно-трансферної системи¹, сучасним умовам інтеграції медицини України у Європейський простір.

Навчальний процес у медичному університеті – це система організаційних і дидактичних заходів, спрямованих на реалізацію змісту освіти на належному освітньому або кваліфікаційному рівні відповідно до державних стандартів освіти [8]. Навчальний процес базується на принципах науковості, гуманізму, демократизму, послідовності та багату-ступеневій системі вищої освіти.

Підготовка студентів на кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету базується на принципах забезпечення методичної та інформаційної організації навчального процесу з елементами самостійної роботи, а також на впровадженні нових ефективних форм контролю знань/умінь. Для поточного контролю знань та підготовки студентів до здачі ліцензійного іспиту «Крок-1» розроблено базу з тестових завдань для медичних факультетів. Оригінальні лекції студентам читаються з використанням мультимедійних технологій. Розроблені методичні рекомендації для практичних занять, підручники для підготовки до практичних занять та модулів на усіх факультетах.

Проблема охорони здоров'я матері і дитини розглядається як важлива складова охорони здоров'я, що має першорядне значення для формування здорового покоління людей раннього періоду їхнього життя. Демографічне та соціально-економічне значення цієї проблеми зумовлено невисоким рівнем народжуваності, низькими темпами приросту населення, а також негативним впливом низки факторів на репродуктивну функцію жінок [1].

95% вагітних жінок в Україні мають проблеми зі здоров'ям. Для поліпшення ситуації було прийнято Державну програму «Репродуктивне здоров'я нації», яка діятиме до 2015 року і головною метою

¹Європейська кредитно-трансферна система (з англ. European Credit Transfer System, ECTS) – це система, що створена для забезпечення єдиної міждержавної процедури виміру й порівняння між закладами освіти результатів навчання студентів, їхнього академічного визнання. Вона розроблена для забезпечення мобільності студентів, спрощує розуміння і порівняння навчальних програм та навчальних досягнень студентів як між вітчизняними, так і між іноземними навчальними закладами. Система ECTS заснована на оцінюванні всіх видів роботи студента, необхідних для досягнення цілей, зазначених у навчальній програмі: відвідування лекцій, підготовка і участь у семінарах і практичних заняттях, самостійна робота, складання іспитів, проходження стажування, підготовка та захист магістерських робіт тощо.

якої є зниження материнської смертності принаймні до середньоєвропейського рівня – 11 випадків на 100 тисяч [4].

За статистичними даними в Україні серед лікарських засобів (ЛЗ), що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія, особливе місце посідають препарати для зупинки маткових кровотеч (препарати споришу, окситоцин, простагландини та інші). За допомогою фармакологічних чинників можна регулювати пологову діяльність (при уповільненій пологової діяльності чи, навпаки, при стрімких пологах або надмірних, дуже болючих переймах), запобігати викидню і передчасним пологам. Фармакологічна регуляція скоротливої функції міометрія базується на застосуванні ендогенних речовин чи ЛЗ, які видозмінюють нейрогенні чи гуморальні впливи на матку.

Таким чином, проблема адекватного фармакотерапевтичного впливу перетворилася із медичної на медико-соціальну. Тому виникає необхідність більш ґрунтовно викладати студентам фармакологію та клінічну фармакологію ЛЗ, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано підручники з фармакології, що видані в Україні, Росії та інших країнах, а також зміст посібників, монографій, практичних рекомендацій, журнальних статей, де висвітлюються питання фармакотерапевтичного впливу на тонус та скоротливу активність міометрія [8-10]. Проведено аналіз програм із фармакології для студентів медичних факультетів, затверджених МОЗ України. Проаналізовано тестові завдання «Крок-1» із метою роз'яснення студентам основних положень закладених у них завдань із проблем діагностики і лікування гінекологічних захворювань та акушерських станів.

Результати досліджень та їх обговорення

У лекціях і на практичних заняттях для розуміння студентами особливостей фармакологічної корекції скоротливої активності міометрія доцільно більш ґрунтовно викладати особливості призначення ЛЗ із урахуванням, з одного боку, клінічного стану жінки, а саме тяжкості захворювання, загрози виникнення маткових кровотеч, передчасних пологів, вагітності, тяжкості клімактеричних порушень, а з другого – одночасного застосування інших ЛЗ. Особливу увагу необхідно приділяти протипоказанням до призначення засобів вагітним та жінкам, які годують грудьми, побічним реакціям (ПР) на ЛЗ. Студенти повинні вміти надавати допомогу при невідкладному стані – загрозі викидня, матковій кровотечі. Студенти уже 3-го курсу, з урахуванням знань патологічної фізіології і патологічної анатомії, повинні засвоїти, що розвиток ускладнень під час вагітності та в післяпологовому періоді може стати загрозою для життя як жінки, так і дитини.

Згідно з програмою із фармакології практичне заняття «Засоби, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія» передбачає організацію викладачем детального розгляду студентами окремих тео-

ретичних положень за темою та формування вмінь і навичок, їх практичного застосування шляхом індивідуального виконання студентом відповідно сформульованих завдань.

Препарати, що впливають на тонус і скоротливу діяльність матки (маткові засоби) – це ЛЗ, що вибірково діють на міометрій. До цієї групи ЛЗ належать препарати, що сприяють збереженню вагітності, збільшують силу і частоту ритмічних скорочень матки під час пологів, зупиняють маткові кровотечі, прискорюють зворотний розвиток (інволюцію) цього органа після пологів чи викидня.

Фармакологічна корекція порушень скоротливої функції міометрія базується насамперед на використанні тих ЛЗ, що відповідним чином впливають на нейрогуморальні (гормональні) механізми регуляції цієї функції [5, 7].

Стимулюють моторику міометрія жіночі статеві гормони (естрогени), гормон задньої частки гіпофіза (окситоцин) і деякі типи простагландинів, зокрема E_2 і F_{2a} , а пригнічує її гормон жовтого тіла – прогестерон. Оскільки в міометрії знаходяться М-холінорецептори, α - і β -адренорецептори, на тонус і скоротливу активність матки впливають й інші ЛЗ. Так, М-холіноміметичні і α -адреноміметичні засоби стимулюють її, а β_2 -адреноміметики – пригнічують. Окрему групу становлять препарати, що знижують тонус шийки матки під час пологів (атропіну сульфат, простагландини).

Враховуючи ці аргументи, виокремлюють три групи маткових ЛЗ [7, 9-11]:

- *Препарати, що стимулюють мускулатуру матки* (окситоцин, пітуїтрин, гіфотоксин, простагландини, препарати маткових ріжків тощо). За характером стимулювального впливу на матку і практичного застосування їх поділяють на дві підгрупи:

- препарати, що активізують ритмічні скорочення міометрія (окситоцин, пітуїтрин, гіфотоксин, простагландини та ін.); їх призначають при слабкій пологовій діяльності, перенесеній вагітності, внутрішньоутробній загибелі плода, для стимуляції пологової діяльності.

- препарати, що стимулюють тонічні (спастичні, тетанічні) скорочення матки (препарати маткових ріжків тощо). Їх використовують для зупинки післяпологових та інших маткових кровотеч. При недостатньому скороченні мускулатури матки кровотеча не припиняється, тому в таких випадках призначають препарати, що сприяють спастичному скороченню матки.

- *Препарати, що знижують тонус і скоротливу здатність матки* (токолітики – партусистен, сальбутамол та ін.). Їх застосовують при надмірній пологовій діяльності, яка може призвести до стрімких пологів, а при наявності перешкод для нормального розродження – до розриву матки. Вони призначаються також при появі ознак передчасних пологів.

- *Препарати, що знижують тонус шийки матки* (атропіну сульфат, простагландини).

Одним із препаратів зі стимулювальною дією на скорочення матки є **окситоцин** — синтетичний препарат, пептид із 9 амінокислот, ідентичний гормону задньої частки гіпофіза. При пероральному застосуванні швидко інактивується, у крові не зв'язується з білками і метаболізується в печінці та нирках. Період напіввиведення не перевищує 5 хв. Рациональний спосіб застосування — тривале краплинне введення у вену.

Препарат стимулює ритмічні скорочення матки, сприяючи пологовій діяльності. Це пов'язано зі збільшенням проникності мембран клітин міометрія для іонів K^+ і посиленням їхньої збудливості. Окситоцин посилює секрецію молока за рахунок стимуляції синтезу лактогенного гормону передньої частки гіпофіза і скорочення гладкої мускулатури молочних протоків, сприяючи просуванню молока по субареолярним протокам [10, 11].

Застосовують окситоцин для стимуляції пологової діяльності, при гіпотонічних маткових кровотечах, ускладненій вагітності, неповному викидні (для штучної стимуляції).

Для стимуляції пологової діяльності 1 мл окситоцину розводять у 500 мл стерильного 5% розчину глюкози і вводять у вену краплинно: спочатку по 5–8 крапель за 1 хв, поступово збільшуючи швидкість уведення до встановлення енергійної пологової діяльності, але не більше 40 крапель за 1 хв упродовж усього пологового періоду. Підвищення чутливості матки до окситоцину досягають попереднім уведенням естрогенних препаратів [12].

Антагоністами окситоцину у його стимулювальній дії на матку є β -адреноміметики, магнію сульфат, інгаляційні засоби для наркозу.

Для профілактики і зупинки гіпотонічних маткових кровотеч окситоцин вводять одразу після відходження плаценти в дозі 3–5 ОД у м'язи або в шийку матки, за необхідності — ще 2–3 рази на день протягом 2–3 днів. Надалі введення препарату є недоцільним, оскільки чутливість матки до окситоцину зберігається лише кілька днів після пологів.

Щодо ПР, то окситоцин може спричинити виникнення реакцій гіперчутливості. При передозуванні окситоцину можуть спостерігатися тахікардія, аритмія, нудота, блювання, гіпертонус матки, її розрив, асфіксія і загибель плода. Протипоказано застосовувати окситоцин при невідповідності розмірів таза і плода, при поперечному і косому його положеннях, наявності рубців на матці після кесаревого розтину.

Аналогом окситоцину є **дезаміноокситоцин**. За здатністю стимулювати міометрій він у 2 рази перевищує окситоцин. Оскільки цей препарат добре всмоктується слизовою оболонкою порожнини рота і не інактивується ферментами слини, він використовується трансбукально (за щок) по 1 таблетці кожні 30 хв (до 10 таблеток) при слабкості пологової діяльності, для прискорення інволюції матки і для стимуляції лактації.

Гіфотоцин — очищений екстракт задньої частки гіпофіза крупної рогатої худоби, що переважно містить окситоцин. У порівнянні з пітуїтрином містить менше

вазопресину. Показання до застосування ті самі, що й для окситоцину. Для стимуляції пологової діяльності в першому періоді пологів вводять у м'язи по 0,2–0,4 мл через кожні 30 хв (4–6 разів на день), а в другому — в м'язи до 1 мл або у вену краплинно (в 500 мл 5% розчину глюкози) чи повільно (в 40 мл 40% її розчину).

До ЛЗ, що стимулюють діяльність матки, належать **простагландини**. Простагландини груп Е і F мають потужний стимулювальний вплив на міометрій як невагітної матки, так і в будь-який термін вагітності. Практичного значення в акушерсько-гінекологічній практиці набули простагландини F_{2a} (динопрост) і E_2 (динопростон).

Динопрост (простагландин F_{2a}) — основний представник простагландинів — стимулятор пологової діяльності. Застосовують тільки в умовах стаціонару. Препарат впливає на матку, серцево-судинну систему, легені, шлунково-кишковий тракт. Зокрема він стимулює моторну діяльність міометрія, підвищує тонус бронхіальних м'язів, особливо у хворих на бронхіальну астму, звужує легеневі судини. Препарат збільшує серцевий викид, нормалізує ритм серця, збільшує проникність кровоносних судин. Однак у дозах, які стимулюють міометрій, підвищення артеріального тиску (АТ) не спостерігається.

Як стимулятор скоротливої діяльності матки динопрост застосовують для стимуляції моторики матки в будь-який термін вагітності та для проведення штучного аборту. Для стимуляції пологової діяльності препарат вводять у вену краплинно в дозі 0,005 г, попередньо розчинивши вміст ампули у 500 мл 5% розчину глюкози або 0,9% розчину натрію хлориду. Починають інфузію з 10–15 крапель за 1 хв, збільшуючи кожні 10–20 хв кількість крапель на 4–5 до появи регулярних ритмічних скорочень матки, але не більше 40 крапель/хв. Інтравагінально вводять по 0,005 г кожні 2 год.

Для переривання вагітності за медичними показаннями динопрост вводять в дозі 0,04 г одноразово екстраамніоноально в термін до 15 тижнів вагітності, а після 15 тижнів — інтраамніоноально. Ефект досягається протягом 20 год.

Динопростон також використовується як стимулятор пологової діяльності і препарат, який знижує тонус шийки матки.

На відміну від динопросту, він знижує АТ, розширює легеневі судини і бронхи, але, як і динопрост, збільшує проникність кров'яного русла, приводить до компенсаторної тахікардії, стимулює моторику шлунково-кишкового тракту, пригнічує секрецію шлункового соку.

Для стимуляції пологової діяльності динопростон використовують перорально по 1–2 таблетки (0,5–1 мг) щогодини до завершення пологів, і внутрішньовенно, за такою самою схемою, як динопрост. Для переривання вагітності препарат вводять у вену (у вигляді розчину 5 мкг/мл) зі швидкістю 0,5 мл за 1 хв протягом 30 хв. Під час вливання, залежно від реакції жінки, доза і тривалість введення збільшується. Препарат можна застосовувати також інтравагінально у вигляді свічок [14].

Простагландини можуть спричиняти нудоту, блювання, пронос, тахікардію, бронхоспазм, а при ін'єкції у вену — флебіт, лихоманку. Може виникнути гостре порушення кровопостачання матки і плаценти.

Ці препарати протипоказані вагітним із рубцями на матці, при звуженому тазі, тяжких захворюваннях серцево-судинної системи, нирок, печінки, кровотворних органів, при глаукомі, при схильності до бронхоспазму. Використання препаратів простагландинів можливе лише в умовах спеціалізованого стаціонару.

Фармакотерапевтичні засоби зі здатністю *пригніченням тонусу і скоротливої активності матки* застосовують при загрозі переривання вагітності, а також при надмірній пологовій діяльності, яка може призвести до пошкодження пологових шляхів. Препарати для припинення передчасної пологової діяльності отримали назву *токолітичних* (від грецьк. tokos — пологи, lysis — припинення).

В останні дві третини вагітності плацентою у значній кількості продукується гормон жовтого тіла, що забезпечує нормальний перебіг вагітності за рахунок гальмування спонтанних скорочень міометрія. Тому при загрозі передчасного переривання вагітності через гормональну недостатність яєчників або плаценти рекомендують **прогестерон** — синтетичний гормон жовтого тіла. Його призначають також при аменореї, неплідності. При загрозі викидня (аборту) прогестерон вводять під шкіру або в м'язи по 1 мл 1% олійного розчину щоденно або через день до повного зникнення загрози викидня. При звичному аборті препарат вводять до 4-го місяця вагітності.

Прогестерон, хоча і не є токолітиком в прямому значенні цього слова, все ширше застосовується в протоколах токолітичної терапії передчасних пологів. Тісний зв'язок неадекватної продукції прогестерону з невиношуванням вагітності відомий давно, а використання цього препарату при загрозі переривання вагітності налічує не один десяток років. І лише в останні роки розкриті основні (імунні) механізми здійснення гестагенами їхньої захисної функції щодо плоду. Концентрація прогестерону в крові та екскреція з сечею його основного метаболіту — прегнандіолу починає підвищуватися з моменту овуляції в циклі зачаття і надалі прогресивно збільшуються під час фізіологічної вагітності, досягаючи максимуму на 36-му тижні. Спочатку гормон утворюється в жовтому тілі, а в більш пізні строки вагітності — переважно в плаценті. Близько 30% прогестерону надходить до плоду, причому ця частка може збільшуватися при патології плода (зокрема при стресі, хронічній гіпоксії і гіпотрофії плода). Оскільки плід є імунологічно чужорідним для організму матері, під час вагітності вмикаються досить складні і до кінця не досліджені філогенетичні механізми імуномодуляції, спрямовані на захист плода. При нормальній вагітності фізіологічне збільшення синтезу прогестерону індукує утворення рецепторів як до власне прогестерону, так і до прогестерон-індукованого блокувального фактора (англ. progesterone-induced blocking factor); завдяки цьому гормон бере участь в імунних механізмах захисту ембріона, підтримці і збереженні вагітності.

Після імплантації одночасно зі збільшенням секреції прогестерону відбувається закономірна зміна рівня прогестеронових рецепторів, яка відзначається не тільки в децидуальній тканині, але і в міометрії: концентрація ядерних рецепторів збільшується, а цитозольних — зменшується. Наявність достатнього рівня прогестерону та його рецепторів забезпечує функціонування механізмів, що беруть участь в пригніченні тонусу матки і її скорочувальної активності. Так, прогестерон знижує синтез простагландинів в матці, а основний метаболіт прогестерону — 5 α -прегнандіол, блокуючи окситоцинові рецептори, знижує чутливість міометрія до окситоцину і простагландину F_{2 α} та кількість α -адренорецепторів. Інгібування останніх відбувається без одночасної їх модифікації, внаслідок чого експресія α -адренорецепторів стає домінуючою. Це дає змогу на фоні застосування прогестерону істотно знижувати дози застосування β_2 -адреноміметиків, що важливо в практичному значенні, тому що дає можливість уникнути характерних для β_2 -адреноміметиків побічних ефектів при збереженні їхніх терапевтичних переваг.

Не менш важливо, що достатні рівні прогестерону забезпечують підтримку відповідної ультраструктурної організації міометрія, запобігаючи формуванню в ньому міжклітинних щільних з'єднань, через які передаються імпульси. Тим самим ускладнюється можливість генералізації скорочення окремих м'язових волокон в скороченні всієї матки у відповідь на різні види її стимуляції. Завдяки своїй антиандрогенній активності прогестерон здатний захищати плід жіночої статі від андрогенів, що синтезуються в материнському організмі, рівень яких збільшується під час вагітності та істотно перевищує фізіологічні рівні при таких захворюваннях, як синдром полікістозних яєчників, вроджена гіперплазія кори надниркових залоз.

Під час лікування прогестероном можуть з'являтися набряки, підвищуватися АТ. Протипоказане застосування його при гепатитах, раку молочної залози і статевих органів, схильності до тромбозів. При частоту використанні прогестерону під час вагітності може спостерігатися вірилізація (надмірне оволосіння) плода жіночої статі [2, 11].

При загрозі передчасних пологів використовують також **β -адреноміметики**. Ефективність їх досить висока. Згідно з сучасними уявленнями, механізм утерорелаккуючої дії β_2 -адреноміметиків полягає в активації ними ферменту клітинної мембрани аденілатциклази з подальшим утворенням циклічного аденозин-3,5-монофосфату із його попередника — аденозинтрифосфату. Подальша активація кінази та інших ферментів знижує концентрації вільно циркулюючих іонів кальцію в цитозолі, що супроводжується розслабленням м'язової клітини і міометрія загалом. β -Міметики збільшують ток крові через тканини і органи, підвищують перфузійний тиск і знижують опір судин. Дія на серцево-судинну систему проявляється зростанням частоти серцевих скорочень (ЧСС), зменшенням систолічного і діастолічного тиску. Такий кардіотропний ефект необхідно враховувати, і перед введенням β -міметиків обов'язково контролювати рівень АТ і частоту пульсу. Для запобігання побічним серцево-

судинним подіям призначають блокатори кальцієвих каналів (верапаміл [фіноптин, ізоптин]). Дотримання правил застосування β -міметиків, режиму дозування, чіткого контролю за станом серцево-судинної системи дає змогу уникнути серйозних побічних ефектів [8].

До препаратів, що діють на β_2 -адренорецептори, належать ізоксуприн, ділатол, орципреналіну сульфат, тербуталін, ритодрин, партусистен (фенотерол), сальбутамол, гексопреналін (гініпрал).

Незважаючи на спільність механізму дії, β_2 -міметики різняться за ступенем токолітичної активності, що залежить від дози, методів введення препаратів, ендокринних і фізіологічних змін, зумовлених вагітністю. **Ізоксуприн**, знижуючи базальний тонус, амплітуду і частоту скорочень, виражено підвищує адаптаційно-приспосовальні можливості новонародженого при лікуванні внутрішньоутробної асфіксії плода. У 2-3 рази активніший за ізоксуприн препарат **ділатол**.

Орципреналіну сульфат ефективно пригнічує скорочення матки, зменшуючи амплітуду на 70-90%. При дискоординаній пологової діяльності він знижує внутрішньоматковий тиск, скорочення стають координованими і регулярними.

Токолітичний ефект **гексопреналіну** проявляється у розслабленні мускулатури матки, зменшенні частоти та інтенсивності її скорочень. Препарат пригнічує мимовільні та зумовлені окситоцином пологові перейми, припиняє передчасні перейми (в більшості випадків), що подовжує вагітність до нормального терміну пологів. Під час пологів він нормалізує занадто сильні або нерегульовані перейми, у середніх терапевтичних дозах не впливаючи істотно на ЧСС. Гексопреналін стимулює глікогеноліз.

Партусистен (фенотерол) — активний токолітичний засіб. Розчин готують *ex tempore*, розводяючи вміст ампули в 4 мл 5% розчину глюкози. Вводять у вену протягом 2-3 хв при лежачому положенні жінки. Препарат знижує тонус і скоротливу активність міометрія, поліпшує матково-плацентарний кровообіг, має високу спазмолітичну активність і мінімально впливає на серцево-судинну систему. Токолітичний ефект розвивається через 4 хв після введення у вену і продовжується понад 10 хв.

Партусистен показаний при дискоординації пологової діяльності, внутрішньоутробній гіпоксії плода, невідкладних акушерських станах (випадання пуповини, загроза розриву матки тощо), необхідності термінового розслаблення матки перед операцією кесаревого розтину.

Після застосування можливі неспокій, тремор рук, пітливість, запаморочення, нудота, блювання, тахікардія тощо. В таких випадках призначають кисень, діуретики, серцево-судинні засоби. Протипоказаний при захворюваннях серцево-судинної системи, гіпокаліємії, тиреотоксикозі.

Сальбутамол (сальбутол) як β_2 -адреноміметичний засіб проявляє не тільки бронхолітичну дію, але й знижує тонус і скоротливу активність міометрія. У зв'язку з цим він використовується при загро-

зі передчасних пологів. Призначають усередину по 0,004 г кожні 6-8 год.

Токолітичну дію мають також магнію сульфат (при внутрішньом'язовому введенні по 5-10 мл 25% розчину) і спирт етиловий (всередину 50-100 мл 30% розчину). Досвід використання **магнію сульфату** налічує не одне десятиліття. Хоча механізм дії іонів Mg^{2+} на гладкі м'язи остаточно не встановлено, вважається, що вони здатні впливати на процес взаємодії агоністів із рецептором, на іонну проникність плазматичної мембрани міоцитів, модулювати внутрішньоклітинну сигналізацію. Іони Mg^{2+} можуть сповільнювати звільнення Ca^{2+} з внутрішньоклітинного депо, знижуючи тим самим тонус і скоротливу активність міометрія. Збільшення позаклітинної концентрації іонів Mg^{2+} посилює скорочення гладких м'язів міометрія, індукованих окситоцином. Важливим аспектом застосування магнію сульфату в акушерсько-гінекологічній практиці є протисудомна дія препарату, що дає змогу використовувати його для лікування прееклампсії і еклампсії, а також низька ймовірність передозування, яка до того ж легко усувається введенням кальцію глюконату. При загрозі передчасних пологів профілактичне використання магнію сульфату як монотерапії дає менш виражений ефект. Тривалий моніторинг показав, що досить часто після введення препарату відзначається дозозалежне зниження ЧСС плода внаслідок синусової брадикардії. Характер патології та її вираженість залежать не тільки від дози магнію сульфату і тривалості застосування, а й від терміну вагітності, на якому застосовувався препарат. Починаючи з II триместру вагітності, тривалі інфузії можуть пригнічувати функції парашитоподібних залоз плода з подальшим розвитком рахітоподібних станів. В організмі матері після тривалого застосування магнію сульфату відзначаються порушення гомеостазу кальцію: знижується щільність кісткової тканини, розвиваються гіперкальціурія, остеопороз, збільшується час кровотечі, порушується нервово-м'язова передача.

Дослідниками накопичений значний досвід використання в акушерській практиці **блокаторів кальцієвих каналів**, насамперед при захворюваннях, що супроводжуються підвищенням АТ (гіпертонічна хвороба, прееклампсія), а також при загрозі переривання вагітності. Загальним у патогенезі цих захворювань є підвищення тонусу і скоротливої активності гладких м'язів внаслідок збільшення концентрації в них вільного кальцію (Ca^{2+}), який надходить через рецептор і потенціал-залежні кальцієві канали. Блокування останніх знижує скоротливу активність гладких м'язів судин і міометрія. За силою інгібувального ефекту на матку ці препарати розташували таким чином: нітрендипін, нікардипін, ніфедипін, верапаміл, ділтіазем. Найбільш часто вживаним препаратом є **ніфедипін**, який пригнічує спонтанну скоротливу активність міометрія, ефективно і швидко знижує амплітуду і частоту скорочень, а також базальний тонус міометрія. Доведено, що він пригнічує скорочувальну активність міометрія, зумовлену екзогенними простагландінами, що дало змогу з успіхом застосувати препарат для лікування загрози передчасних пологів. Проте вико-

ристання блокаторів кальцієвих каналів як токолітиків при недоношуванні вагітності досить часто супроводжується небажаними ефектами: припливами крові до обличчя, тахікардією та артеріальною гіпотензією. У великих дозах препарати порушують атріовентрикулярну провідність і підвищують ЧСС плода.

В перспективі для токолізу може використовуватися така група препаратів, як **органічні нітросполуки**. Здатність екзогенного оксиду азоту (NO) розслабляти гладком'язові клітини міометрія викликає інтерес до дослідження донорів NO як потенційних токолітичних засобів. Оскільки скорочувальна активність гладком'язових клітин міометрія людини нечутлива до блокаторів синтезу NO, вважають, що можливим джерелом синтезу NO в матці є ендотеліальні клітини судин матки і плаценти, які синтезують їх на тлі підвищення вмісту естрогенів у крові під час вагітності. При доношеній вагітності концентрація його знижується, що сприяє розвитку пологової діяльності. Навпаки, концентрація NO в шийці матки напередодні пологів підвищується за рахунок експресії індукованої NO-синтази, що може бути одним із факторів стимуляції дозрівання шийки матки. В акушерській практиці як донор NO для токолізу застосовують **нітрогліцерин**, використовуючи трансдермальний шлях введення. У жінок із преєклампсією та її поєднанням із загрозою передчасних пологів нітрогліцерин забезпечує значне зниження АТ матері, не змінюючи ЧСС плода і, що особливо важливо, істотно знижує опір кровотоку в системі матково-плацентарної та плодово-плацентарної циркуляції. Слід, однак, відзначити, що повідомлення про ефективність донорів NO і питання щодо їхньої ефективності та безпеки застосування у вагітних потребують подальшого вивчення.

А. Matsuhisa et al. [13] довели, що перспективним токолітичним препаратом для лікування передчасних пологів є **атосибан** — антагоніст окситоцинових рецепторів. Відомо, що щільність окситоцинових рецепторів на мембрані гладком'язових клітин міометрія різко збільшується напередодні пологів, підвищуючи чутливість міометрія до фізіологічних концентрацій окситоцину. Аналогічне збільшення щільності рецепторів відзначається і при передчасних пологах, що вказує на роль окситоцину в розвитку цієї патології. Очевидно, блокування рецепторів окситоцину конкурентним антагоністом окситоцину і вазопресину атосибаном є терапевтичною альтернативою при лікуванні передчасних пологів [8].

Атосибан (трактоцил) є селективним антагоністом рецепторів окситоцину зі специфічною тропністю до рецепторів матки, він зменшує частоту її скорочень і сповільнює скорочувальну діяльність міометрія [14].

При надмірній пологовій діяльності для послаблення і нормалізації пологового акту застосовують **інгаляційні засоби для наркозу**, особливо закис азоту. Використовують також натрію оксибутират.

Для зниження тонуусу шийки матки застосовують атропіну сульфат (по 0,5–1 мл 0,1% розчину під шкіру), а також простагландини (динопростон).

У процесі народження плода і відділення плаценти відокремлюється частина внутрішньої слизової оболонки матки з розривом численних кровоносних судин, що супроводжується кровотечею. Здебільшого вона не буває масивною, тому що тонус гладкої мускулатури матки підвищується, а пучки м'язових волокон стискають кровоносні судини, створюються сприятливі умови для згортання крові. Проте при низькому тонусі матки кровотеча може набути загрозливого характеру. У таких випадках для зупинки післяпологової кровотечі необхідне застосування препаратів, які мають здатність зумовлювати значне і тривале **тонічне скорочення мускулатури матки**.

До маткових засобів, які використовують для зупинки кровотеч із матки, а також для прискорення інволюції її в післяпологовому періоді, належать препарати маткових ріжків (ергометрин, ерготамін та ін.), деякі синтетичні речовини (котарніну хлорид), багато рослинних препаратів тощо.

В акушерсько-гінекологічній практиці застосовують **ерготамін і ергометрин**, які вже в малих дозах зумовлюють сильне і тривале тетанічне скорочення мускулатури матки, що є результатом прямого впливу на скоротливі елементи міометрія.

На відміну від окситоцину, ці алкалоїди, зокрема ергометрин, приводять до швидких скорочень матки на фоні значного підвищення тонуусу міометрія. У великих дозах настає стійке і тривале тонічне його скорочення. Тому окситоцин застосовують переважно для стимуляції пологів, а ергометрин — для профілактики і корекції післяпологових кровотеч.

Ергометрину малеат — один із найбільш ефективних препаратів маткових ріжків. Застосовують для профілактики і лікування маткових кровотеч у зв'язку з гіпотонією і атонією міометрія після пологів і викиднів, кесаревого розтину. Для цього вміст однієї ампули вводять підшкірно, у м'язи, вену або безпосередньо в стінку матки (після кесаревого розтину) або в шийку матки (після переривання вагітності). Всередину призначають по 1 таблетці 3 рази на добу. Після перорального прийому ергометрину малеату дія настає через 8–10 хв, після введення у вену — через 1 хв, у м'язи — через 2 хв. При наявності профузної маткової кровотечі для отримання швидкого і стабільного ефекту доцільно поєднувати внутрішньовенне введення ергометрину (2,5 мл 0,02% розчину) з окситоцином (5 ОД).

При пологах застосування ергометрину малеату категорично протипоказане, оскільки тетанічне скорочення мускулатури матки може спричинити її розрив, асфіксію і загибель плода через перетискання судин плаценти.

Котарніну хлорид (стиптицин) — синтетичний засіб, що має тонізуючий вплив на мускулатуру внутрішніх органів, особливо матки. Механізм його дії на матку полягає в підвищенні чутливості її функціональних елементів до природних стимуляторів — ацетилхоліну і окситоцину. Призначають усередину по 1 таблетці 3 рази на день при кровотечі, зумовленій фіброміомою, метритом, клімаксом, після абортів.

Крім цих засобів, в акушерсько-гінекологічній практиці застосовують препарати мелатоніну [3, 6] та рослинні препарати, так звані «малі» кровоспинні засоби. Серед них: рідкий екстракт грициків звичайних (Extr. *Bursae pastoris fluidum*), калини (Extr. *Viburni fluidum*), гірчака (Extr. *Polygoni hydropiperis fluidum*), настойка барбарису звичайного (Tinct. *Berberis vulgaris*) тощо. Ці препарати підвищують також згортання крові. Призначають їх по 20-30 крапель 3-4 рази на день.

На кафедрі фармакології та клінічної фармакології створені **методичні розробки для викладачів і методичні вказівки для студентів із підготовки і роботи на практичному занятті**. Практичне заняття включає:

- перевірку початкового рівня знань (вмінь, навичок) із фармакології засобів, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія;
- постановку викладачем загальної проблеми порушень скоротливої функції міометрія, зупинки післяпологових кровотеч та її обговорення зі студентами;
- розв'язування завдань на засвоєння матеріалу;
- завдання на самопідготовку.

Оцінки, одержані студентом за практичне заняття, заносяться в асистентський журнал і враховуються при виставленні підсумкової оцінки з цієї навчальної дисципліни.

Практична підготовка студентів є обов'язковим компонентом освітньо-професійної програми для здобуття кваліфікаційного рівня і має на меті набуття студентом професійних навичок та вмінь. Вона проводиться на практичних заняттях і надалі на клінічних кафедрах університету.

Робота студента з навчально-методичною літературою – це не лише необхідна умова підготовки його як спеціаліста, а й важлива передумова формування його світогляду, загальноосвітнього і культурного рівня, морального виховання.

За сучасних умов діяльності вищої школи, коли одним із важливих показників її ефективності має стати самостійна робота студентів, роль книги, особливо підручників, постійно зростає. Сутність змін навчальної літератури полягає в тому, що вона все більшою мірою виконує навчальні функції викладача. Із пасивного носія інформації книга перетворюється на активну дидактичну систему, яка має надати студентам можливість для самоконтролю, сприяти розвитку творчого мислення, оволодінню знаннями.

Методичні рекомендації для студентів спрямовані, головним чином, на організацію та керівництво їхньою самостійною позааудиторною роботою з підготовки до практичних, лабораторних та семінарських занять. Вони повинні забезпечити послідовну діяльність студента в умовах, наближених до реальних.

Самостійна робота студента забезпечується системою навчально-методичних засобів, передбачених для вивчення конкретної навчальної дисципліни, а саме: підручником; навчальними та методичними рекомендаціями тощо.

Оцінювання – один із завершальних етапів навчальної діяльності студента та визначення успішності навчання. Процедура та методика оцінювання сут-

тєво впливають на остаточні результати, на можливість аналізу та статистичну достовірність оцінок. При оцінюванні дається перевага стандартизованим методам: тестуванню, структурованим письмовим роботам, структурованому за процедурою контролю практичних навичок – виписування рецептів, визначення механізму дії засобів, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія, групової належності і показань до призначення препаратів. Необхідно оцінювати рівень сформованості вмінь та навичок, що визначені в Освітньо-кваліфікаційній характеристиці лікаря (ОКХ) та відображені навчальною програмою відповідної навчальної дисципліни.

Висновки

Організація навчального процесу базується на Законі України «Про освіту», державних стандартах освіти, інших актах законодавства України з питань освіти. Аналіз досліджень із фармакодинаміки та фармакокінетики засобів, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія, свідчить, що цей розділ має суттєве значення для розуміння студентами патогенезу порушень скоротливої функції міометрія та розробки ефективної й раціональної фармакотерапії. Наукові праці вчених різних країн заклали основи фармакотерапії порушень скоротливої функції міометрія, обґрунтували необхідність своєчасної діагностики і лікування.

Висвітлення студентам на лекціях та практичних заняттях основних понять щодо запобігання передчасним пологам, зупинки маткових кровотеч, прискорення інволюції матки сприятиме ґрунтовному засвоєнню ними теоретичної бази для вивчення гінекології та інших клінічних дисциплін.

Література

1. Бароян Р.Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов: Практическое руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. – 224 с.
2. Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Х. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц: Пер. с англ. – М.: Мир, 1983. – 208 с.
3. Быстрова М.В., Савчук И.В. Особенности действия мелатонина на моделях гиперстимуляции миометрия // Научно-технический процесс в медицине: Тез. докл. обл. научн.-практ. конф. молодых ученых-медиков (Харьков, 23-24 сент. 1987 г.). – Харьков, 1987. – С. 150.
4. Венцківський Б.М., Жабіцька Л.А. Особливості патогенезу невиношування вагітності в терміні 22-28 тижнів // Вісник наук. досліджень. – 2006. – № 2. – С. 41-44.
5. Доброхотова Ю.Э., Джабава Э.М., Моисеева Н.Б. Угроза преждевременных родов. Новые аспекты и возможности комплексной терапии // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2005. – 5, № 3. – С. 60-61.
6. Дрогозов С.М., Грищенко В.И., Рыженко И.М. и др. К изучению токолитического действия мелатонина // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины: Сб. науч. тр. – Харьков.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М., 2002.
8. Регистр лекарственных средств России. РЛС – энциклопедия лекарств / Под ред. Г.Л. Вышковского. – М., 2003.
9. Мохорт М.А., Геращенко И.В. Оцінка ефективності та безпечності антагоніста окситоцину – атосибану порівняно з бета-агоністами при передчасних пологах // Жіночий лікар. – 2009. – № 1. – С. 12.
10. Чекман І.С., Горчакова Н.О. Удосконалення викладання положень доказової медицини при вивченні фармакології і клінічної фармакології // Медична освіта. – 2008. – № 3. – С. 73-74.
11. Фармакологія: Підручник / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін.; За ред. І.С. Чекмана. – К.: Вища шк., 2001. – 598 с.
12. Фармакологія. Рецептура. Практические занятия: Учеб. для иностр. студентов. И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, П.А. Галенко-Ярошевський и др.; Под ред. И.С. Чекмана. – К.: Рада, 2008. – 832 с.
13. Andersen L.F., Lyndrup J., Akerlund M., Melin P. Oxytocin receptor blockade: a new principle in the treatment of preterm labor? Am J Perinatol 1989; 6: 196-199.
14. Matsuhisa A.B., Goodwin T.M., Valenzuela G., Silver H., Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. Am J Perinatol. 1996; 13: 143-146.
15. Moutquin J.M., Sherman D., Cohen H., Mohide P.T., Double-blind randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. Am J Obst Gyn. 2000; 182: 1191-9.

Перспективы применения кверцетина: современный взгляд на проблему

Кверцетин как представитель группы биофлавоноидов

Кверцетин классифицируется как флавонол — представитель одного из 6 классов *флавоноидов*. Согласно номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (ИЮПАК), формула кверцетина записывается как 3,3',4',5,7-пентагидроксифлаванон (ОН-группы в позициях 3,5,7,3',4'). Эта формула показывает, что кверцетин представляет собой агликон без углеводной группы, что и обуславливает многие его химические и фармацевтические свойства. Гликозид кверцетина формируется путем присоединения к нему сахара — глюкозы, рамнозы или рутинозы, — который замещает в его структуре одну из гидроксильных групп, обычно в позиции 3, и последующего формирования гликозидной связи. Последняя, соответственно, влияет на растворимость, абсорбцию и другие эффекты кверцетина *in vivo* [3]. Эмпирическая закономерность состоит в том, что присутствие углеводной молекулы в структуре гликозида кверцетина способствует его лучшей растворимости в воде по сравнению с агликоном кверцетина [1]. Хотя термином «кверцетин» обычно обозначается только агликон, в медицинских исследованиях данный термин часто применяется и для определения гликозидной формы кверцетина.

Пищевые источники кверцетина

Флавонолы кверцетина (прежде всего гликозиды), наиболее распространенные представители флавоноидов, присутствуют в достаточно большом количестве продуктов (ягоды, яблоки, виноград, лук [в том числе шалот], чай, томаты, орехи, злаковые), а также в семенах, цветах и листьях садовых и лекарственных растений. Значительная часть кверцетина, потребляемого с пищей, это гликозиды; агликоны представлены в рационе в значительно меньшем объеме. Однако на содержание кверцетина в продуктах значительно влияют условия их культивирования (почвенные и климатические условия, органическое выращивание и др.) [3].

Биодоступность и фармакокинетика

В крупном обзоре исследований по кверцетину S. Scholz and G. Williamson (2007) пришли к выводу, что факторы, наиболее влияющие на биодоступность и абсорбцию кверцетина — это структура простого или сложного углевода (сахара), присоединенного к нему, и его растворимость, которая также может изменяться в зависимости от включения в рацион спиртов и жира [12]. Многие исследования на животных также пока-

зали, что на биодоступность кверцетина влияют некоторые диетические факторы. Уже известно, что гликозиды кверцетина обладают более высокой биодоступностью в сочетании с некоторыми поли- и моносахаридами. Так, доказано, что кверцетин лучше всего усваивается в сочетании с пектином и нерастворимыми олигосахаридами, возможно, из-за изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, что способствует его лучшей усвояемости [2, 4]. Кроме того, диета с высоким содержанием простых сахаров (большое количество ягод, овощей и фруктов в рационе) в течение 6 недель способствует увеличению уровней кверцетина в плазме в два раза, а диета с их низким содержанием приводит к снижению его уровня в плазме на 30% [5]. Другие контролируемые исследования по комбинации кверцетина с простыми сахарами (здоровые добровольцы, продолжительность 2 месяца) продемонстрировали рост уровня кверцетина в плазме на 32–51% [6].

Диета с добавлением минимального количества жира или лецитина также улучшает усвояемость кверцетина, а выведение его из организма замедляется при включении в состав диеты значительного количества жиров [7]. Обычно в исследованиях измеряется уровень кверцетина в плазме, однако следует учитывать, что существенные объемы кверцетина находятся в эритроцитарных «депо», попадая в плазму при центрифугировании [3].

Клинические показания к применению кверцетина

Доказано, что кверцетин имеет много позитивных свойств, часть из которых подтверждена серьезными клиническими исследованиями. Исследования на животных показали, что антиоксидантные свойства кверцетина обеспечивают защиту мозга, сердца и других тканей от повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, токсинов и других факторов, ведущих к оксидативному стрессу [3]. Однако большинство исследователей сосредоточены исключительно на антиоксидантном потенциале данного флавоноида, в то время как другим перспективам применения препарата уделяется мало внимания. Помимо известных антиоксидантных свойств, кверцетин является мощным лекарственным средством, действие которого эффективно при различных клинических показаниях. Кверцетин продемонстрировал свою эффективность в ряде областей медицины, таких как аллергология и иммунология, эндокринология, гастроэнтерология, урология. Перспективно также его применение в психиатрии и онкологии.

Аллергология

Угнетение выброса гистамина тучными клетками и базофилами *in vitro* позволило предположить наличие у кверцетина антиаллергического действия. Исследования на животных подтвердили наличие такого потенциала при аллергических заболеваниях дыхательных путей. Так, исследования на морских свинках показали, что кверцетин при пероральном приеме или в виде ингаляций обладает противоастматической активностью [8, 9]. В моделях аллергического воспаления верхних дыхательных путей и астмы у мышей кверцетин продемонстрировал существенную антиаллергическую активность, снижая количество нейтрофилов и эозинофилов, уменьшая объем инфильтрата в легких и тормозя развитие астматических реакций [10]. Как *in vitro*, так и *in vivo* исследования на животных показали, что кверцетин способен препятствовать развитию анафилактических реакций. F. Shishenborg et al. (2010) показали, что терапия кверцетином в дозе 50 мг/кг массы тела у мышей подавляет IgE-опосредованный иммунный ответ и полностью предотвращает развитие аллергических реакций на арахис, а у морских свинок препятствует развитию анафилактической реакции в виде судорог кишечника [10]. Исследований по применению кверцетина в терапии астмы у людей нет, однако данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии обратной связи между частотой развития астмы и применением кверцетина [3]. Кроме того, имеются не менее интересные данные плацебо-контролируемых исследований с участием пациентов, посвященных влиянию кверцетина на симптомы сезонного аллергического конъюнктивита. В группе принимающих кверцетин в дозе 100–200 мг в день за 4 недели до начала сезона цветения и далее в течение 8 недель наблюдалось существенное уменьшение выраженности глазных симптомов по сравнению с группой плацебо [11]. В пилотном исследовании было продемонстрировано, что кверцетин может снижать гиперемию кожных покровов, вызванную приемом ниацина. Возможно, данный эффект объясняется способностью кверцетина ингибировать выброс простагландина D₂ тучными клетками, индуцированный приемом ниацина [3]. Способность ингибировать синтез простагландинов открывает перспективы для дальнейших исследований по применению кверцетина в терапии различных аллергических заболеваний.

Эндокринология

Белок альдозоредуктаза, являющийся катализатором конверсии глюкозы в сорбитол, играет огромную роль в развитии диабетической катаракты. В исследованиях *in vitro* было показано, что кверцетин ингибирует накопление как альдозоредуктазы, так и полиолов в хрусталике у диабетических мышей [13]. Кроме того, кверцетин в моделях у мышей продемонстрировал способность к существенному снижению уровня глюкозы натощак, улучшению показателей глюкозотолерантного теста, функции β-клеток и снижению симптомов диабетической нейропатии у мышей при применении в течение 30 дней [3, 13]. Существует

всего лишь одно исследование с участием пациентов по применению кверцетина при диабете как 1, так и 2-го типа, направленное на оценку его эффективности при *диабетической нейропатии*. Группу участников составили 34 мужчины и женщины с данным заболеванием, страдающие диабетической нейропатией. В течение 4 недель они применяли мазь, содержащую кверцетин, вместе с аскорбилпальмитатом и витамином D₃ наружно 3 раза в день на обе стопы. По результатам исследования было отмечено существенное снижение выраженности таких симптомов, как боли в суставах, раздражение на коже пальцев и ощущение онемения в конечностях. Кроме того, все участники отметили улучшение качества жизни в течение курса терапии [14]. Топическое применение кверцетина при диабетической стопе может оказаться очень многообещающим.

Очень интересные результаты продемонстрировали исследования по применению кверцетина для лечения *метаболического синдрома* (МС), с детальным анализом воздействия данного агента на каждый из компонентов МС. Несколько эпидемиологических исследований с участием пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) показали обратную ассоциацию между приемом кверцетина и частотой развития ИБС [15, 16]. Результаты крупнейшего из них, Zutphen Elderly Study, свидетельствуют, что риск смертности от ИБС существенно снижается по мере увеличения содержания кверцетина в рационе. Финские ученые показали в крупном когортном исследовании, что низкое содержание флавоноидов в рационе увеличивает риск ИБС, а увеличение их содержания в рационе, напротив, обратно коррелирует с риском ее развития [16, 17]. В огромном количестве исследований на животных кверцетин неизменно ассоциировался с антигипертензивными эффектами, которые были дозозависимыми [3]. Кверцетин обладает антигипертензивным эффектом у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), но данный эффект отсутствует у пациентов с нормальным артериальным давлением (АД). В последнее время появились данные о том, что при МС и ожирении эффект кверцетина зависит от фенотипа аполипопротеина Е у пациентов. У пациентов с лишним весом и другими признаками МС курс терапии кверцетином в дозе 150 мг/сутки в течение 6 недель снижал систолическое АД на 2,6 мм рт. ст. у всех членов группы, на 2,9 мм рт. ст. — у пациентов с АГ и на 3,7 мм рт. ст. — в подгруппе более молодых пациентов (возраст от 25 до 50 лет). По данным других исследований [3], такая же доза кверцетина в течение 6 недель снижала систолическое АД на 3,4 мм рт. ст. в группе с генотипом epsilon3/epsilon3 (apoE3); в то же время в группе пациентов с аллелем epsilon4 (apoE4) эффекта снижения АД не отмечалось. Но при этом в данной группе прием кверцетина достоверно ассоциировался с увеличением соотношения липопротеинов высокой и низкой плотности, в то время как в группе apoE3 такого влияния на липидный профиль отмечено не было. Кроме этого, антигипертензивный эффект кверцетина у пациентов с МС может объясняться его влиянием на функцию

эндотелия, поскольку одной дозы кверцетина (200 мг) достаточно для снижения концентрации эндотелина-1 в плазме [3].

Гастроэнтерология

Исследования у животных продемонстрировали защитный эффект кверцетина в отношении этанол-индуцированного окислительного стресса, а также при экспериментальном рефлюкс-эзофагите [19]. В исследованиях *in vitro* кверцетин продемонстрировал слабое действие в отношении *Helicobacter pylori*. Терапия кверцетином в дозе 200 мг/кг массы тела в день у морских свинок с инфекцией *H. pylori* в течение 15 дней снизила уровень обсемененности этим микроорганизмом в слизистой ЖКТ и уровень воспалительного ответа [20].

Урология

Несколько исследователей сообщают о том, что кверцетин может использоваться в терапии некоторых воспалительных заболеваний малого таза. В ходе одного из них 30 мужчин с *хроническим простатитом* (хроническим синдромом тазовой боли категорий IIIa и IIIb) были рандомизированы в две группы, в одной из которых получали кверцетин в дозе 500 мг 2 раза в день, а во второй — плацебо в той же дозе (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование). У пациентов, принимающих кверцетин, наблюдалось существенное улучшение симптомов [3]. В другом открытом (без плацебо-контроля) исследовании 17 человек в течение месяца получали добавку, содержащую кверцетин, бромелайн и папаин. У 82% из них наблюдалось улучшение симптоматики (в баллах) на 25% [21]. Что касается механизма действия кверцетина, то при синдроме хронической тазовой боли были предприняты попытки изучения генетических полиморфизмов, которые могут обуславливать его эффективность. Было обнаружено, что определенные полиморфизмы, изменяющие экспрессию генов цитокина, влияют на степень улучшения симптоматики. У всех пациентов, не отвечающих на терапию кверцетином, генотип ассоциируется с низкой продукцией фактора некроза опухоли (TNF)- α либо интерлейкина (IL)-10 [22].

Определенную пользу приносит применение кверцетина и в терапии *интерстициального цистита*. 22 пациента (5 мужчин и 17 женщин) с интерстициальным циститом получали кверцетин в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 4 недель в открытом исследовании. У всех пациентов наблюдалось существенное улучшение состояния и снижение симптоматики [23]. Еще 37 пациенток с интерстициальным циститом получали комбинированную терапию (хондроитин сульфат, натрия гиалуронат, кверцетин) в течение 6 месяцев, и в течение этого времени у всех больных отмечалось существенное облегчение состояния [24]. Исследования кверцетина при лечении заболеваний малого таза продолжаются, и, возможно, в недалеком будущем продемонстрируют его пользу и в терапии других урологических патологий.

Ревматология

Хотя результаты нескольких исследований и не продемонстрировали пользы кверцетина в лечении ревматоидного артрита, неожиданным выводом оказалось то, что в комбинации с другими агентами он достоверно снижает выраженность симптомов *остеоартроза*. Пациенты с остеоартрозом [46] и ревматоидным артритом [22] получали гликозид кверцетина, сульфат глюкозамина и сульфат хондроитина в течение 6 месяцев. Никаких полезных эффектов кверцетина в группе ревматоидного артрита отмечено не было. Однако в группе пациентов с остеоартрозом отмечалось существенное улучшение качества жизни, восстановление функциональности (ходьба, подъем и спуск по лестнице) и достоверное изменение свойств синовиальной жидкости [25]. Перспективы применения кверцетина в терапии остеоартроза требуют дальнейшего изучения [25].

Иммунология

В исследованиях *in vitro* кверцетин продемонстрировал эффективность в отношении широкого круга вирусов, в частности, вируса иммунодефицита человека и других ретровирусов (воздействие на обратную транскриптазу), вируса герпеса 1 типа, вируса полиомиелита 1 типа, вируса парагриппа 3 типа, респираторно-синцитиального вируса и вируса гепатита С [26]. Кроме того, в тех же исследованиях *in vitro* была отмечена антибактериальная активность кверцетина в отношении таких микроорганизмов, как *H. pylori*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinomyces viscosus* и *A. naeslundii* wvl 45 (ассоциирован с периодонтитом и его прогрессированием), *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* [27-29].

В исследованиях на мышах кверцетин снижал титры бактериальной обсемененности, защищал от энцефаломиокардита и менингококковой инфекции, а также снижал чувствительность к инфекциям дыхательных путей, возбудителем которых являлся вирус гриппа [30, 31]. В других исследованиях у животных кверцетин продемонстрировал иммуномодулирующее действие и противовоспалительные свойства — снижая выраженность симптомов аллергического энцефаломиелита путем блокирования сигнальных путей IL-12 и дифференциации Т-хелперов 1-го типа, а также симптомов аутоиммунного миокардита за счет выработки провоспалительных (TNF- α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов [31, 32].

Имеются исследования, свидетельствующие, что длительное применение кверцетина приводит к значительному улучшению функционирования иммунной системы у людей. У здоровых добровольцев в возрасте 40 лет и старше долгосрочное применение кверцетина в дозе 1 г в день привело к существенному снижению дней пропуска работы по болезни и выраженности симптомов заболеваний верхних дыхательных путей [33]. Интересно, что применение кверцетина в низких дозах (100 мг/день), как показало другое исследование, не привело к существенному повышению иммунитета у здоровых добровольцев (спортсменов), однако существенно снизило частоту заболеваемости

ОРВИ (1 из 20 добровольцев по сравнению с 9 из 20 в группе плацебо) в течение 2 недель после прекращения ими тренировок [37]. Механизмы влияния кверцетина на иммунную функцию и иммунный статус организма требуют дальнейших исследований.

Перспективы применения кверцетина

Кверцетин является также перспективным препаратом для применения в неврологии, психиатрии, сомнологии, онкологии. В экспериментах на животных были показаны анксиолитические и антидепрессивные свойства кверцетина, причем последние были сравнимы по силе с действием флуоксетина и имипрамина [34, 35]. Кверцетин положительно влияет на цикл сна благодаря активации рецепторов γ -аминомасляной кислоты [36]. В онкологии в течение последних лет кверцетину уделяется отдельное внимание как средству химиопрофилактики при некоторых видах рака (молочной железы, печени, яичников, поджелудочной железы). Кверцетин даже в относительно низких дозах приводит к прерыванию клеточного цикла в фазе G_1 и таким образом к специфическому ингибированию пролиферации клеток карциномы молочной железы [38]. Значительное количество исследований, проведенных как на животных, так и с участием пациентов (преклиническая фаза), показывают, что кверцетин является перспективным химиотерапевтическим агентом для комбинированной с некоторыми другими химиопрепаратами терапии [3]. Учитывая практическое отсутствие побочных эффектов (дозы до 1 г/день не оказывают существенного влияния на печеночную и почечную функции, уровни электролитов и гемостаз), хорошую переносимость и существенную эффективность, можно предположить, что кверцетин имеет хорошие перспективы в лечении многих заболеваний.

Литература

- Ross J.A., Kasum C.M. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr.* 2002; 22: 19-34.
- Tamura M., Nakagawa H., Tsushida T., et al. Effect of pectin enhancement on plasma quercetin and fecal flora in rutin-supplemented mice. *J Food Sci.* 2007; 72: S648-S651.
- Gregory S., Kelly N.D. Quercetin. *AMR* 2011; 16: 2: 172-94.
- Matsukawa N., Matsumoto M., Shinoki A., et al. Nondigestible saccharides suppress the bacterial degradation of quercetin aglycone in the large intestine and enhance the bioavailability of quercetin glucoside in rats. *J Agric Food Chem.* 2009; 57: 9462-9468.
- Erlund I., Freese R., Marniemi J., et al. Bioavailability of quercetin from berries and the diet. *Nutr Cancer.* 2006; 54: 13-17.
- Erlund I., Marniemi J., Hakala P., et al. Consumption of black currants, lingonberries and bilberries increases serum quercetin concentrations. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57: 37-42.
- Azuma K., Ippoushi K., Ito H., et al. Enhancing effect of lipids and emulsifiers on the accumulation of quercetin metabolites in blood plasma after the short-term ingestion of onion by rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2003; 67: 2548-2555.
- Joskova M., Franova S., Sadlonova V. Acute bronchodilator effect of quercetin in experimental allergic asthma. *Bratisl Lek Listy.* 2011; 112: 9-12.
- Rogerio A.P., Kanashiro A., Fontanari C., et al. Anti-inflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma. *Inflamm Res.* 2007; 56: 402-408.
- Shishehbor F., Behroo L., Ghafouriyan Broujerdnia M., et al. Quercetin effectively quenches peanut-induced anaphylactic reactions in the peanut sensitized rats. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2010; 9: 27-34.
- Kawai M., Hirano T., Arimitsu J., et al. Effect of enzymatically modified isoquercitrin, a flavonoid, on symptoms of Japanese cedar pollinosis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 149: 359-368.
- Scholz S., Williamson G. Interactions affecting the bioavailability of dietary polyphenols in vivo. *Int J Vitam Nutr Res.* 2007; 77: 224-235.
- Anjaneyulu M., Chopra K., Kaur I. Antidepressant activity of quercetin, a bioflavonoid, in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Med Food.* 2003; 6: 391-395.
- Valensia P., Devehath C.L., Richards J.L., et al. A multicenter, double-blind, safety study of QR-333 for the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a preliminary report. *J Diabetes Complications.* 2005; 19: 247-253.
- Knekt P., Jarvinen R., Reunanen A., Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ.* 1996; 312: 478-481.
- Hubbard G.P., Wolfram S., Lovegrove J.A., Gibbins J.M. Ingestion of quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in humans. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 2138-2145.
- Chaudry P.S., Cabera J., Juliani H.R., Varma S.D. Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac, and indomethacin. *Biochem Pharmacol.* 1983; 32: 1995-1998.
- Egert S., Boesch-Saadatmandi C., Wolfram S., et al. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. *J Nutr.* 2010; 140: 278-284.
- Shin J.E., Kim J.M., Bae E.A., et al. In vitro inhibitory effect of flavonoids on growth, infection and vacuolation of *Helicobacter pylori*. *Planta Med.* 2005; 71: 197-201.
- Gonzalez-Segovia R., Quintanar J.L., Salinas E., et al. Effect of the flavonoid quercetin on inflammation and lipid peroxidation induced by *Helicobacter pylori* in gastric mucosa of guinea pig. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 441-447.
- Shoskes D.A., Zeitlin S.I., Shahed A., Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology.* 1999; 54: 960-963.
- Shoskes D.A., Albakri Q., Thomas K., Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response. *J Urol.* 2002; 168: 331-335.
- Katske F., Shoskes D.A., Sender M., et al. Treatment of interstitial cystitis with a quercetin supplement. *Tech. Urol.* 2001; 7: 44-46.
- Theoharides T.C., Sant G.R. A pilot open label study of Cystoprotek in interstitial cystitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005; 18: 183-188.
- Mamani-Matsuda M., Kauss T., Al-Kharrat A., et al. Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators. *Biochem Pharmacol.* 2006; 72: 1304-1310.
- Kaul T.N., Middleton E. Jr, Ogra P.L. Antiviral effect of flavonoids on human viruses. *J Med Virol.* 1985; 15: 71-79.
- Gonzalez O., Fontanes V., Raychaudhuri S., et al. The heat shock protein inhibitor Quercetin attenuates hepatitis C virus production. *Hepatology.* 2009; 50: 1756-1764.
- Geoghegan F., Wong R.W., Rabie A.B. Inhibitory effect of quercetin on periodontal pathogens in vitro. *Phytother Res.* 2010; 24: 817-820.
- Li M., Xu Z. Quercetin in a lotus leaves extract may be responsible for antibacterial activity. *Arch Pharm Res.* 2008; 31: 640-644.
- Veckenstedt A., Pusztai R. Mechanism of antiviral action of quercetin against cardiovirus infection in mice. *Antiviral Res.* 1981; 1: 249-261.
- Guttner J., Veckenstedt A., Heinecke H., Pusztai R. Effect of quercetin on the course of Mengo virus infection in immunodeficient and normal mice. A histologic study. *Acta Virol.* 1982; 26: 148-155.
- Veckenstedt A., Guttner J., Beladi I. Synergistic action of quercetin and murine alpha/beta interferon in the treatment of Mengo virus infection in mice. *Antiviral Res.* 1987; 7: 169-178.
- Nieman D.C., Henson D.A., Gross S.J., et al. Quercetin reduces illness but not immune perturbations after intensive exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39: 1561-1569.
- Bhutada P., Mundhada Y., Bansod K., et al. Reversal by quercetin of corticotrophin releasing factor induced anxiety- and depression-like effect in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010; 34: 955-960.
- Singh A., Naidu P.S., Kulkarni S.K. Quercetin potentiates L-Dopa reversal of drug-induced catalepsy in rats: possible COMT/MAO inhibition. *Pharmacology.* 2003; 68: 81-88.
- Kambe D., Kotani M., Yoshimoto M., et al. Effects of quercetin on the sleep-wake cycle in rats: involvement of gamma-aminobutyric acid receptor type A in regulation of rapid eye movement sleep. *Brain Res.* 2010; 1330: 83-88.
- Cureton K.J., Tomporowski P.D., Singhal A., et al. Dietary quercetin supplementation is not ergogenic in untrained men. *J Appl Physiol.* 2009; 107: 1095-1104.
- Jeong J., An J., Kwon Y.T., Rhee J.G., Lee Y.J. Effects of low-dose quercetin: cancer-specific inhibition of cell cycle progression. *J Cell Biochem.* 2009; 106 (1): 73-82.

Ⓟ

КВЕРТИН

Нова лікарська форма
кверцетину у вигляді
жувальних таблеток

Капіляростабілізація
Антиоксидантний захист

Ішемічна хвороба серця	
по 1 таблетці	3 рази на день
Нейроциркуляторна дистонія	
по 2 таблетки	2 рази на день
При прийомі нестероїдних протизапальних засобів для запобігання ерозивно-виразковим ураженням	
по 1–2 таблетці	3 рази на день
У комплексному лікуванні кліматеричного, вертебрально-больового синдрому	
по 1 таблетці	3 рази на день

Курс лікування призначає лікар індивідуально



Р.п. UA/0119/02/01 МОЗ України від 12.04.2011 р



Інформація для професійної діяльності медичних
та фармацевтичних працівників.

Квертин. Склад: 1 таблетка містить 40 мг кверцетину.

Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Інші
капіляростабілізуючі засоби.

Протипоказання: підвищена чутливість до кверцетину
та інших компонентів препарату, а також до препаратів
з Р-вітамінною активністю; дитячий вік до 12 років.

Побічні ефекти: можуть виникати головний біль,
відчуття поколювання в кінцівках, нудота, можливі
прояви підвищеної індивідуальної чутливості
(висипання, свербіж).

Категорія відпуску: без рецепту.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери
в пачці.

**Повна інформація про лікарський засіб міститься
в інструкції для медичного застосування.**

03680, м. Київ, вул. Миру, 17
Тел: 044 205-41-23 (консультація)
044 406-03-08 (аптека)

 **БХФЗ**
www.bhfz.com.ua

Науково-методичні основи викладання фармакології протисудомних лікарських засобів студентам медичного факультету

Л.Г. Гончар-Чердаклі, асистент кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Входження України до єдиного Європейського простору вищої освіти, накази Міністерства освіти і науки стосовно впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих навчальних закладах України, зокрема в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, починаючи з 2005-2006 навчального року, зумовили поступове запровадження кредитно-модульної системи навчання. Обов'язковою умовою кредитно-модульної форми навчання є інтенсифікація навчального часу студентів, що має на меті отримання особами, які навчаються в університеті, знань і вмінь, надбання навичок навчання у вищій школі та практичної діяльності в органах і установах медичного профілю на якісному рівні, що відповідає вимогам ECTS, сучасним умовам інтеграції медицини України у Європейський простір.

Підготовка студентів на кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету базується на принципах забезпечення методичної та інформаційної організації навчального процесу, спрямована на реалізацію змісту освіти на належному освітньому або кваліфікаційному рівні відповідно до державних стандартів освіти [13]. Під час навчального процесу використовуються сучасні технології, зокрема мультимедійні демонстрації під час лекцій. Розроблені методичні рекомендації для практичних занять, підручники для підготовки до практичних занять та модулів на всіх факультетах. Впроваджуються також нові ефективні форми контролю знань-умінь. Наприклад, для поточного контролю знань та підготовки студентів до складання ліцензійного іспиту «Крок-1» розроблено базу з тестових завдань для медичних факультетів.

Епілепсія є одним із найбільш поширених захворювань нервової системи і є серйозною медико-соціальною проблемою. На епілепсію в світі страждають понад 40 млн осіб [5]. Популяційні дослідження, проведені в розвинених країнах, показали, що це захворювання щорічно виявляють у 40-70 осіб на 100 тис. населення [1, 20], а показники захворюваності з урахуванням усієї тривалості життя досягають 3% [2, 17].

В Україні сьогодні на обліку перебувають близько 100 тис. пацієнтів із діагнозом «епілепсія», а реальна картина — це 500 тис. осіб із проявами епілепсії [10, 11]. Таким чином, актуальність своєчасного виявлення, повноцінної діагностики та адекватного лікування цієї форми патології не викликає сумнівів.

Також важливо зазначити, що епілепсія — це захворювання, яке за відсутності або неефективності лікування призводить до соціальної дезадаптації і ранньої смертності хворих.

Таким чином, проблема адекватного лікування хворих на епілепсію перетворилася із медичної на медико-соціальну [8, 12]. Тому виникає необхідність більш ґрунтовно викладати студентам фармакологію та клінічну фармакологію протисудомних засобів.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано підручники з фармакології, що видані в Україні, Росії та інших країнах, а також зміст посібників, монографій, практичних рекомендацій, журнальних статей, де висвітлюються питання фармакотерапії епілепсії [8, 9, 12]. Проведений аналіз програм із фармакології для студентів медичних факультетів, затверджених МОЗ України. Проаналізовано тестові завдання «Крок-1» з метою роз'яснення студентам основних їхніх положень щодо проблем діагностики та лікування епілепсії.

Результати досліджень та їх обговорення

На лекціях і практичних заняттях для розуміння студентами особливостей фармакотерапії епілепсії доцільно більш ґрунтовно викладати особливості призначення лікарських засобів з урахуванням етіології, форми захворювання, типу нападів, характеру електроенцефалограм, статі, віку, генетичного анамнезу, наявності супутньої патології. Особливу увагу необхідно звертати на те, що лікування епілепсії — це тривалий процес прийому антиконвульсантів, а тому явище хронічної токсичності є не менш важливим для пацієнта, ніж протисудомний ефект. Також важливим є той факт, що стандартна протиепілептична терапія ефективна лише у 70% хворих, тоді як 30% хворих не відповідають

на терапію класичними протисудомними засобами. Студенти повинні вміти надавати допомогу при невідкладних станах — судомному нападі, епілептичному статусі. Студенти 3-го курсу повинні засвоїти, що своєчасна та раціональна терапія епілепсії є обов'язковою передумовою для досягнення стійкої ремісії, контролю над нападами та соціальної адаптації пацієнтів.

Відповідно до програми з фармакології, практичне заняття, присвячене розгляду протисудомних засобів, передбачає детальний розгляд студентами окремих теоретичних положень за темою та виконання сформульованих відповідним чином завдань для формування вмінь і навичок практичного застосування отриманих знань.

Протиепілептичні засоби (антиконвульсанти) — це лікарські препарати, які вибірково запобігають проявам епілепсії — хронічного захворювання, що характеризується періодичною появою пароксизмів (судом чи їхніх еквівалентів), — або усувають їх.

Епілепсію розглядають як стійкий патологічний стан дисбалансу нейротрансмітерних систем, при якому в нервовій системі процеси збудження переважають над процесами гальмування, внаслідок чого виникають гіперсинхронні розряди. Гіперсинхронні розряди клінічно проявляються епілептичними нападами. Тому механізм дії більшості протисудомних засобів пов'язаний із впливом на різні ланки синаптичної передачі. Це зумовлює вирівнювання нейротрансмітерного дисбалансу, сприяючи запобіганню розвитку епілептичних розрядів, купіруванню епілептичних нападів і частковій нормалізації актуального стану хворого [4, 7, 15].

Відповідно до описаного патогенезу захворювання виокремлюють *класифікацію протиепілептичних засобів за механізмом дії* [3, 6, 21]:

- блокатори повторної активації натрієвих каналів (дифенін, фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, зонісамід, ламотриджин);
- агоністи рецепторів γ -аміномасляної кислоти (ГАМК):
 - бензодіазепіни (лоразепам, діазепам, клоназепам, клобазам);
 - барбітурати (фенобарбітал, примідон);
- блокатори кальцієвих каналів Т-типу (етосукцимід, вальпроєва кислота);
- стимулятори синтезу ГАМК (стимулятори глутаматдекарбоксилази): вальпроєва кислота, габапентин, прегабалін;
- інгібітори зворотного захоплення ГАМК (тіагабін);
- інгібітори деградації ГАМК у синаптичній щілині (інгібітори ГАМК-трансамінази): вігабатрин;
- блокатори іонотропних рецепторів глутамату для селективного зв'язування N-метил-D-аспартату (NMDA): фелбамат;
- блокатори іонотропних рецепторів глутамату для селективного зв'язування 2- α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA): топірамат;
- препарати з невідомим механізмом дії (леветірацетам);
- інгібітори карбоангідрази (ацетазоламід, топірамат, зонісамід);

— препарати з передбачуваним нейропротекторним ефектом, що, можливо, сповільнюють перебіг епілепсії (леветірацетам, топірамат).

У клінічній практиці обґрунтованим є застосування антиконвульсантів відповідно до типу нападу та форми епілепсії.

При генералізованих формах епілепсії:

- при великих судомних нападах: фенобарбітал, дифенін, карбамазепін, бензонал, ламотриджин, вальпроат натрію;
- при малих нападах: етосукцимід, ламотриджин, клоназепам, вальпроат натрію;
- при епілептичному статусі: лоразепам, діазепам, клоназепам, тіопентал натрію;
- при міоклонус-епілепсії: клоназепам, натрію вальпроат, ламотриджин.

При фокальних (парціальних) формах епілепсії: карбамазепін, вальпроат натрію, топірамат, тіагабін, вігабатрин, ламотриджин, клоназепам.

Протиепілептичні засоби мають протисудомну дію і застосовуються для лікування епілепсії, купірування м'язових судом різного походження (при епілепсії, еклампсії, інтоксикаціях, правцеві). Також протисудомні засоби використовуються для терапії біполярних розладів (маніакально-депресивного психозу), оскільки деякі з препаратів цієї групи є нормотиміками і мають здатність стабілізувати настрій, зокрема карбамазепін. Також такі препарати, як прегабалін та вігабатрин, проявляють метаболітотропну та анксиолітичну дію, а тому використовуються у комплексному лікуванні невралгій та тривожних розладів.

До базових протисудомних засобів, що застосовуються при більшості типів судомних нападів, належать фенобарбітал, карбамазепін і вальпроат натрію. Ламотриджин, топірамат, прегабалін та вігабатрин використовують як препарати другої лінії та при комплексному лікуванні епілепсії. Також для купірування епілептичних нападів застосовують транквілізатори бензодіазепінового ряду (діазепам).

Фенобарбітал — протисудомний засіб з групи *барбітуратів*. У малих дозах фенобарбітал діє як заспокійливий засіб; у поєднанні з іншими препаратами (спазмолітиками, судинорозширювальними засобами) його використовують при нейровегетативних розладах. Фенобарбітал призначають також при хорей, спастичних паралічах.

При вживанні фенобарбітал повністю, але відносно повільно всмоктується. Пік концентрації в крові спостерігається через 1-2 год після прийому. Близько 50% зв'язується білками плазми. Препарат рівномірно розподіляється в різних органах і тканинах; менші концентрації його виявляються в тканинах мозку. Період напіввиведення у дорослих осіб становить 2-4 доби (7 діб у новонароджених). Оскільки препарат виводиться з організму повільно, необхідно враховувати небезпеку кумуляції.

Метаболізується мікросомальними ферментами печінки. Неактивний метаболіт (4-оксифенобарбітал) виділяється нирками у вигляді глюкуроніда, а близько 25% — у незміненому вигляді.

Фенобарбітал широко застосовують при генералізованих тоніко-клонічних судомах (*grand mal*), а також при фокальних нападах у дорослих і дітей. Дорослим його призначають, починаючи з дози 0,05 г 2 рази на день і поступово підвищуючи доти, доки не припиняться напади, але не більше 0,6 г на добу. Дітям препарат призначають у менших дозах — 3–6 мг/кг на добу.

Лікування, як правило, тривале. Припиняти прийом фенобарбіталу при епілепсії треба поступово, оскільки раптова відміна препарату може спричинити розвиток нападу і навіть епілептичного статусу. Для лікування епілепсії фенобарбітал часто призначають у поєднанні з іншими лікарськими засобами.

Однією з властивостей фенобарбіталу є його здатність індукувати ферменти і підсилювати активність монооксигеназної ферментної системи печінки, що слід враховувати при одночасному його вживанні з іншими лікарськими засобами, дія яких може при цьому послаблюватися.

При лікуванні фенобарбіталом, особливо при тривалому його прийомі, можливі побічні явища, зумовлені не лише пригніченням діяльності центральної нервової системи, але також зниженням артеріального тиску; алергічні реакції (шкірний висип та ін.), зсуви у формулі крові. Одночасне вживання фенобарбіталу з іншими седативними препаратами призводить до посилення седативно-гіпнотичного ефекту і може супроводжуватися пригніченням дихання.

Вальпроат натрію — протиепілептичний лікарський засіб з групи *солей вальпроєвої кислоти*. Механізм його терапевтичної дії до кінця не з'ясований, але вважається, що дія препарату пов'язана зі збільшенням рівня ГАМК у головному мозку та інактивацією натрієвих каналів. Вальпроєва кислота входить до переліку життєво необхідних та найважливіших лікарських препаратів.

Вальпроат натрію застосовують у дорослих та дітей при різних формах генералізованих нападів — малих (абсансах, *petit mal*), великих (судомних, *grand mal*) і поліморфних; при фокальних формах епілепсії (моторних, психомоторних та ін.).

Добова доза для дорослих становить на початку лікування 0,3–0,6 г, потім її поступово підвищують до 0,9–1,5 г. Доза на один прийом становить 0,3–0,45 г. Максимальна добова доза — 2,4 г.

Дозу для дітей визначають індивідуально, залежно від віку, тяжкості захворювання, терапевтичного ефекту. Зазвичай добова доза для дітей становить 20–50 мг на 1 кг маси тіла, максимальна добова доза — 60 мг/кг. Дітям зручно призначати засіб у вигляді рідкої лікарської форми, що містить в 1 мл 50 мг препарату.

Вальпроати можна застосовувати як самостійно, так у поєднанні з іншими протисудомними засобами. При легких формах епілепсії, як правило, обмежуються застосуванням тільки похідних вальпроєвої кислоти.

Представники цієї групи можуть посилювати дію інших протисудомних засобів (фенітоїну та ін.), антидепресантів, антипсихотиків. У зв'язку з цим за необхідності варто знижувати дози вальпроатів.

До можливих побічних ефектів, що виникають внаслідок застосування вальпроатів, належать: нудота,

блювання, діарея, біль у шлунку, анорексія чи посилення апетиту, сонливість, алергічні шкірні реакції. Як правило, ці явища мають тимчасовий характер, можуть бути послаблені чи ліквідовані призначенням засобу під час їжі, поступовим збільшенням дози, застосуванням спазмолітиків та протиалергічних засобів. Тривалий прийом вальпроатів може спричинити тимчасову алопецію.

Варто звернути увагу студентів на протипоказання щодо застосування похідних вальпроєвої кислоти, особливо під час першого триместру вагітності, оскільки це може провокувати дефекти нервової трубки, черепно-лицьові дефекти, аномалії серцево-судинної системи. Засіб також протипоказаний при порушеннях функції печінки та підшлункової залози, геморагічному діатезі.

Карбамазепін — протиепілептичний лікарський засіб з групи *похідних карбоксаміду*. Здебільшого використовується при великих судомних нападах (тоніко-клонічних епілептичних судомах) та при фокальній психомоторній епілепсії. Має помірну нормотимічну дію.

Механізм фармакологічної дії карбамазепіну повністю не вивчений. Вважають, що більшою мірою він пов'язаний із блокуванням натрієвих каналів у мембранах нейронів центральної нервової системи. При цьому карбамазепін, імовірно, взаємодіє із рецепторами, зв'язаними з повільними натрієвими каналами, блокуючи таким способом їхню активацію. Зменшення кількості доступних для активації натрієвих каналів (терапевтичні концентрації препарату дезактивують близько половини каналів) підвищує поріг збудливості нейронів [16]. Таким чином, карбамазепін знижує синаптичне проведення імпульсів і перешкоджає виникненню серійних розрядів нейронів, завдяки чому підвищується судомний поріг і зменшується ризик розвитку епілептичного нападу. Дія карбамазепіну також може бути пов'язана з посиленням провідності хлорних каналів. Є припущення і щодо інших можливих механізмів дії карбамазепіну, що зумовлюють його протисудомні властивості: зниження вивільнення збудливого нейромедіатора глутамату, збільшення провідності калієвих каналів або модуляція потенціал-залежних кальцієвих каналів.

Окрім купірування різних типів епілептичних нападів, карбамазепін застосовують для запобігання розвитку судомних нападів при синдромі алкогольної абстиненції (в умовах стаціонару); при невралгії трійчастого нерва; при спазмах м'язів обличчя, зумовлених невралгією трійчастого нерва; при глософарингеальній невралгії; при больовому синдромі, спричиненому діабетичною нейропатією; при нецукровому діабеті центрального генезу, поліурії і полідипсії нейрогормональної природи.

Карбамазепін також застосовують при лікуванні афективних розладів [19]. За наявними даними, препарат ефективний при маніакально-депресивних станах, причому його дія більш виражена при маніакальному синдромі, ніж при депресії. Є також дані, що при терапії депресивних станів карбамазепін може мати профілактичний ефект.

Дорослим карбамазепін призначають усередину (під час їди або після неї), починаючи з дози 0,1 г

(1/2 таблетки) 2-3 рази на день і поступово збільшуючи дозу до 0,4-1,2 г (2-6 таблеток) на день. Середня добова доза для дітей становить 20 мг на 1 кг маси тіла, тобто в середньому:

- у віці до 1 року – від 0,1 до 0,2 г на день;
- від 1 року до 5 років – 0,2-0,4 г;
- від 5 до 10 років – 0,4-0,6 г;
- від 10 до 15 років – 0,6-1 г на день.

Враховуючи той факт, що карбамазепін належить до базових антиконвульсантів, що, як правило, застосовуються протягом тривалого часу, важливо, щоб форма препарату забезпечувала максимальну біодоступність та підтримання постійної концентрації діючої речовини в крові. Тому на сьогодні створені ретардні форми карбамазепіну та ведеться пошук і розробка інноваційних форм.

Так, у грудні 2011 року співробітники дослідницького центру фірми Novartis повідомили про розробку методики отримання нанокристалів карбамазепіну за допомогою технології електророзпилення з подальшим відпадом при високих температурах. Розчинність і швидкість розчинення нанокристалів карбамазепіну значно збільшувалася, як порівняти зі стандартними частинками карбамазепіну, що погано розчиняються за звичайних умов. Таким чином, технологія електророзпилення дає потенціал для виробництва лікарських форм із підвищеною біодоступністю, методика виробництва яких може бути легко інтегрована в безперервний фармацевтичний виробничий процес.

Поряд із класичними протисудомними засобами широко застосовують і препарати нової генерації (топірамат, ламотриджин, прегабалін, фелбамат, леветірацетам) як засоби вибору для лікування різних форм епілепсії.

У **ламотриджину** широкий спектр дії. Основний протиепілептичний механізм реалізується через Na^+ -залежні мембранні канали і, можливо, також опосередковується Ca^{2+} -залежними каналами [14]. Щодо ефективності ламотриджину, то відомо, що застосування його як додаткового протисудомного засобу при резистентних формах парціальної епілепсії у добових дозах 300 і 500 мг знижує загальну частоту нападів на 36% і на 50% зменшує частоту пароксизмів у 34% хворих [18].

Іншим засобом нової генерації, що широко використовується при комплексному лікуванні епілепсії, є **топірамат**. Йому притаманні кілька механізмів дії (блокада вольтаж-залежних Na^+ -каналів, помірна блокада Ca^{2+} -каналів, ГАМК-потенціювання, антагонізм до глутаматних рецепторів кайнатного підтипу) і широкий спектр антиепілептичної активності. Застосування топірамату в клініці характеризується сприятливим фармакокінетичним профілем, включаючи швидку абсорбцію, тривалий період напіввиведення і мінімальну взаємодію з іншими протисудомними засобами.

При викладанні теми протисудомних засобів особливу увагу слід приділити наданню *невідкладної допомоги* при епілептичному нападі чи епілептичному статусі.

Для купірування епілептичного статусу ефективним є внутрішньовенне повільне введення діазепаму – 4-12 мл 0,5% розчину на 20 мл ізотонічного розчину хлориду натрію або на 20 мл 40% розчину глюкози. Можна рекомендувати вальпроат натрію в дозі 2,4 г внутрішньом'язово. Традиційно рекомендуються клізми з хлоралгідратом (2,0 г) або барбіталом натрію (30 мл 2% розчину). Якщо напад не припиняється, можна ввести внутрішньом'язово або дуже повільно внутрішньовенно гексенал (5-10 мл свіжоприготованого 10% розчину). Після гексеналу можливе вливання сульфату магнію (25% розчин, 5-10 мл), який подовжує і посилює дію гексеналу. У край тяжких випадках – введення у вену (повільно) 5% розчину тіопенталу, 10 мл. У разі неефективності вказаних заходів можна ввести 2-3 мл 2,5% розчину аміназину (0,05-0,075 г) внутрішньом'язово або повільно внутрішньовенно (на 20 мл 40% розчину глюкози). За необхідності введення аміназину можна повторити.

Потрібно також звернути увагу студентів на те, що, незважаючи на потужний арсенал протисудомних засобів, 30% усіх форм епілепсії залишаються резистентними до класичної терапії протиепілептичними засобами. Як одну із можливих причин такого явища називають домінуючу (переважну) ліво-правопівкульну дію різних протисудомних препаратів. Найважливішою ланкою синаптичної передачі є нейромедіаторні процеси. Механізми дії нейропсихофармакологічних засобів, зокрема протисудомних препаратів, зумовлені їхнім впливом на різні нейрохімічні ланки передачі нервового імпульсу, які розташовані асиметрично у півкулях головного мозку. А тому логічно припустити, що препарати можуть виявляти домінуючий вплив на одну з півкуль. З цього випливає, що якщо осередок епілептогенної активності знаходиться в одній півкулі, а антиконвульсант, що застосовується, переважно впливає на іншу півкулю, то навряд чи можна очікувати високої лікувальної ефективності. Експериментальним шляхом було встановлено, що вальпроат натрію домінують діє на ліву півкулю; карбамазепін, топірамат, ламотриджин – на праву півкулю; фенobarбітал виявляє амбівалентну дію. Ці дані можуть стати одним із вагомих кроків на шляху до подолання терапевтичної резистентності до дії протисудомних засобів.

Висновки

Аналіз досліджень із фармакодинаміки та фармакокінетики протисудомних засобів свідчить, що цей розділ має суттєве значення для розуміння студентами патогенезу епілепсії та розробки фармакотерапії цього захворювання.

Наукові праці вчених різних країн заклали основи фармакотерапії епілепсії, обґрунтували необхідність своєчасної діагностики і лікування.

Висвітлення під час лекцій та практичних занять основних понять щодо лікування епілепсії, купірування епілептичного статусу сприятиме ґрунтовному засвоєнню студентами теоретичної бази для вивчення основ неврології та інших клінічних дисциплін.

Література

1. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии // Междунар. неврол. журнал. — 2005. — № 4. — С. 72-83.
2. Гехт А.Б. Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии // Журн. неврол. и психиат. — 2005. — Т. 105, № 8. — С. 63-68.
3. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. Молекулярные механизмы патогенеза эпилептической активности // Успехи физиол. наук. — 1983. — Т. 15, № 3. — С. 83-107.
4. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. — К.: Книга-плюс, 2001. — 168 с.
5. Дубенко А.Е. Современные принципы лечения эпилепсии // Междунар. мед. журнал. — 1998. — № 1. — С. 69-72.
6. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — 416 с.
7. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. Руководство. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.
8. Фармакологія: Підручник / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін.; За ред. І.С. Чекмана. — К.: Вища шк., 2001. — 598 с.
9. Фармакологія. Рецепттура. Практические занятия: Учеб. для иностр. студентов. И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, П.А. Галенко-Ярошевський и др.; Под ред. И.С. Чекмана. — К.: Рада, 2008. — 832 с.
10. Харчук С.М., Компанієць О.Л. Епіле́сія: лікування в Україні // Укр. мед. газета. — 2006. — № 2. — С. 16.
11. Харчук С.М., Гехт А.Б., Белоусова Е.Д. Рациональная фармако-терапия эпилепсии: традиционные и новые подходы к преодолению старых проблем // Здоров'я України. — 2007. — № 11/1. — С. 16-17.
12. Чекман І.С. Горчакова Н.О. Удосконалення викладання положень доказової медицини при вивченні фармакології і клінічної фармакології // Медична освіта. — 2008. — №3. — С. 73-74.
13. Чекман І.С., Горчакова Н.О. Науково-методичні основи викладання побічної дії лікарських засобів слухачам факультету підвищення кваліфікації викладачів // Медична освіта. Науково-практичний журнал — 2010. — № 4. — С. 7-11.
14. Brodie M.J., Richens A., Yuen A.W. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy // Lancet — 1995. — V. 345 (8948). — P. 149-155.
15. Cole A.J. Is epilepsy progressive disease? The neurobiological consequences epilepsy // Epilepsia. — 2000. — Vol. 41 (Suppl. 2.) — P. 13-22.
16. Granger P., Biton B., Faure C. Modulation of the gamma-aminobutyric acid type A receptor by the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin (англ.) // Molecular Pharmacology. — 1995. — V. 47, № 6. — P. 1189-1196.
17. Houser W.A., Annegers J.F., Kurland R.T. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota // Mayo Clin Proceed. — 1996. — V. 71. — P. 576-586.
18. Matsuo F., Bergen D., Faught E. et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures // Neurology. — 1993. — V. 43, № 11. — P. 2284-2291.
19. Rao J.S., Bazinet R.P., Rapoport S.I., Lee H.J. Chronic administration of carbamazepine down-regulates AP-2 DNA-binding activity and AP-2alpha protein expression in rat frontal cortex // Biol Psychiatry — 2007. — V. 61, № 2. — P. 154-161.
20. Sander J.W.A.S., Shorvon S.D. Epidemiology of the epilepsies // J Neurol Neurosurg Psychiat. — 1996. — V. 61. — P. 433-443.
21. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions between antiepileptic drugs // J Clin Pharm Ther. — 1999. — V. 24. — P. 87-92.

АНОНС

**Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Асоціація ендокринологів України
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»**

VIII З'їзд Асоціації ендокринологів України 20-22 жовтня 2014 року, м. Київ

На з'їзді планується розглянути такі питання:

1. Фундаментальні аспекти сучасної ендокринології.
2. Епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування цукрового діабету та його ускладнень.
3. Епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування захворювань щитоподібної залози, гіпофізу, надниркових залоз та інших залоз внутрішньої секреції, порушення репродуктивної системи.
4. Хірургічне лікування захворювань залоз внутрішньої секреції.
5. Актуальні питання дитячої та підліткової ендокринології.

Робота з'їзду включатиме пленарні засідання, секційні засідання і стендові доповіді.

Адреса секретаріату:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

Телефони:

(044) 430-36-94 (приймальня директора)

(044) 430-02-61, 430-02-04 (секретаріат з'їзду: О.І. Ковзун, Н.Д. Носенко, А.Д. Чернобров)

(050) 311-92-61 (технічний організатор з'їзду: Д.С. Білоус)

Факс: (044) 430-36-94

E-mail: endo.org@ukr.net, head@b-bright.com.ua

Целиакія: діагностування і ведення пацієнтів

Керівництво Американської колегії гастроентерологів¹ (квітень 2013 р.)

Целиакія — це імунно-зумовлена реакція на глютен (запасний білок пшениці, ячменю, жита) продуктів харчування, що насамперед впливає на тонкий кишечник осіб із генетичною схильністю і припиняє свою дію після виключення глютену з раціону.

Протягом останніх 50 років суттєво збільшилася поширеність целиакії, яка сягає близько 1% в загальній популяції, а за останнє десятиліття зросла частота її діагностування.

Целиакія може проявлятися багатьма симптомами, як типовими для шлунково-кишкових захворювань (діарея, стеаторея, втрата маси тіла, здуття живота, метеоризм, біль у животі), так і іншими (аномальні печінкові проби, залізодефіцитна анемія, остеопатія, шкірні захворювання та інші різноманітні прояви).

Але в багатьох осіб із целиакією симптоми взагалі можуть не проявлятися. Хворобу зазвичай виявляють за допомогою серологічних тестів для визначення специфічних для неї антитіл. Діагноз підтверджується біопсією слизової оболонки дванадцятипалої кишки. І серологічне дослідження, і біопсію слід проводити на тлі дотримання глютенівмісної дієти. Лікування целиакії — це насамперед безглютенова дієта (БГД), яка потребує певного навчання пацієнтів, мотивації та спостереження лікарем.

Часто трапляється форма целиакії, яка не реагує на лікування; особливо це стосується осіб, яким поставили діагноз у зрілому віці. Постійні або рецидивуючі симптоми повинні спонукати до:

- перегляду початкового діагнозу пацієнта для виключення альтернативних діагнозів;
- перевірки БГД, щоб переконатися у відсутності вираженої контамінації глютену;
- проведення серологічного тестування для підтвердження дотримання БГД.

Крім того, слід розглянути можливість оцінки пов'язаних із целиакією розладів, які можуть спричинювати стійкі симптоми, наприклад мікроскопічний коліт, екзокринну дисфункцію підшлункової залози, а також таких ускладнень целиакії, як асоційована з ентеропатією лімфома або рефрактерна целиакія.

Нові терапевтичні методи вивчаються у клінічних дослідженнях, але ще не затверджені для використан-

ня на практиці. Оскільки відповідь багатьох пацієнтів на БГД є неповною, а тривале її дотримання пов'язане з труднощами, необхідно розробляти нові ефективні методи лікування для контролю симптомів, купірування запалення й запобігання пошкодженню органів. Поширеність целиакії зростає в усьому світі, але у багатьох пацієнтів залишається недіагностованою, що свідчить про необхідність подальшого вдосконалення стратегій оптимального виявлення хворих.

Рекомендації щодо діагностики, лікування та загального ведення пацієнтів із целиакією, зокрема підходу до оцінки відсутності відповіді на лікування, створені насамперед для лікування дорослих пацієнтів, однак включають також особливості ведення дітей. Для визначення якості доказів і класифікації рекомендацій було використано систему GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations), яка пропонує 4 категорії якості доказів (висока, середня, низька й дуже низька) і 2 категорії сили рекомендацій (сильні або слабкі)².

У яких випадках слід провести тест на виявлення целиакії

- Тест на виявлення целиакії слід провести в пацієнтів, симптоми або лабораторні показники яких свідчать про порушення процесів всмоктування (мальабсорбцію): хронічну діарею із втратою маси тіла, стеаторею, біль у животі після їди, здуття живота (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Необхідно розглянути можливість тестування на целиакію у пацієнтів із такими симптомами або лабораторними показниками, причиною яких може бути целиакія, що піддається лікуванню (сильна рекомендація, середній рівень доказів).

- Слід протестувати пацієнтів, які мають члена родини першого ступеня спорідненості з підтвердженим діагнозом целиакії, якщо симптоми або лабораторні показники цих пацієнтів свідчать про можливу її наявність (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Слід розглянути можливість тестування на целиакію безсимптомних пацієнтів, які мають члена родини першого ступеня спорідненості з підтвердженим діагнозом целиакії (умовна рекомендація, високий рівень доказів).

¹The American College of Gastroenterology – ACG.

²Рекомендація вважається сильною, якщо переваги значно перевищують негативні наслідки і відсутність наслідків. Умовною рекомендацією вважають, якщо залишається деяка невизначеність щодо балансу вигод/потенційної шкоди. Якість доказів оцінюється від високої до низької. Докази високої якості означають, що подальші дослідження навряд чи вплинуть на впевненість авторів щодо оцінки ефекту. Помірна якість доказів свідчить, що подальші дослідження, ймовірно, мали б вплив на впевненість авторів, а низька якість доказів вказує на те, що подальші дослідження, швидше за все, матимуть значний вплив на впевненість в оцінці ефекту й, напевно, змінять його оцінку.

- Наявність целиакії може бути поясненням підвищеного рівня активності амінотрансфераз сироватки за браком іншої етіології (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Слід протестувати пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу за наявності будь-яких симптомів із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) або лабораторних показників, які можуть вказувати на целиакію (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

Стани, за яких целиакія наявна частіше, ніж у загальній популяції, і/або за яких може бути корисною безглютенова дієта, наведено в **таблиці 1**.

Встановлення діагнозу целиакії

- Для виявлення целиакії у дітей віком > 2 років слід віддавати перевагу тестам на визначення IgA до тканинної трансглютамінази (ТТГ), чутливість (близько 95%) і специфічність ($\geq 95\%$) яких доведено в багатьох дослідженнях (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Коли є висока ймовірність целиакії, при якій розглядається можливість дефіциту IgA, слід виміряти вміст загального IgA. Альтернативний підхід передбачає визначення в таких пацієнтів як IgA, так і IgG, наприклад, вміст IgG до дезамінованих пептидів однієї зі складових глютену – гліадину (ДПГ) (сильна рекомендація, середній рівень доказів).

- У пацієнтів зі встановленим низьким вмістом або селективним дефіцитом IgA слід проводити тестування на основі визначення вмісту IgG (IgG до ДПГ і IgG до ТТГ) (сильна рекомендація, середній рівень доказів).

- Якщо підозра на целиакію висока, необхідно провести біопсію кишечника, навіть у разі негативного результату серологічних досліджень (сильна рекомендація, середній рівень доказів).

- Під час проведення всіх діагностичних серологічних досліджень пацієнтам слід дотримуватися глютенвмісної дієти (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Для первинного виявлення целиакії не рекомендується застосовувати тести на визначення антитіл до

нативного гліадину через значну варіабельність їхньої діагностичної точності (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Використання комбінації кількох тестів для діагностики целиакії замість самого лише тесту на IgG до ТТГ може незначно підвищити чутливість дослідження, але знижує специфічність і тому не рекомендується до застосування в популяціях із низьким рівнем ризику (умовна рекомендація, помірний рівень доказів).

- Під час проведення скринінгу на целиакію у дітей віком < 2 років тест на IgA до ТТГ слід поєднувати з виявленням антитіл до ДПГ (IgA і IgG) (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

На **рисунок 1** наведено алгоритм діагностики целиакії.

Дослідження, які підтверджують наявність целиакії

- Підтвердження діагнозу целиакії повинно ґрунтуватися на поєднанні даних історії хвороби, фізикального обстеження, серологічних тестів і ендоскопії верхніх відділів ШКТ із гістологічним аналізом матеріалу декількох біопсій дванадцятипалої кишки (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Ендоскопія верхніх відділів ШКТ із біопсією тонкої кишки є одним із найважливіших компонентів діагностичної оцінки для осіб із підозрою на целиакію, і її проведення рекомендовано для підтвердження діагнозу (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

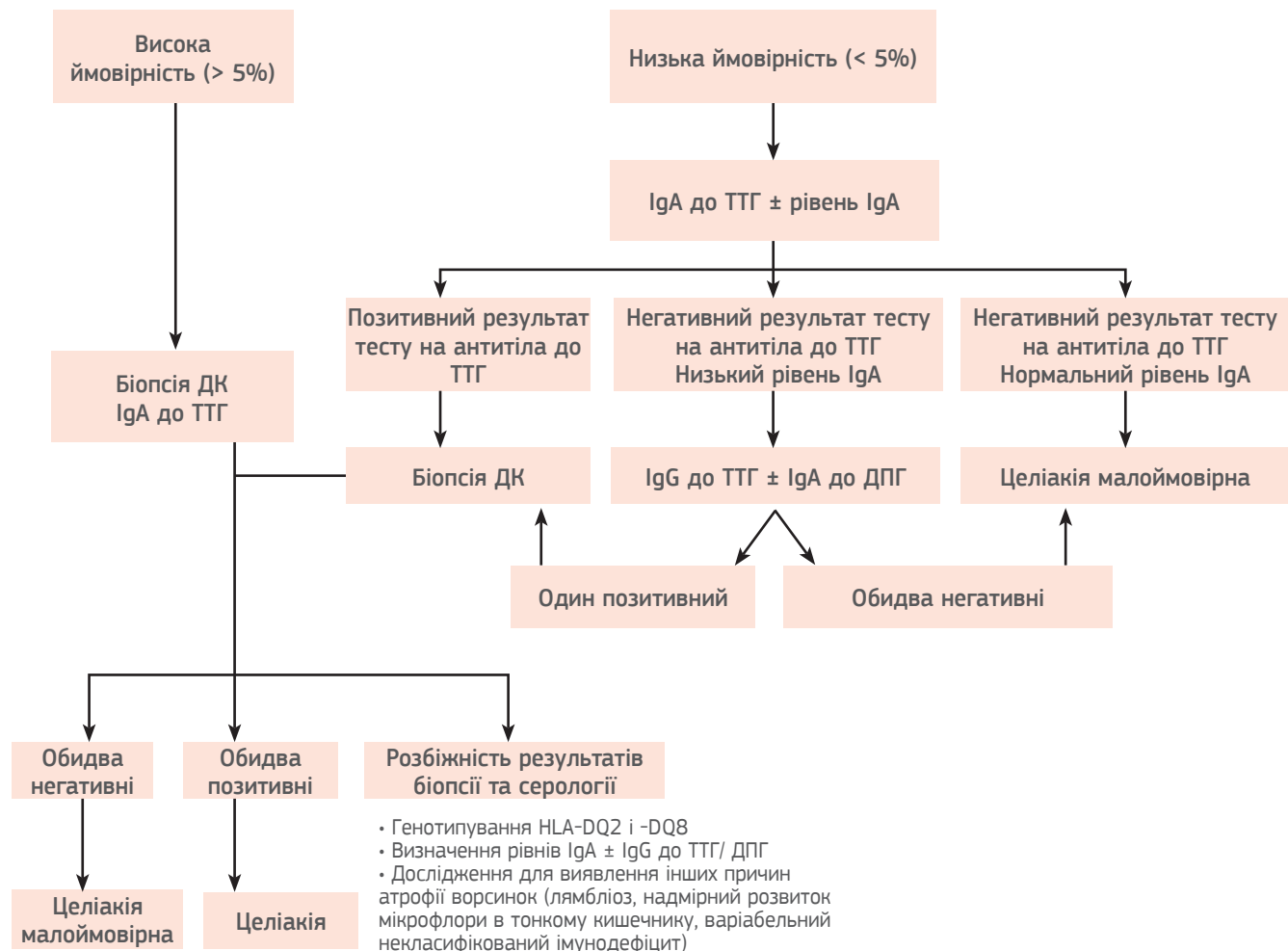
- Для підтвердження діагнозу целиакії рекомендовано проведення кількох біопсій дванадцятипалої кишки (одна або дві біопсії цибулини і принаймні чотири біопсії дистального відділу) (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Лімфоцитарна інфільтрація епітелію кишечника за відсутності атрофії ворсинок не є специфічною для целиакії, тому слід розглянути інші причини цієї патології (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

Позитивні результати серологічних тестів на специфічні для целиакії антитіла у пацієнтів із атрофією ворсинок підтверджують діагноз целиакії. Однак нега-

Таблиця 1. Стани, за яких целиакія наявна частіше, ніж у загальній популяції, і/або за яких може бути корисною безглютенова дієта

Целиакія діагностується часто (поширеність більша ніж у 2 рази, якщо порівняти із загальною популяцією)	Целиакія діагностується з меншою частотою, але піддається лікуванню
• Симптоми мальабсорбції • Діарея із втратою маси тіла • Хронічна діарея з/без болю в животі • Хронічний дефіцит заліза й анемія • Метаболічне захворювання кісткової тканини та ранній остеопороз • Постпрандіальне здуття живота й газоутворення • Безпричинна втрата ваги • Аномально підвищена активність ферментів печінки • Атрофія ворсинок, випадково виявлена під час ендоскопічного або гістологічного дослідження • Герпетиформний дерматит • Периферична нейропатія • Афтозні виразки в порожнині рота • Відставання в рості • Знебарвлення зубів або втрата емалі з розвитком зубів • Захворювання щитоподібної залози • Синдром подразненої товстої кишки • Синдром Дауна, синдром Тернера	• Легеневий гемосидероз • Чоловіче або жіноче безпліддя через нез'ясовні причини • Диспепсія • Аменорея • Хронічна втома • Видиме порушення всмоктування тиреоїдних препаратів для замісної терапії • Епілепсія або атаксія • Закреп • Періодичний біль у животі



Примітки: ДК – дванадцятипала кишка; ДПГ – дезаміновані пептиди гліадину; HLA – людський лейкоцитарний антиген; Ig – імуноглобулін; ТТГ – тканинна трансглутаміназа.

Рисунок 1. Алгоритм діагностування целиакії

тивні результати таких тестів не повністю виключають імовірність діагнозу целиакії, хоча й істотно зменшують її. Інші можливі причини атрофії ворсинок наведено в **таблиці 2**.

Діагноз целиакії потребує підтвердження гістологічних змін, пов'язаних із цим захворюванням, які можуть бути визначені відповідно до класифікації M.N. Marsh (1992), модифікованої класифікації Marsh (G. Oberhuber, 2000) або новішої спрощеної класифікації (G.R. Corazza, 2007) (**табл. 3**).

Роль додаткового тестування при целиакії

- Тести на визначення HLA-DQ2/ HLA-DQ8 не повинні використовуватися в плановому порядку під час початкової діагностики целиакії (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Генотипування HLA-DQ2 i -DQ8 слід використовувати як ефективний метод виключення захворювання в окремих клінічних ситуаціях (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

Прикладами таких клінічних ситуацій є:

- сумнівні дані гістологічного дослідження слизової тонкої кишки (тип 1-2 за модифіко-

Таблиця 2. Інші (окрім целиакії) можливі причини атрофії ворсинок слизової оболонки дванадцятипалої кишки

Тропічна спру (тропічна діарея)
Надмірний розвиток мікрофлори в тонкому кишечнику
Аутоімунна ентеропатія
Спру з гіпогаммаглобулінемією
Ентеропатія, спричинена медичними препаратами (наприклад, олмесартаном)
Хвороба Уїппла
Колагенова спру
Хвороба Крона
Еозинофільний ентерит
Кишкова лімфома
Кишковий туберкульоз
Інфекційний ентерит (наприклад, лямбліоз)
Реакція «трансплантат проти хазяїна»
Недостатнє харчування
Ентеропатія при синдромі набутого імунodefіциту

Таблиця 3. Гістологічні класифікації целиакії, які часто використовуються

Модифікована класифікація M.N. Marsh (G. Oberhuber, 2000)	Гістологічні критерії			Спрощена класифікація (G.R. Corazza, 2007)
	Підвищений вміст інтраепітеліальних лімфоцитів*	Гіперплазія кишкових крипт	Атрофія ворсинок	
Тип 0	Немає	Немає	Немає	Немає
Тип 1	Є	Немає	Немає	Ступінь А
Тип 2	Є	Є	Немає	
Тип 3a	Є	Є	Є (часткова)	Ступінь В1
Тип 3b	Є	Є	Є (субтотальна)	
Тип 3c	Є	Є	Є (тотальна)	Ступінь В2

* > 40 інтраепітеліальних лімфоцитів на 100 ентероцитів за модифікованою класифікацією M.N. Marsh (G. Oberhuber, 2000), > 25 інтраепітеліальних лімфоцитів на 100 ентероцитів за класифікацією G.R. Corazza (2007).

ваною класифікацією M.N. Marsh) у серонегативних пацієнтів;

- оцінка стану пацієнтів на БГД, у яких тестування на целиакію не було проведено до БГД;
- пацієнти із суперечливими результатами серологічних та гістологічних досліджень, які були проведені для виявлення целиакії;
- пацієнти з підозрою на рефрактерну целиакію, якщо первинний діагноз целиакії залишається під питанням;
- пацієнти з синдромом Дауна.

• Капсульну ендоскопію не слід використовувати для первинного встановлення діагнозу, за винятком пацієнтів із позитивними результатами специфічних серологічних тестів на целиакію, які не бажають або не в змозі пройти ендоскопічне дослідження з біопсією (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

• Слід розглянути застосування капсульної ендоскопії для оцінки стану слизової оболонки тонкої кишки в пацієнтів із ускладненими формами целиакії (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

• Оцінка проникності кишечника, тест із D-ксилозою і метод пасажу бар'єрової суспензії в тонкому кишечнику не є ні специфічними, ні чутливими, тому їх застосування не рекомендовано для діагностики целиакії (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

• Ефективність дослідження випорожнень або слини не є підтвердженою, тому вони не рекомендовані для використання в діагностиці целиакії (сильна рекомендація, слабкий рівень доказовості).

Диференціація целиакії від нецелиакійної чутливості до глютену

• Наявність симптомів або симптоматичної відповіді на одну лише БГД не слід використовувати для діагностики целиакії, оскільки це не дає змоги відрізнити целиакію від нецелиакійної глютенної чутливості (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

• Діагноз нецелиакійної глютенної чутливості слід розглядати тільки після виключення целиакії за результатами відповідного тестування (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

Діагностування у пацієнтів на безглютеновій дієті

• Хоча стандартні діагностичні тести (специфічні серологічні дослідження й біопсія кишечника) мають високу прогностичну цінність позитивного результату для целиакії, їх не слід застосовувати для виключення целиакії в пацієнтів, які вже дотримуються БГД (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

• До проведення провокаційної проби з глютенном слід спробувати виключити целиакію за допомогою генотипування HLA-DQ2 і -DQ8 (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

• Целиакію слід диференціювати від нецелиакійної глютенної чутливості, щоб визначити ризик розвитку станів недостатності поживних речовин, ускладнень целиакії у пацієнтів, ризик целиакії й пов'язаних із нею порушень у членів сім'ї, а також щоб впливати на ступінь і тривалість дотримання БГД (умовна рекомендація, помірний рівень доказовості).

• У разі необхідності слід розглянути можливість проведення провокаційної проби з глютенном для діагностування або виключення целиакії в пацієнтів, які вже дотримуються БГД (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

• Незважаючи на незручності, зумовлені відсутністю як підтвердження, так і виключення діагнозу целиакії, деякі пацієнти обирають подальше дотримання суворої БГД без проведення провокаційної проби з глютенном; цих пацієнтів слід вести як осіб із підтвердженою целиакією (умовна рекомендація, низький рівень доказів).

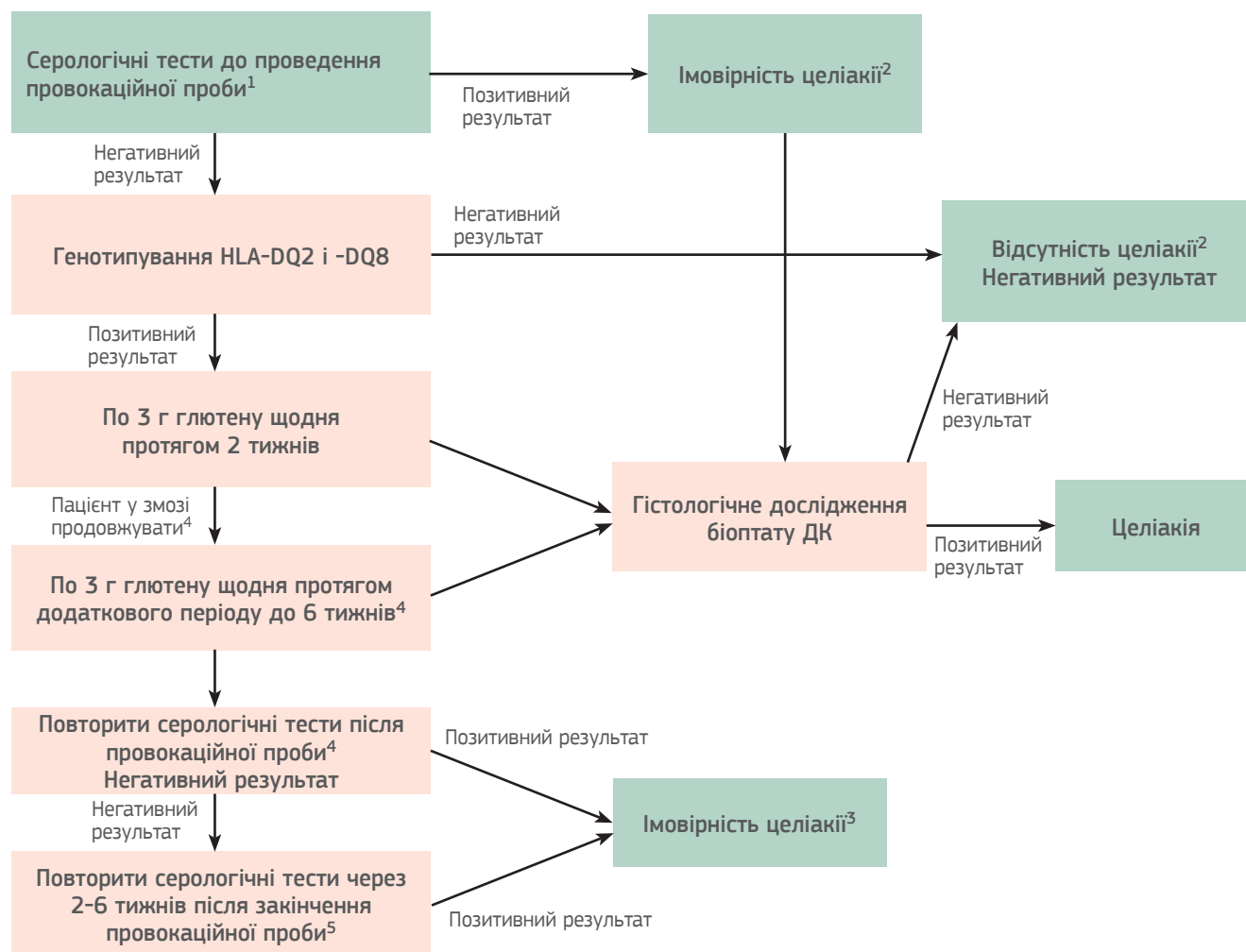
Алгоритм проведення провокаційної проби глютенном наведено на **рисунку 2**.

Ведення пацієнта з целиакією

• Особи з целиакією повинні дотримуватися БГД довічно. Це означає суворе уникнення всіх продуктів, які містять білки пшениці, ячменю та жита (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

• Хоча чистий овес, очевидно, добре переноситься більшістю людей із целиакією, його слід вводити в раціон із обережністю, а також ретельно контролювати наявність побічних реакцій у пацієнтів (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

• Особам із целиакією слід звертатися до дієтолога, який є фахівцем із питань целиакії, для отримання



Примітки: HLA – людський лейкоцитарний антиген.

¹Серологічні тести на антитіла до тканинної трансглютамінази, ендомізію та/або дезамінованих пептидів гліадину.

²Якщо в пацієнта з позитивними результатами серологічних тестів під час дотримання безглютенової дієти результати гістологічного дослідження є нормальними або непридатні для діагностики, потрібна провокаційна проба з глютену і повторна біопсія для підтвердження або виключення целиакії.

³Особи з позитивними серологічними тестами на целиакію, але з нормальними результатами біопсії, можливо, страждають на целиакію; їхній стан слід оцінити повторно й контролювати надалі залежно від клінічних обставин.

⁴У одному з досліджень серед пацієнтів, які отримували провокаційну пробу з глютену протягом 14 днів, гістологічний тип 3 за М. Marsh (1992) було виявлено в 68% хворих; позитивні серологічні результати тестів на целиакію – у 75%; гістологічний тип 3 або позитивні серологічні результати – у 90%. Таким чином, двотижнева провокаційна проба з глютену може дати хибнонегативні результати в 10% пацієнтів. Додаткову діагностичну чутливість у разі подовження провокаційної проби до 8 тижнів не визначено.

⁵Концентрація специфічних для целиакії антитіл, визначена серологічними методами, може продовжувати зростати після закінчення провокаційної проби з глютену. В одному дослідженні наприкінці 14-денного періоду провокаційної проби позитивні результати серологічного тесту на антитіла до тканинної трансглютамінази були отримані в 25% пацієнтів, а на антитіла до дезамінованих пептидів гліадину – у 30%; принаймні один позитивний результат тесту мали 50% пацієнтів. Через 14 днів частка пацієнтів зросла до 55% і 45% відповідно, незважаючи на те, що хворі відновили безглютенову дієту; 75% мали принаймні один позитивний результат тесту на 28-й день, тобто через 14 днів після закінчення провокаційної проби з глютену.

Рисунок 2. Алгоритм застосування провокаційної проби з глютену для діагностики або виключення целиакії в пацієнтів, які дотримуються безглютенової дієти і у яких не було проведено попереднього доказового діагностичного тестування

ретьельної оцінки харчування й інформації щодо БГД (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Особам із уперше виявленою целиакією необхідно пройти тестування та лікування з приводу недостатності таких мікроелементів, як залізо, фолієва кислота, вітаміни D і B₁₂ (обов'язково) та інших за потреби (умовна рекомендація, низький рівень доказів).

Контроль стану пацієнта з целиакією

- Стан пацієнтів із целиакією слід регулярно контролювати, оцінюючи залишкові або нові симптоми, дотримання БГД, а також ускладнення. У дітей особли-

ву увагу слід звертати на нормальний ріст і розвиток (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Пацієнт має проходити періодичне медичне спостереження у фахівця із целиакії. У разі підозри на наявність глютену в продуктах слід запропонувати консультацію дієтолога (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Моніторинг дотримання безглютенової дієти повинен базуватися на поєднанні даних анамнезу та серологічних досліджень (наявність IgA до ТТГ або IgA-/IgG до ДПГ) (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Проведення ендоскопії верхніх відділів ШКТ із біопсією рекомендовано для моніторингу у разі відсутності клінічної відповіді або рецидиву симптомів, незважаючи на дотримання БГД (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Моніторинг пацієнтів із целиакією повинен включати перевірку нормалізації лабораторних показників, відхилення яких було виявлено під час первинного дослідження (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

Цілями моніторингу стану пацієнта після встановлення діагнозу целиакиї повинні бути:

- контроль симптомів (за наявності);
- спрощення дотримання БГД;
- запобігання ускладненням або раннє їх виявлення (рис. 3).

Випадки целиакиї, яка не відповідає на лікування, або рефрактерної целиакиї

- Стан пацієнтів із целиакією, яка не відповідає на лікування, слід ретельно оцінювати й надавати лікування кожному пацієнту відповідно до етіології захворювання (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

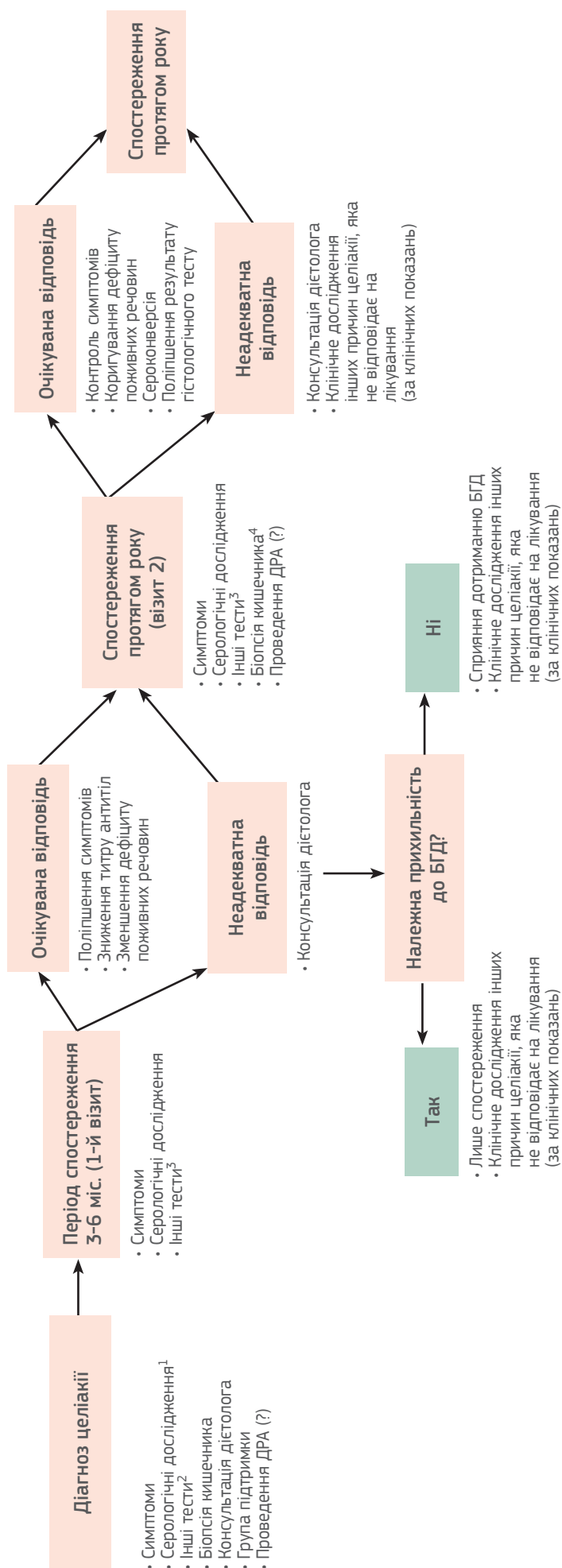
- Ранні етапи оцінки повинні включати проведення серологічних тестів і ретельний аналіз дієти пацієнта дієтологом, який має досвід у лікуванні целиакиї (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Необхідно диференціювати випадки рефрактерної целиакиї типів I і II, оскільки це важливо для ведення і прогнозування стану пацієнта (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Лікування препаратами, що є доповненням до БГД, слід розглядати у випадках рефрактерної целиакиї (умовна рекомендація, помірний рівень доказовості).

- Стан пацієнтів із рефрактерною целиакією слід пильно контролювати й надавати інтенсивну поживну підтримку, зокрема шляхом парентерального харчування, якщо це показано (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

Ведення пацієнтів із рефрактерною целиакією I типу передбачає



Примітки: БГД – безглютенова дієта; ДРА – двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія.

¹Для моніторингу стану пацієнта з целиакією можна використовувати тести на антитіла до тканинної трансглутамінази й дезамінованих пептидів гліадіну.

²Також можна використовувати повний аналіз крові; визначення активності аланінамінотрансферази; визначення вмісту вітамінів (A, D, E, B₁₂), міді, цинку, каротину, фолієвої кислоти, феритину, заліза.

³Призначення аналізу крові під час періоду спостереження з метою перевірки й корекції лабораторних показників, які були аномальними на початку дослідження, має бути індивідуальним.

⁴Роль біопсії для моніторингу целиакиї детально описується в тексті.

Рисунок 3. Алгоритм контролю стану пацієнта з целиакією

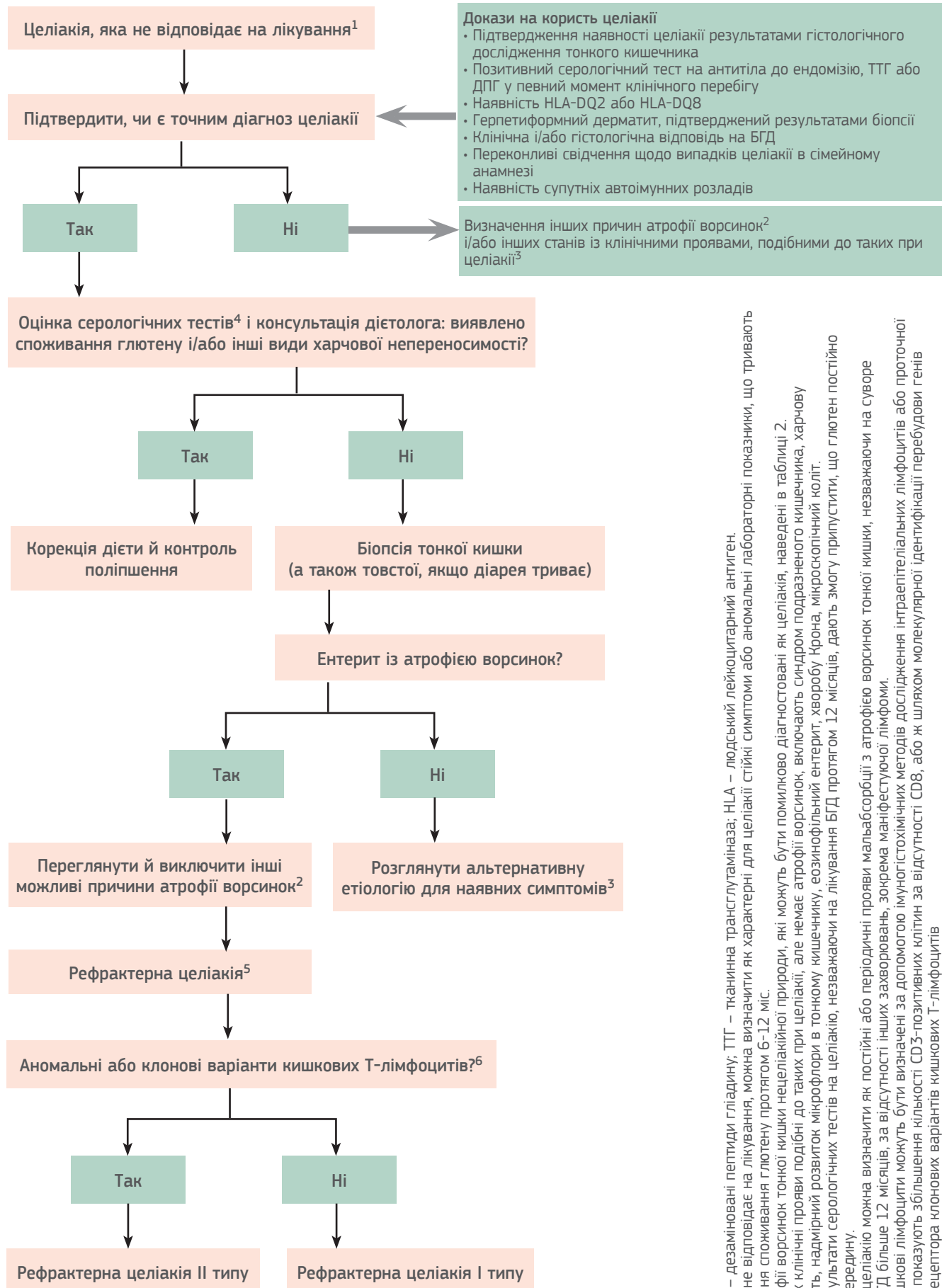


Рисунок 4. Алгоритм дослідження випадків целіакії, яка не відповідає на лікування, та рефрактерної целіакії

виключення прихованого глютену як причину збереження активності хвороби та лікування харчової недостатності, яка може виникати внаслідок ентеропатії з мальабсорбцією. Часто є потреба в симптоматичному лікуванні діареї. Традиційна фармакотерапія у тяжких випадках полягає у призначенні системного кортикостероїда (преднізону тощо). Пацієнтам, у яких відповідь на стероїдний препарат є неповною або у яких відбувається рецидив після зниження дози, можна призначити азатіопрін – засіб, що має імуносупресорну дію. У нещодавніх дослідженнях показано ефективність будесоніду та месаламіну з вивільненням у тонкій кишці; перевагою цих препаратів є менша частота побічних реакцій.

Загальний підхід до лікування рефрактерної целиакії II типу є таким самим, як і для рефрактерної целиакії I типу. Проте симптоми і ознаки рефрактерної целиакії II типу є тяжчими і гірше відповідають на терапію, недостатність харчування може бути вираженою і потребувати харчової підтримки. У одному дослідженні 5-річна виживаність пацієнтів із рефрактерною целиацією становила 44% у порівнянні з 93% серед пацієнтів з рефрактерною целиацією I типу.

Причинами смерті були лімфома, недостатність харчування та сепсис. Рандомізованих контрольованих досліджень із вивчення рефрактерної целиакії II типу не проводилося, і тому для жодного лікування не доведено ефективності. Препаратами, які призначають при рефрактерній целиакії II типу, є системні кортикостероїди, будесонід із кишково-розчинною оболонкою, азатіопрін або 6-меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин, антитіла до фактора некрозу пухлин та кладрибін. Високим є ризик Т-клітинної лімфоми, асоційованої з ентеропатією, і вона може потребувати хірургічного втручання, хіміотерапії або трансплантації кісткового мозку. У деяких пацієнтів лімфома може мати тривалий, але неагресивний перебіг, проте зазвичай прогноз є поганим.

На **рисунку 4** наведено алгоритм дослідження випадків целиакії, яка не відповідає на лікування, та рефрактерної целиакії.

Реферативний огляд підготовано за матеріалами: Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P., et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol. 2013; 108: 656-676

АНОНС

IV З'їзд лікарів-інтерністів

«Нові підходи до діагностики та лікування внутрішніх хвороб»

16 жовтня 2014 року, м. Київ

Організатори:

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України.

01601, м. Київ, б-р Т. Шевченка, 13. Тел.: (044) 234-60-63.

Асоціація лікарів-інтерністів України.

03049, Київ, просп. Повітрофлотський, 9. Тел.: (044) 465-27-33

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів»

6 листопада, м. Харків

Організатори:

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Харківський національний медичний університет МОЗ України.

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а.

Тел.: (057) 370-28-18, 373-90-32, 370- 61-79, 373-90-28.

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ 5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

14–16 жовтня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:



Співорганізатори:



Генеральний партнер: **TOSHIBA** Leading Innovation >>>

Соціальний партнер: **Офіс Різноманітності Розвиток України**

Міжнародні партнери: **TURKEL FAIR ORGANIZATION**, **UFI**, **AMOE Україна**, **UFI**, **UFI**

Партнери:



MEDRadiology
MEDLab
MEDTech
MEDSolutions
MEDRehab&Physio
MEDCleanTech
MEDInnovation
MEDDent
MEDEsthetics

MEDICAEXPO
МІЖНАРОДНА
ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

PHARMAEXPO
МІЖНАРОДНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА



III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС*

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

* Конгрес внесено до «Ресстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проходять у 2014 році», затверджений МОЗ України та НАМН України

50 | науково-практичних заходів

600 | українських та зарубіжних доповідачів - експертів

16 000 | фахівців

400 | компаній учасниць з 20 країн

! | передбачена видача сертифікатів

практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації

весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини

всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки



Одночасно з Форумом відбудеться
III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS



СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

3 питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 @ med@lmt.kiev.ua
3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

Гострий панкреатит: діагностика та лікування

Рекомендації Американської колегії гастроентерологів¹ (липень 2013 р.)

В останнє десятиліття виникло нове розуміння етіології та перебігу гострого панкреатиту (ГП), а тому з'явилися нові підходи до діагностики, етіології та ведення пацієнтів із ГП на різних стадіях цієї хвороби.

Гострий панкреатит є одним із найбільш поширених захворювань шлунково-кишкового тракту, що спричинюють величезний емоційний, фізичний та фінансовий тягар для людства. У США в 2009 р. ГП був найпоширенішим гастроентерологічним діагнозом при виписуванні хворих, загальна вартість лікування яких становила 2,6 млрд доларів. За даними нещодавніх досліджень, захворюваність на ГП протягом останніх десятиліть стрімко зростає, варіюючи нині в межах 4,9-73,4 випадків на 100 000 населення в усьому світі. Хоча летальність від ГП (відношення кількості померлих від хвороби до кількості перехворілих) знизилася з плином часу, рівень смертності (відношення кількості померлих від хвороби до середньої чисельності популяції) при цьому захворюванні в загальній популяції залишився незмінним.

З моменту прийняття Атлантської класифікації 1992 р. відбулися важливі зміни у визначеннях і класифікації ГП; зокрема протягом останнього десятиліття було визнано кілька обмежень, що зумовило перегляд консенсусів щодо ГП. Визначено дві різні фази ГП:

- початкова (протягом 1 тижня), яка характеризується синдромом системної запальної реакції і/або органною недостатністю;
- пізня (> 1 тижня), характеризується місцевими ускладненнями.

Першорядну важливість має розпізнавання функціональної недостатності органу для визначення тяжкості захворювання.

Місцеві ускладнення визначають як перипанкреатичні скупчення рідини, панкреатичний і перипанкреатичний некроз (асептичний або інфікований), псевдокісти і відмежований некроз (асептичний або інфікований). Ізольовані вогнища екстрапанкреатичного некрозу також входять у поняття некротичного панкреатиту; хоча при цьому стійка органна недостатність, інфікований некроз та смерть трапляються частіше, як порівняти з інтерстиціальним панкреатитом. Ці ускладнення переважно спостерігаються у пацієнтів із некрозом паренхіми підшлункової залози. На сьогодні визначено третій проміжний ступінь – ГП середньої тяжкості, – який характеризується місцевими ускладненнями за відсутності стійкої органної недостатності (табл. 1).

У пацієнтів із середньотяжким ГП може бути транзиторна органна недостатність тривалістю < 48 ч. У разі ГП середньої тяжкості можуть також посилюватися прояви супутніх захворювань, але рівень смертності при цьому низький. Тяжкий ГП нині визначається виключно за наявності стійкої органної недостатності (за допомогою модифікованої шкали Маршалла).

У рекомендаціях насамперед розглянуто питання діагностики, етіології та ступенів тяжкості ГП; підкреслено важливість вчасного застосування інтенсивної внутрішньовенної гідратації, яка дає змогу зменшити частоту ускладнень і смертність; обговорено лікування при ускладненнях, зокрема панкреонекрозі. Розглянуто також питання застосування антибіотиків,

Таблиця 1. Визначення ступеня тяжкості при гострому панкреатиті: порівняння Атлантських критеріїв (1993) і нещодавнього їх перегляду (2013)

Атлантські критерії (1993)	Переглянуті Атлантські критерії (2013)
Легкий перебіг гострого панкреатиту	Легкий перебіг гострого панкреатиту
Органна недостатність відсутня Локальні ускладнення відсутні	Органна недостатність відсутня Локальні ускладнення відсутні
Тяжкий перебіг гострого панкреатиту	Перебіг гострого панкреатиту середньої тяжкості
Локальні ускладнення і/або Органна недостатність Шлунково-кишкові кровотечі (> 500 мл/добу) Шок (сistolічний артеріальний тиск ≤ 90 мм рт. ст.) Парціальний тиск O ₂ в артеріях ≤ 60% Вміст креатиніну ≥ 2 мг/дл	Локальні ускладнення і/або Транзиторна органна недостатність (< 48 год)
	Тяжкий перебіг гострого панкреатиту
	Стійка органна недостатність > 48 год (нині визначається за допомогою модифікованої шкали Маршалла)

¹The American College of Gastroenterology – ACG.

харчування, проведення ендоскопічних, рентгенологічних, хірургічних та інших малоінвазивних втручань.

Для визначення якості доказів і класифікації рекомендацій було використано систему GRADE (детальніше див. у матеріалі «Целиакія: діагностування і ведення пацієнтів», розміщеному у цьому номері на с. 35).

Діагностика

1. Діагноз ГП найчастіше встановлюють за наявності двох із трьох критеріїв:

- біль у животі, характерний для цього захворювання;
- активність сироваткової амілази і/або ліпази більш ніж у три рази вища за верхню межу норми;
- характерні результати досліджень із візуалізації органів черевної порожнини (сильна рекомендація, середня якість доказів).

2. Контрастну комп'ютерну томографію (КТ) і/або магнітно-резонансну томографію підшлункової залози слід «зарезервувати» для пацієнтів із незрозумілим діагнозом або для тих, у яких не вдається досягти клінічного поліпшення протягом 48-72 год після госпіталізації (сильна рекомендація, слабка якість доказів).

Етіологія

3. Трансабдомінальне ультразвукове дослідження (УЗД) слід проводити всім пацієнтам із ГП (сильна рекомендація, низька якість доказів).

4. За відсутності каменів у жовчному міхурі та/або інформації щодо вживання значних доз алкоголю в анамнезі необхідно визначити вміст тригліцеридів у сироватці; якщо він > 1000 мг/дл, слід розглянути це як етіологічний фактор захворювання (умовна рекомендація, середня якість доказів).

5. У пацієнтів віком > 40 років як можливу причину ГП слід розглядати пухлину підшлункової залози (умовна рекомендація, низька якість доказів).

6. Треба обмежувати застосування ендоскопічного дослідження у пацієнтів із гострим ідіопатичним панкреатитом, оскільки ризики та користь такого дослідження у цих пацієнтів не з'ясовані (умовна рекомендація, низька якість доказів).

7. Пацієнтів із ідіопатичним панкреатитом слід направляти до діагностичних центрів (умовна рекомендація, низька якість доказів).

8. Застосування генетичного тестування можна розглянути для молодих пацієнтів (< 30 років), якщо причина не є очевидною і наявний сімейний анамнез захворювань підшлункової залози (умовна рекомендація, низька якість доказів).

Первинна оцінка стану пацієнта і стратифікація ризику

9. Гемодинамічний статус слід оцінювати одразу ж після госпіталізації і, за необхідності, вжити реанімаційних заходів (сильна рекомендація, середня якість доказів).

10. Слід оцінювати категорії ризику пацієнтів для стратифікації їх на групи вищого й нижчого ризику, щоб полегшити сортування хворих, наприклад, для госпіталізації до відділень інтенсивної терапії (умовна рекомендація, середня якість доказів) (табл. 2).

Таблиця 2. Клінічні прояви, пов'язані з тяжким перебігом гострого панкреатиту, що застосовуються для початкової оцінки ризику*

Характеристики пацієнта
Вік > 50 років
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)
Змінений ментальний статус
Супутне захворювання
Синдром системної запальної реакції
Наявність > 2 критеріїв:
– частота серцевих скорочень > 90 уд./хв
– частота дихальних рухів > 20/хв або артеріальний тиск CO ₂ < 32 мм рт. ст.
– температура тіла > 38 або < 36 °C
– кількість лейкоцитів > 12 000 або < 4000 на мм ³ або > 10% незрілих нейтрофілів (паличкоядерних)
Лабораторні показники
Азот сечовини крові > 20 мг/дл
Збільшення вмісту азоту сечовини крові
Збільшення гематокриту
Підвищений вміст креатиніну
Рентгенографічні дані
Випіт у плевральній порожнині
Легеневі інфільтрати
Множинні або поширені екстрапанкреатичні скупчення рідини

* Про тяжкий перебіг гострого панкреатиту свідчить наявність органної недостатності та/або панкреонекрозу

11. Пацієнтів із органною недостатністю слід за можливості госпіталізувати у відділення інтенсивної терапії тощо (сильна рекомендація, низька якість доказів).

Початкове лікування

12. Інтенсивну (агресивну) гідратацію (введення ізотонічного розчину кристаліодів у дозі 250-500 мл/год) слід застосовувати у всіх пацієнтів, за винятком тих, хто страждає на супутні серцево-судинні та/або ниркові захворювання. Рання агресивна внутрішньовенна гідратація є найбільш корисною протягом перших 12-24 год; поза межами цього періоду може бути малоефективною (сильна рекомендація, середня якість доказів).

13. Пацієнт із тяжкою дегідратацією, яка проявляється гіпотензією і тахікардією, може потребувати швидшого відновлення нормоволемії (у болюсній формі) (умовна рекомендація, середня якість доказів).

14. Може бути доцільнішим введення розчину Рінгера з лактатом, а не ізотонічного розчину кристаліодів (умовна рекомендація, середня якість доказів).

15. Потребу в рідині слід повторно оцінювати через певні проміжки часу в перші 6 год після госпіталізації і протягом наступних 24-48 год. Мета інтенсивної гідратації — зменшити вміст азоту сечовини в крові (сильна рекомендація, середня якість доказів).



Рисунок. Ведення пацієнта з панкреонекрозом за підозри на інфекцію

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) при гострому панкреатиті

16. Пацієнтам із гострим панкреатитом та супутнім гострим холангітом слід провести ЕРХПГ протягом 24 год після госпіталізації (сильна рекомендація, середня якість доказів).

17. Проведення ЕРХПГ не потребують більшість пацієнтів із жовчокам'яним панкреатитом за відсутності в них лабораторних або клінічних ознак тривалої обструкції жовчних шляхів (сильна рекомендація, низька якість доказів).

18. За відсутності холангіту та/або жовтяниці і за значної підозри на холедохолітиаз для виявлення останнього доречніше провести не діагностичне ЕРХПГ, а магнітно-резонансну панкреатохолангіографію або ендоскопічне УЗД (умовна рекомендація, низька якість доказів).

19. Після проведення ЕРХПГ у пацієнтів високого ризику слід застосувати стентування протоків підшлункової залози і/або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) у формі ректальних супозиторіїв з метою зниження ризику розвитку тяжкого постпроцедурного панкреатиту.

Антибіотикотерапія при гострому панкреатиті

20. Антибіотики слід застосовувати при екстрапанкреатичних інфекціях, таких як холангіт, катетерасоційовані інфекції, бактеріємія, інфекції сечовивідних шляхів, пневмонія (сильна рекомендація, висока якість доказів).

21. Не рекомендовано застосовувати планову профілактичну антибіотикотерапію у пацієнтів із тяжким ГП (сильна рекомендація, середня якість доказів).

22. Не рекомендовано застосовувати антибіотики у пацієнтів із асептичним некрозом для запобігання розвитку інфекційного некрозу (сильна рекомендація, середня якість доказів).

23. Наявність інфекційного некрозу слід запідозрити у пацієнтів із цукровим діабетом або екстрапанкреатичним некрозом, стан яких погіршується або не поліпшується після 7-10 днів госпіталізації. У таких хворих слід застосувати первинну тонкогількову аспіраційну біопсію під контролем КТ із забарвлюванням отриманого матеріалу за Грамом і культуральним дослідженням для визначення відповідних антибіотиків або ж призначити емпіричну антибіотикотерапію (сильна рекомендація, низька якість доказів) (**рисунки**).

24. У пацієнтів із інфікованим некрозом можна використовувати антибіотики, здатні проникати в уражену тканину (карбапенеми, хінолони, метронідазол), для відтермінування (а інколи й уникнення) хірургічного втручання, що сприяє зменшенню частоти ускладнень і смертності (умовна рекомендація, низька якість доказів).

25. Планове призначення протигрибкових засобів разом із профілактичним або терапевтичним застосуванням антибіотиків не рекомендоване (умовна рекомендація, низька якість доказів).

Харчування при гострому панкреатиті

26. При легкому перебігу ГП можна одразу розпочинати оральне харчування за відсутності нудоти, блювання і абдомінального болю (умовна рекомендація, середня якість доказів).

27. При легкому перебігу ГП ініціювання вживання твердих/густих продуктів із низьким вмістом жиру видається настільки ж безпечним, як і нульова ліку-

вальна дієта (рідкі й желеподібні продукти) (умовні рекомендації, середня якість доказів).

28. При тяжкому ГП для запобігання інфекційним ускладненням рекомендоване ентеральне харчування. Парентерального харчування слід уникати, окрім випадків, коли ентеральне харчування не доступне, не переноситься або не відповідає енергетичним потребам (сильна рекомендація, висока якість доказів).

29. Назогастральний і назоеюнальний доступи для ентерального харчування видаються порівнянними за ефективністю та безпекою (сильна рекомендація, середня якість доказів).

Роль хірургічного втручання при гострому панкреатиті

30. Пацієнтам із легким перебігом ГП, у яких виявлено камені в жовчному міхурі, з метою запобігання рецидиву ГП слід провести холецистектомію до виписки з медичного закладу (сильна рекомендація, середня якість доказів).

31. У пацієнта з некротичним біліарним ГП проведення холецистектомії слід відкласти до припинення активного запалення і розсмоктування/стабілізації скупчень рідини, щоб запобігти інфекції (сильна рекомендація, середня якість доказів).

32. Наявність безсимптомних псевдокіст і панкреатичного і/або екстрапанкреатичного некрозу, незалежно від розміру, локалізації і/або поширеності, не є підставою для хірургічного втручання (сильна рекомендація, середня якість доказів).

33. Проведення хірургічного, рентгенологічного і/або ендоскопічного дренування у стабільних пацієнтів із інфекційним некрозом слід відкласти, бажано на строк до 4 тижнів, поки відбудеться зріджування вмісту вогнищ некрозу і навколо них виникнуть фіброзні перегородки (тобто сформується так званий відмежований некроз) (сильна рекомендація, низька якість доказів).

34. У симптоматичних пацієнтів із інфікованим некрозом слід віддавати перевагу малоінвазивному методу відкритої некректомії (сильна рекомендація, низька якість доказів).

Реферативний огляд підготувала Наталія Купко за матеріалами Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Swaroop Vege S. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; 108 (9): 1400-15; (виправлення – 2014; 109 (2): 302)

Дайджест

Гострий панкреатит як побічна реакція на ципрофлоксацин у пацієнтів із інфекційним колітом

Ципрофлоксацин вважається безпечним і ефективним антибіотиком для лікування гострого інфекційного коліту. Проте цей препарат, хоча і рідко, може спричинити панкреатит, індукований ліками.

У дослідженні H.Y. Sung et al. за період з березня 2007 року по лютий 2012 року було опрацьовано дані 227 пацієнтів, яких госпіталізували в стаціонар з приводу інфекційного коліту. Всі ці хворі отримували ципрофлоксацин. За п'ятирічний період спостереження було зареєстровано кілька випадків рідкісних побічних реакцій, зокрема ципрофлоксацин-індукований гострий панкреатит, діагноз якого встановлювали за алгоритмом Наранжі.

Під час лікування ципрофлоксацином у 7 із 227 пацієнтів (3,1%) розвинувся гострий панкреатит, що супроводжувався підвищенням активності панкреатичних ферментів. Після призначення ципрофлоксацину середній час до розвитку панкреатиту становив 5,5 днів (від 4 до 7 днів). За даними комп'ютерної томографії органів черевної порожнини, набряк і гомогенне збільшення підшлункової залози було відзначено у 3 із 7 пацієнтів. Після припинення застосування ципрофлоксацину в усіх випадках відбувалося поступове купірування гострого панкреатиту. Середній час до повної нормалізації стану пацієнта становив 11,3 днів (від 8 до 15 днів).

Таким чином, ципрофлоксацин-індукований панкреатит може виникати з частотою приблизно 3%. Це ускладнення антибактеріальної терапії характеризується коротким латентним періодом, що свідчить про ідіосинкратичний тип побічної реакції на лікарський препарат. Практичні лікарі повинні бути обізнаними з цим вельми серйозним ускладненням терапії ципрофлоксацином, вчасно відмінити його у разі розвитку гострого панкреатиту та призначити відповідне лікування.

Sung H.Y., Kim J.I., Lee H.J., Cho H.J., Cheung D.Y., Kim S.S., Cho S.H., Kim J.K. Acute pancreatitis secondary to ciprofloxacin therapy in patients with infectious colitis. Gut Liver. 2014; 8 (3): 265-70; за матеріалами сайту antibiotic.ru

Лікування пацієнтів із atopічним дерматитом

Рекомендації Американської академії алергії, астми й імунології,¹
Американської колегії з проблем алергії, астми й імунології,²
Об'єднаного комітету з питань алергії, астми й імунології³ (лютий 2013 р.)

Атопічний дерматит (АД) — генетично зумовлене хронічне запальне захворювання шкіри, яким уражені 10-20% дітей і 1-3% дорослого населення. Найчастіше АД проявляється до 5 років (хоча у 20% пацієнтів він розвивається в зрілому віці) і є першим проявом atopії у багатьох пацієнтів, які згодом страждають на алергічний риніт, астму або обидва ці захворювання (так званий «атопічний марш»). Основні відмінні риси захворювання — свербіж, розчухування, хронічне і або рецидивуюче екзематозне ураження. Для немовлят і дітей молодшого віку характерне ураження обличчя, шиї і шкіри розгинальних поверхонь. У дітей старшого віку і дорослих ураження шкіри часто супроводжується ліхенізацією шкіри згинальних складок кінцівок. Фактори, які можуть посилити симптоми АД, включають температуру, вологість, подразники, інфекції, продукти харчування, аеро- і контактні алергени, емоційне напруження. Приблизно у третини дітей розвиток АД пов'язаний із харчовою алергією або харчовою сенсibilізацією (наявністю специфічних IgE без клінічних ознак харчової алергії).

Діагноз АД базується радше на клінічній картині, ніж на результатах діагностичного тестування, однак раціональне використання шкірних проб або лабораторних тестів на наявність IgE до відповідних алергенів є чутливим способом визначення факторів, що провокують алергію. Часто необхідне проведення подвійних сліпих харчових провокацій для визначення причетності певного харчового продукту до розвитку симптомів.

Для ефективного ведення пацієнта з АД необхідні:

- уникнення тригерного чинника;
- заходи з відновлення бар'єрної функції шкіри;
- терапія протизапальним препаратом.

Визначати індивідуальний тригерний чинник, якого слід уникати, необхідно на основі ретельного вивчення анамнезу і результатів тестування на специфічні IgE. Бар'єрна функція може бути поліпшена шляхом ретельної гідратації і застосування зволожувальних засобів, наприклад, приймання теплої ванни протягом щонайменше 10 хвилин з подальшим негайним застосуванням зволожувального крему.

Що ж до фармакотерапії пацієнтів з АД протизапальними препаратами, тут можливі варіанти. Адекватним

вибором для більшості пацієнтів є місцеві кортикостероїди, ефективність застосування яких залежить від урахування індивідуальних особливостей, а саме тяжкості дерматиту, локалізації та розмірів уражених ділянок шкіри, а також від віку пацієнта.

У разі клінічних загострень може знадобитися тимчасовий перехід на більш потужний топічний препарат. У дорослих і дітей (≥ 2 років) з АД протизапальними препаратами другої лінії терапії є інгібітори кальциневрину — такролімус і пімекролімус. Їхня дія полягає у припиненні активації лімфоцитів та інших запальних клітин, що робить ці засоби невід'ємною складовою лікування АД.

До інших методів терапії пацієнтів із тяжкими або резистентними формами АД належать застосування вологих і оклюзійних пов'язок, фототерапії, системної терапії імунодепресантами (циклоспорин) і антиметаболітами. У деяких випадках може знадобитися короткострокова госпіталізація, яка дає змогу зменшити вплив факторів довкілля й емоційних тригерів; провести інтенсивне навчання пацієнтів; здійснити діагностичне тестування (шкірні тести, виявлення харчової сенсibilізації); застосувати за наявності показань внутрішньовенне введення антибіотиків і агресивне місцеве лікування.

Основні етапи діагностування та ведення пацієнта з atopічним дерматитом (АД) представлено на [рисунку](#).

Визначення

1. Атопічний дерматит являє собою спадкове хронічне запальне захворювання шкіри, що зазвичай проявляється в першому півріччі життя і в дитинстві, але може зберегтися або розвинутися й у зрілому віці. (рівень доказовості C)

Імунопатологічні й генетичні аспекти

2. Більшість пацієнтів із АД мають підвищений рівень сироваткових IgE, що корелює з клінічними показниками тяжкості захворювання. (C)

3. Призначаючи лікування, слід брати до уваги, що вогнища гострого ураження шкіри при АД містять складну суміш запальних цитокінів. Зокрема в них виявляють Т-хелперні (Th) клітини: Th2, що продукують інтерлейкіни IL-4, IL-5 та IL-13, і Th22, які вироб-

¹AAAAI – The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.

²ACAAI – The American College of Allergy, Asthma and Immunology.

³The Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology.

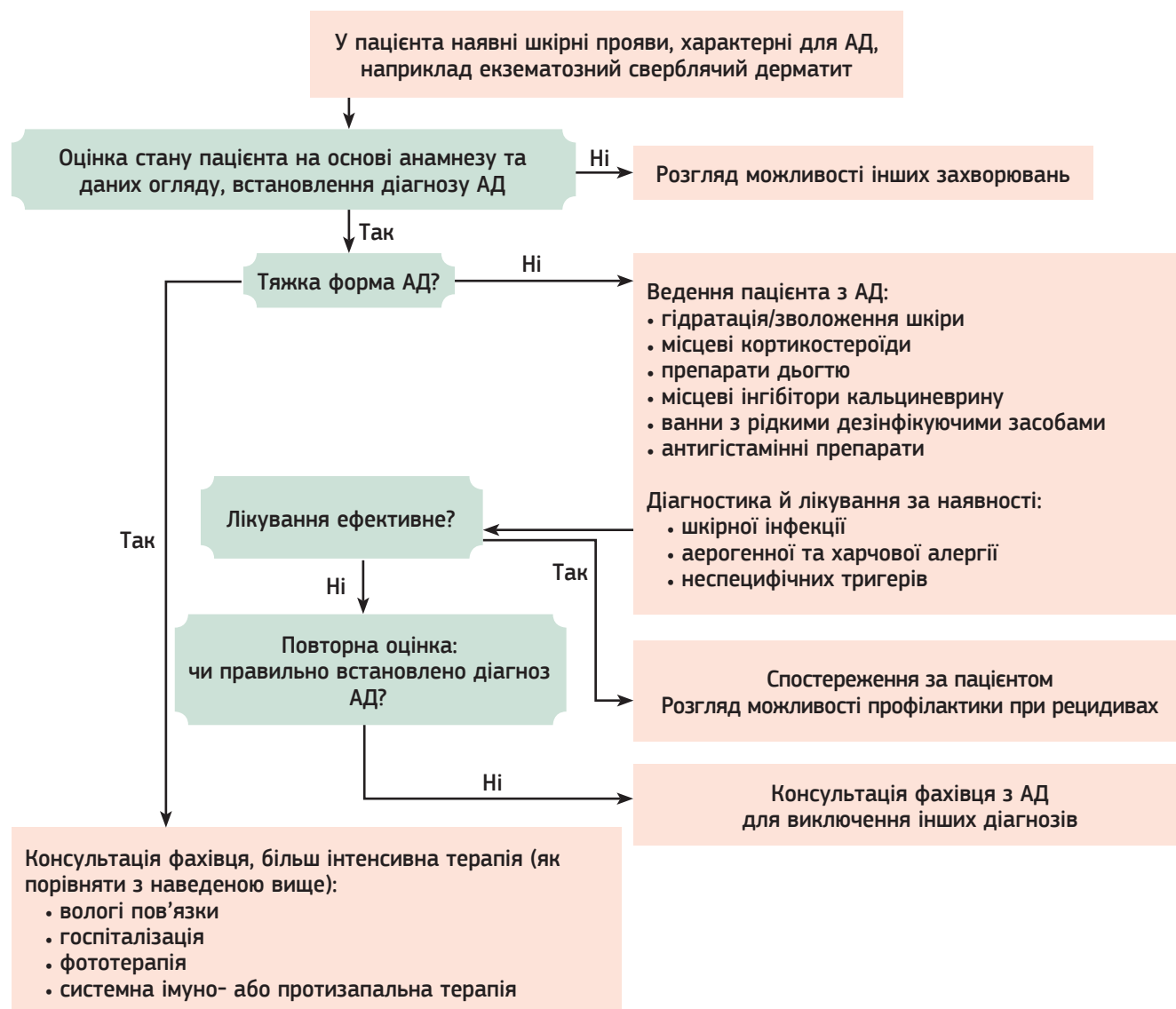


Рисунок. Алгоритм діагностики та лікування пацієнта з atopічним дерматитом

ляють IL-22; у значній кількості хронічних уражень ідентифікують також Th1-клітини, які експресують інтерферон γ . (С)

4. Загальноприйнятою є точка зору, що розвиток АД, принаймні частково, зумовлений дефектами шкірних бар'єрів, набутими або генетичними. Результати досліджень мишачих моделей АД дають вагомі підстави припускати, що ці дефекти бар'єрів провокують адаптивну імунну відповідь на шкірні антигени.

5. Слід брати до уваги, що неадекватна вроджена імунна реакція на шкірні мікроби є частково відповідальною за сприйнятливості до інфекцій і колонізацію шкіри пацієнтів з АД *Staphylococcus aureus*, а також багатьма вірусами. (С)

6. При лікуванні пацієнтів важливо пам'ятати, що АД є комплексним захворюванням, зумовленим взаємодією численних генів схильності до цього захворювання з мікросередовищем (наприклад, запалення тканин) і макросередовищем організму господаря. (В)

Клінічний діагноз

7. Діагностувати АД слід на основі сукупності клінічних ознак. Важливою для діагностування є наявність свербіжів і хронічних/рецидивуючих екзематозних пошкоджень шкіри типових вигляду і локалізації у пацієнтів із проявами atopії в анамнезі. (С)

8. При фізикальному обстеженні слід звертати увагу на гострі й підгострі ураження шкіри, які наявні найчастіше у немовлят і дітей молодшого віку та супроводжуються сильним свербіжем, еритематозними папуло-везикулярними пошкодженнями з ескоріаціями і серозним ексудатом (D). Для хронічного АД характерні ліхенізація, папули і ескоріації. (D)

Терапія першої лінії

9. Інтенсивність ведення і лікування пацієнта з АД визначається тяжкістю захворювання і його впливом на якість життя пацієнта і членів його сім'ї. (А)

10. Слід встановити разом із пацієнтом мету лікування, яка може включати зменшення частоти і тяж-

кості загострень, збільшення тривалості періодів без рецидивів. (D)

11. Необхідно застосовувати систематичний комплексний підхід, який передбачає зволоження шкіри, лікування місцевими протизапальними препаратами, протисвербіжну й антибактеріальну терапію, усунення факторів, що погіршують стан. Слід проводити оцінку успішності вибраного підходу і за необхідності змінювати план лікування. (A)

Зволоження шкіри

12. При АД знижується бар'єрна функція шкіри, що призводить до підвищеної втрати води і висушування шкіри, тому слід рекомендувати пацієнтам зволожувати шкіру прийманням теплої ванни протягом не менше 10 хвилин з подальшим застосуванням зволожувального крему. (D)

13. Застосування зволожувальних засобів необхідно рекомендувати як терапію першої лінії. (D)

Місцеві кортикостероїдні препарати

14. Якщо застосування одних лише зволожувальних засобів недостатньо для контролю АД, слід рекомендувати пацієнту терапію місцевими кортикостероїдами. (A)

15. Кортикостероїди низької активності рекомендовано використовувати для підтримувальної терапії, помірної і високої активності — для короткотривалого лікування клінічного загострення. (A)

16. Не слід призначати сильнодіючі фторовані кортикостероїди для використання на шкірі обличчя, повік, статевих органів і ділянках поприлостей або у дітей раннього віку. (D)

17. Кортикостероїди надвисокої активності рекомендовано призначати тільки протягом дуже короткого строку (1-2 тижні), не застосовуючи їх на шкірі обличчя і ділянках шкірних складок. (D)

18. Призначаючи місцеві стероїди, клініцисти повинні пам'ятати, що ступінь поглинання кортикостероїдів через шкіру, а отже, і потенціал для розвитку системних побічних ефектів безпосередньо залежать від площі задіяної поверхні шкіри, товщини шкіри, використання оклюзійних пов'язок і ступеня активності кортикостероїдів. (D)

Інгібітори кальциневрину для місцевого застосування

Препарати такролімусу

19. Є докази на користь застосування мазі, що містить такролімус, ефективною і безпечною для лікування дорослих і дітей від 2 років із АД, — у більшості пацієнтів свербіж зменшується протягом 3 днів після початку терапії. (A)

20. Слід розглянути можливість використання мазі з такролімусом, оскільки, на відміну від місцевих стероїдів, вона не викликає атрофію шкіри при лікуванні екземи на обличчі, повіках і складках шкіри, яка розвивається за браком відповіді на терапію місцевими стероїдами низької активності. (A)

21. Необхідно попереджати пацієнтів, що протягом першого тижня місцевого застосування такролімусу

можуть проявлятися минуші локалізовані відчуття печіння і свербежу. Це може обмежити застосування препарату в деяких осіб. (A)

22. Після досягнення контролю над загостренням можна розглянути можливість застосування такролімусу в формі мазі двічі на день, а надалі двічі на тиждень на ділянках, схильних до екземи, з метою профілактики загострення. (A)

Препарати пімекролімусу

23. Слід розглянути можливість використання для місцевого лікування крему, що містить пімекролімус — інгібітор кальциневрину, який є безпечним, сприяє зменшенню кількості загострень, знижує потребу в кортикостероїдах, не викликає атрофію шкіри, дає змогу контролювати свербіж. (A)

Препарати дьогтю

24. Хоча препарати дьогтю широко використовуються для лікування хворих із АД, їхню ефективність не підтверджено результатами рандомізованих контрольованих досліджень. (A)

25. Розроблено нові препарати на основі кам'яновугільного дьогтю, які є більш прийнятними з точки зору запаху і забруднення одягу, ніж «старі». (B)

26. Препарати дьогтю не слід використовувати при гострому запаленні шкіри, тому що це може призвести до її додаткового подразнення. (D)

Антигістамінні препарати

27. У деяких пацієнтів застосування антигістамінних препаратів може бути корисним для полегшення свербежу, пов'язаного з АД. (C)

28. Зазвичай місцеві антигістамінні препарати не рекомендовані через потенційну небезпеку сенсibiliзації шкіри. (C)

Вітамін D

29. Пацієнтам із АД, можливо, буде корисний додатковий прийом вітаміну D, особливо при недостатньому рівні його споживання. (B)

Ванни з рідкими дезінфікуючими засобами

30. Слід розглянути додаткове застосування ванн із дезінфікуючими засобами двічі на тиждень для зменшення тяжкості АД, особливо у пацієнтів із рецидивуючими інфекціями шкіри. (A)

Виявлення та усунення провокуючих факторів

31. Слід рекомендувати уникнення поширених подразників (мила, косметичних засобів, шерсті та хімічних речовин), які викликають свербіж, що зумовлює розчухування (так званий цикл «свербіж-розчухування»). (B)

32. Можна також порекомендувати контроль температури і вологості для запобігання свербежу, викликаному надмірним теплом, вологістю й потовиділенням. (D)

33. Можливі тригери АД можна визначити за допомогою шкірних тестів, лабораторних досліджень наявності специфічних IgE, а в деяких випадках — за допо-

могою нашкірних алергічних проб (патч-тестів) для виявлення негайних або сповільнених реакцій на білкові алергени. Слід визначати тільки потенційно значущі алергени, оскільки тестування, особливо щодо харчових продуктів, має низьку специфічність. (В)

34. Необхідно пам'ятати, що у немовлят і дітей раннього віку тригерами АД найчастіше є харчові алергени. (D) Щодо дітей віком до 5 років з проявами АД від помірних до тяжких запропоновано розглядати можливість обмеженого тестування на визначення харчового алергену, якщо АД проявляється постійно, незважаючи на оптимальне ведення та місцеве лікування або якщо в анамнезі відзначено алергічну реакцію негайного типу після прийому певної їжі.

35. Не слід рекомендувати широку елімінаційну дієту лише на основі позитивних результатів шкірного тесту або визначення IgE, оскільки це загрожує розвитком харчової недостатності. Окрім того, навіть при численних позитивних результатах шкірних тестів більшість пацієнтів при проведенні перорального провокаційного тесту будуть реагувати лише на кілька продуктів. (В)

36. Через здатність викликати загострення АД слід звести до мінімуму вплив таких джерел аероалергенів, як кліщі домашнього пилу, тварини, пилок рослин. (А)

Мікроорганізми

37. Слід пам'ятати, що інфікування шкіри *S. aureus* є постійною проблемою у пацієнтів із проявами АД від помірних до тяжких, і в їхній шкірі наявні IgE проти токсинів стафілокока. (В)

38. Короткий курс відповідного системного антибіотика слід призначати тільки пацієнтам, клінічно інфікованим *S. aureus*. У регіонах із високою частотою метицилін-стійкого *S. aureus* доцільно проводити бактеріальне дослідження зразка шкіри пацієнта і в очікуванні його результатів починати лікування із застосуванням кліндаміцину, доксицикліну або триметоприм-сульфаметоксазолу. (А)

39. Перебіг АД можуть ускладнювати рецидивуючі вірусні інфекції шкіри, такі як вірус простого герпесу, збудники бородавок і контагіозного моллюска. Слід діагностувати і своєчасно лікувати розсіяний герпес або герпетичну екзему, застосовуючи системні протівірусні засоби. (В)

40. Не слід проводити імунізацію пацієнтів із АД або членів сім'ї, які з ними контактують, проти натуральної віспи, оскільки в них може бути наявна поширена потенційно смертельна шкірна інфекція, що має назву вакцинальна екзема і схожа за проявами на герпетичну екзему. (С)

41. Слід брати до уваги небезпеку грибкових інфекцій, які можуть ускладнити перебіг АД і спричинювати загострення. Діагностувати наявність дерматофітів можна з використанням КОН-тесту або грибкової культури. Дріжджові гриби роду *Malassezia*, інфікування якими є особливою проблемою в молодих пацієнтів зі стійкою екземою шкіри голови і шиї, можуть бути діагностовані клінічно або із застосуванням КОН-тесту; можна також визначати наявність IgE до різних видів *Malassezia*. (С)

Якість життя та емоційний стрес

42. АД значно впливає на якість життя пацієнта і його сім'ї, підвищуючи ризик розвитку психологічних розладів. Слід розпитувати хворого про стресові й емоційні чинники, які можуть викликати загострення і сприяти імунній активації, появі свербіжів і розчухування. (С)

43. Потрібно оцінювати порушення сну. Якість сну може поліпшити протизапальна терапія; слід також розглянути можливість застосування терапевтичних засобів або направити хворого до сомнолога/психолога в тяжких випадках і якщо сон не поліпшується в стадії ремісії. (С)

Навчання пацієнта

44. Для досягнення ефективного контролю над АД слід пояснити пацієнтам і членам їхніх сімей хронічну природу захворювання; розповідати про вплив чинників, що викликають загострення; консультувати щодо безпеки препаратів і можливих побічних реакцій. Слід також забезпечити наочну демонстрацію технологій догляду за шкірою, надати письмовий план лікування й інформацію про організацію підтримки хворих. (D)

Ведення проблемних пацієнтів із атопічним дерматитом

Консультація фахівця з атопічного дерматиту

45. Пацієнтів зі стійкими до терапії першої лінії формами АД слід направляти до фахівця з АД. (D)

Вологі пов'язки

46. Застосування вологих обгортувальних пов'язок в поєднанні з місцевими кортикостероїдами слід рекомендувати для лікування хворих на стійкі форми АД. (А) Вологі пов'язки сприяють відновленню шкірного бар'єру, підвищують ефективність місцевих стероїдів при одночасному використанні і захищають шкіру від постійного розчухування, що дає змогу більш швидко загоюватися ураженням з екскоріацією. (В)

Системні імуномодулювальні препарати

47. Показано, що застосування таких імуномодуляторів, як циклоспорин, мофетилу мікофенолат, азатіоприн, інтерферон-γ і кортикостероїди, корисне у пацієнтів із тяжкими стійкими формами АД, однак слід брати до уваги можливість серйозних побічних реакцій. (А)

Фототерапія

48. Терапія ультрафіолетовим світлом може бути корисною у випадках резистентного АД. Найбільш ефективним є застосування вузького спектра ультрафіолетових променів типу В, яке практикують у США. (А)

Госпіталізація

49. Госпіталізація може поліпшити стан пацієнта з АД завдяки ізоляції від алергенів і подразників навколишнього середовища, усуненню стресових чинників, а також завдяки отриманню пацієнтом і тими, хто ним

опікується, нових знань щодо поліпшення сну, вирішення психосоціальних проблем, корекції лікування і поліпшення прихильності до лікувального режиму. (D)

Алерген-специфічна імунотерапія

50. Отримані на сьогодні дані досліджень дають змогу в деяких випадках розглядати можливість застосування в пацієнтів із АД, чутливих до аероалергенів, імунотерапії алергеном кліща домашнього пилу. (B)

Експериментальні методи лікування atopічного дерматиту

51. Нині досліджується можливість застосовувати внутрішньовенне введення імуноглобуліну, препарати омалізумаб і ритуксимаб для лікування пацієнтів із АД. Оскільки ефективність цих методів ще не доведена, застосовувати їх не рекомендовано.

Реферативний огляд підготувала Наталія Купко за матеріалами Schneider L., Tilles S., Lio P., Boguniewicz M. et al. Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012. J. Allergy Clin. Immunol. 2013; 131: 295-9 (<http://www.jcaai.org>)

АНОНС

Науково-практична конференція, присвячена 50-річчю ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»: «Півстолітній шлях розвитку гастроентерології в Україні. Від науки до практики»

27-28 листопада 2014 року, м. Дніпропетровськ

Випуск збірника наукових робіт «Гастроентерологія» № 4 (54) буде присвячений 50-річчю інституту гастроентерології НАМН України. Кращі роботи будуть відзначені в ході проведення конференції. Редколегія збірника хотіла б бачити Ваші роботи в цьому випуску. Роботи в збірнику публікуються безкоштовно. Правила оформлення статей дивіться на сайті інституту gastro.org.ua в розділі "Збірник «Гастроентерологія»".

Наукова програма збірника охоплює такі питання:

- епідеміологія;
- етіологія;
- патогенез (зокрема, експериментальні дослідження);
- профілактика, діагностика та лікування (зокрема, хірургічне) захворювань органів травлення;
- соціально-гігієнічні проблеми гастроентерології;
- організація спеціалізованої служби;
- стандартизація, автоматизація та ціноутворення в медицині;
- нутриціологія, дієтологія та лікувальне харчування;
- педіатрична гастроентерологія.

Під час роботи конференції буде проведено конкурс робіт молодих вчених.

В дні роботи конференції проводитиметься виставка провідних вітчизняних і зарубіжних компаній виробників лікарських препаратів, медичної техніки і технологій.

Організатори:

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,

49074, м. Дніпропетровськ, просп. ім. газети «Правда», 96.

Відповідальний: завідувач відділу ІТМЗтаП Н.Г. Гравіровська.

Тел.: (0562) 27-00-84, моб. тел.: 098-828-45-47.

ВГО «Українська гастроентерологічна асоціація».

Відповідальний: виконавчий директор Української гастроентерологічної асоціації

Володимир Ізотович Діденко.

Тел.: (056) 760-33-05.

Більш детальну інформацію про конференцію буде розміщено на сайті Інституту гастроентерології (gastro.org.ua)

Діагностика й лікування респіраторних захворювань у дорослих і дітей

Рекомендації Інституту вдосконалення клінічних систем¹ (січень 2013 р.)

Керівництво стосується гострих станів у немовлят від 3 місяців, дітей, підлітків і дорослих із задовільним станом здоров'я.

Керівництво створено з метою:

- допомогти пацієнтам отримувати компетентне і комфортне лікування захворювань дихальних шляхів у домашніх умовах;
- допомогти медичним працівникам відрізнити респіраторні захворювання від більш тяжких хвороб;
- поліпшити доречність застосування антибіотиків при респіраторних захворюваннях, знижуючи таким чином вартість лікування.

Завдання:

1. Збільшити частку пацієнтів із діагнозом вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, які отримують відповідне лікування.
2. Зменшити надмірне лікування антибіотиками за рахунок скорочення емпіричного лікування пацієнтів із стрептококовим фарингітом.
3. Збільшити використання рекомендованих препаратів першої лінії для пацієнтів із діагнозом стрептококового фарингіту.
4. Підвищити рівень знань пацієнта або того, хто ним опікується, щодо стрептококового фарингіту і його лікування.
5. Зменшити використання ін'єкційних кортикостероїдів у пацієнтів із діагнозом алергічного риніту.

Важливі клінічні моменти:

- Слід обстежувати пацієнтів і/або батьків дітей із проявами симптомів, що вказують на застуду, з метою виявлення інших симптомів і більш серйозного захворювання.
- Первинне лікування вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) слід ґрунтувати на навчанні, яке має відбуватися в клініці, телефоном, на робочому місці і за допомогою інформаційних бюлетенів. Пацієнти і/або батьки повинні отримувати догляд удома та інструкції телефоном.
- Зменшувати надмірне використання антибіотиків. Антибіотикотерапію слід призначати при бактеріальних захворюваннях.
- Діагноз фарингіту, спричиненого β -гемолітичним стрептококом групи А (БГСА-фарингіт), слід встанов-

лювати радше за результатами лабораторних, а не клінічних досліджень.

- Пацієнтам слід надати інформацію про стрептококовий фарингіт, зокрема щодо важливості:
 - дотримання призначеного режиму фармакотерапії;
 - використання домашніх засобів для полегшення симптомів;
 - дій, необхідних при погіршенні симптомів;
 - усунення тісних контактів із членами сім'ї та відвідувачами в період контагіозності БГСА.
- При помірному або тяжкому алергічному риніті слід призначати інтраназальні стероїди.
- Пацієнти з діагнозом алергічного сезонного риніту повинні отримувати профілактичну фармакотерапію і консультації щодо уникнення певних дій.
- При лікуванні пацієнта з синуситом слід розглянути можливість проведення обмеженої фронтальної комп'ютерної томографії синусів і/або направлення пацієнта до оториноларинголога, якщо антибіотикотерапія протягом трьох тижнів не є ефективною.

Частина 1. Принципи діагностики й лікування респіраторних захворювань

На **рисунку 1** наведено загальний алгоритм діагностики і лікування респіраторних захворювань. Примітки до цього алгоритму наведено далі за текстом під відповідним номером.

1. Скарги пацієнта на симптоми у будь-якій комбінації

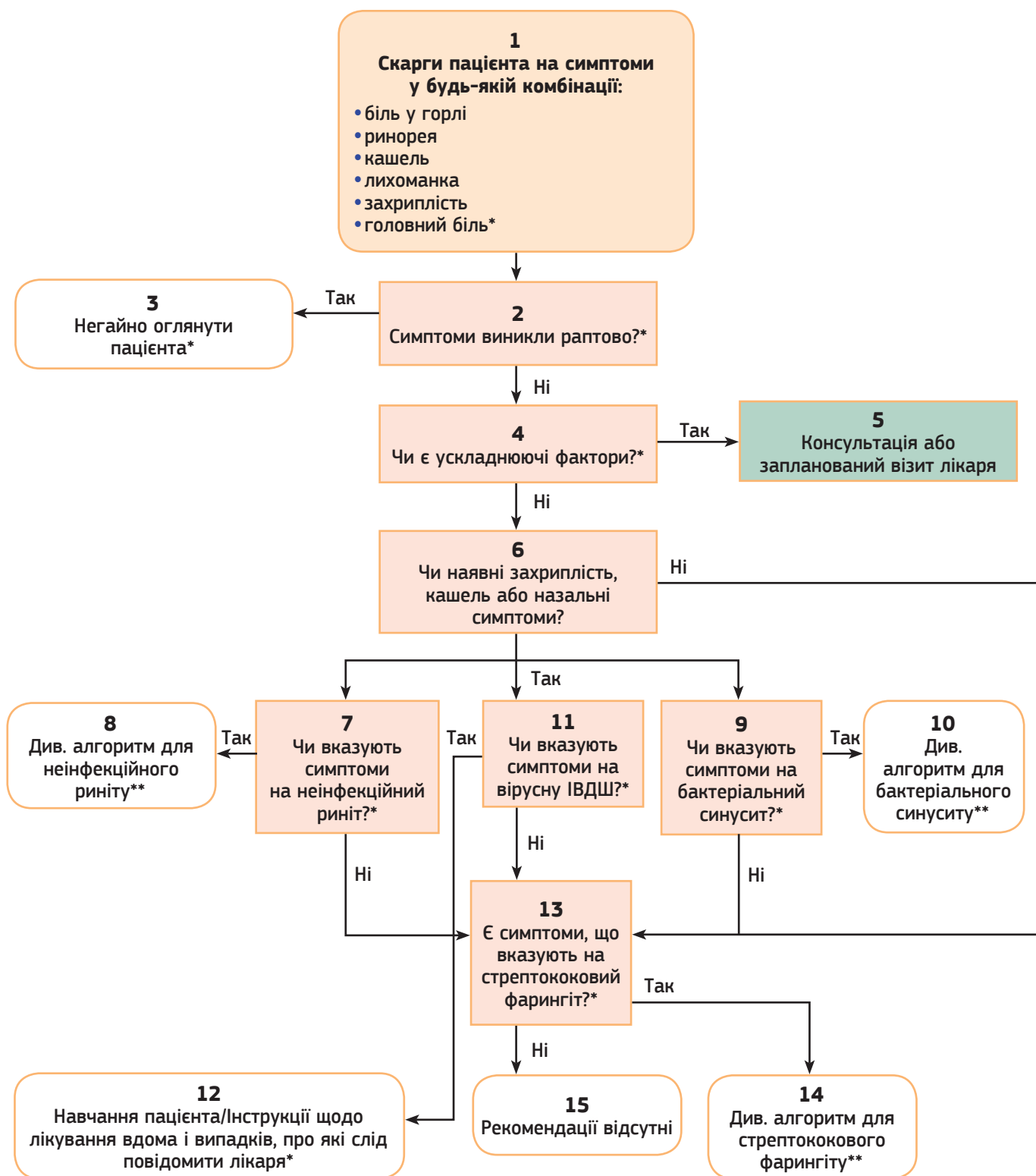
Пацієнт скаржиться на симптоми у будь-якій комбінації під час відвідання лікаря або в телефонній розмові з метою домовитися про візит (з лікарем чи медичною сестрою).

2. Чи потребують симптоми негайного втручання?

Рекомендація

Пацієнтів з обструкцією верхніх/нижніх дихальних шляхів, зміненою реактивністю або сильним головним болем слід оглядати негайно.

¹ Institute For Clinical Systems Improvement (ICSI), США.



Примітка. ІВДШ – інфекція верхніх дихальних шляхів.

* Дивіться примітку під відповідним номером.

** Алгоритм буде опубліковано в одному з наступних номерів.

Рисунок 1. Загальний алгоритм діагностики і лікування респіраторних захворювань у дітей і дорослих

Таблиця 1. Симптоми тяжких захворювань

Вік пацієнта < 3 міс.	Вік пацієнта 3 міс. – 3 роки	Вік пацієнта > 4 років
Симптоми дихальної недостатності		
• Хрипуче, клекотливе дихання • Ретракції (втягнення міжреберних проміжків) • Ціаноз • Стридор із симптомами крупа, що не зникає при застосуванні консервативних заходів	• Ретракції • Ціаноз • Значна задишка • Прискорене дихання • Поверхневі вдихи • Утруднене ковтання • Задуха • Вдихання чужорідного тіла • Стридор із симптомами крупа, що не зникає при застосуванні консервативних заходів	• Ретракції • Ціаноз • Задишка від помірної до тяжкої • Прискорене дихання • Поверхневі вдихи • Утруднене ковтання • Задуха • Вдихання чужорідного тіла • Слиноотеча • Дистонія • Відчуття стиснення горла
Сприйнятливність і активність		
• В'ялість • Летаргічний синдром • Нemoжливiсть прокинутися або залишатися в стані неспання • Слабкий крик або слабе смоктання • Нemoжливiсть заспокоїти дитину • Відмова від годування	• Несприйнятливність • Знижений рівень свідомості • Нemoжливiсть прокинутися або залишатися в стані неспання • Помітно знижена активність • Тяжкі прояви летаргії • Надмірна сонливість • Нemoжливiсть заспокоїти дитину • Слабкий крик або слабе смоктання (у немовлят) • Відмова від годування	• Змінений психічний стан • Знижений рівень свідомості • Помітно знижена активність • Відмова від їжі • Тяжкі прояви летаргії • Надмірна сонливість • Нemoжливiсть прокинутися або залишатися в стані неспання • Несприйнятливність
Зневоднення і блювання		
Зменшення кількості мокрих підгузків протягом > 8 год	• Відсутність сечовипускання протягом 6-8 год у дитини віком < 1 року • Відсутність сечовипускання протягом 12 год у дитини віком > 1 року	Відсутність сечовипускання протягом 12 год
Менінгеальні симптоми		
	• Ригідність потиличних м'язів • Безперервне блювання	• Ригідність потиличних м'язів • Безперервне блювання • Тяжкий головний біль
Інше		
Петехіальний або пурпурозний висип		

Основне завдання — виявити ознаки тяжкої хвороби, перш ніж вона стане небезпечною для життя. Слід оцінювати наявність у пацієнта обструкції верхніх/нижніх дихальних шляхів, сильного головного болю, а також симптомів, наведених у **таблиці 1**, притаманних більш серйозним станам (за наявності цих симптомів пацієнтів необхідно оглядати негайно). Індекс ургентності зростає зі збільшенням кількості і тяжкості симптомів.

Обструкція верхніх дихальних шляхів

Пацієнти з епіглотитом, крупом або перитонзиллярним/заглотковим абсцесом можуть мати ознаки обструкції верхніх дихальних шляхів (стридор, кисневе голодування, дихальну недостатність, прояви інтоксикації, ціаноз, слинотечу) і потребують негайної оцінки стану з проведенням знеболення ділянки ЛОР-органів у відділенні невідкладної допомоги або в спеціально обладнаній операційній кімнаті.

Стан пацієнтів із тяжкими симптомами — зокрема нездатністю проковтнути рідину, тризмом, слинотечею без дихальної недостатності — слід швидко оцінювати в адекватний строк, залежно від симптомів.

Обструкція нижніх дихальних шляхів

Обструкція нижніх дихальних шляхів сигналізує про наявність першопричинного патологічного

стану, іншого ніж наявне респіраторне захворювання. Дихальна недостатність від помірної до тяжкої свідчить про пневмонію, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальну астму, чужорідне тіло, кардіологічне захворювання або інші першопричинні стани, які потребують особливих умов обстеження, інтенсивних методів лікування і тривалого спостереження.

Тяжкий головний біль

Сильний головний біль (зазвичай пацієнти описують його як найтяжчий у житті) може вказувати на субарахноїдальний крововилив, такі ускладнення синуситу, як тромбоз кавернозного синуса або сфеноїдит, менінгіт, енцефаліт або інші стани. Ці симптоми потребують негайного інтенсивного обстеження і надання допомоги.

3. Негайно оглянути пацієнта

Використати алгоритм для сортування симптомів пацієнта, розпочавши з кроку 6 («Чи наявні захриплість, кашель або назальні симптоми?»)

4. Чи є ускладнюючі чинники?

Керівництво застосовне для пацієнтів з нормальним станом здоров'я, без тяжких ускладнюючих факторів, за наявності яких необхідно проконсультуватися з фахів-

цем і використовувати керівництво з великою обережністю (або взагалі не застосовувати) щодо будь-якого дорослого/педіатричного пацієнта. Потенційні ускладнюючі чинники можуть охоплювати:

- хронічні захворювання (застійна серцева недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень, серпоподібноклітинна анемія та інші);
- літній вік;
- гостра ревматична лихоманка в анамнезі (високий ризик рецидиву при БГСА-фарингіті, навіть безсимптомному або за оптимального лікування; для запобігання рецидивам необхідна постійна антибіотикопрофілактика, а також своєчасне діагностування й лікування БГСА-інфекції у членів родини хворого);
- інфікованість ВІЛ;
- ослаблений імунітет/імуносупресія;
- хіміотерапія;
- бронхіальна астма;
- цукровий діабет;
- початок антибіотикотерапії до постановки діагнозу (іноді пацієнти розпочинають прийом антибіотиків самостійно, до встановлення діагнозу, припускаючи, що в них БГСА-фарингіт); прийом принаймні двох доз може утруднити встановлення діагнозу);
- неефективність лікування (визначається як рецидив симптомів протягом семи днів після завершення антибіотикотерапії; можливі причини — недотримання режиму лікування, повторне застосування антибіотиків, антибіотикорезистентність, копатогени);
- вагітність²;
- діти з недостатньою імунізацією²;
- рекурентний стрептококовий фарингіт — рецидив БГСА-фарингіту (підтвердженого культурою), більше ніж через 7 днів, але не пізніше 4 тижнів після завершення антибіотикотерапії;
- куріння;
- біль у горлі протягом більше ніж 5 днів. Якщо фарингіт триває протягом п'яти днів, менш імовірно, що він спричинений БГСА. Прояви БГСА-фарингіту важко відрізнити від проявів інфекційного мононуклеозу на підставі клінічних даних; окрім того, у деяких пацієнтів з інфекційним мононуклеозом може бути позитивний щодо БГСА результат посіву з зів на мікрофлору; у пацієнтів зі спленомегалією та симптомами фарингіту, які тривають протягом 5-7 днів, слід шукати серологічні ознаки інфекційного мононуклеозу. Причиною симптомів також може бути інша вірусна етіологія, бактеріальний синусит тощо;
- симптоми коклюшу або нещодавно перенесений коклюш.

7. Чи є симптоми, які вказують на неінфекційний риніт?

Риніт визначається як запалення носових оболонок і характеризується закладеністю носа, ринореєю, чханням та свербіжем у носі і/або постназальним затіканням.

Симптоми неінфекційного риніту включають:

- свербіж в очах, носі, піднебінні і вухах;
- водянисту ринорею;
- чхання;
- закладеність носа;
- постназальне затікання.

9. Чи є симптоми, які вказують на бактеріальний риніт?

На бактеріальний риніт вказують симптоми з боку верхніх дихальних шляхів протягом 10-14 днів, а також один або більше проявів, наявних протягом 10-14 днів після початку:

- лицевий біль або біль у пазухах носа, особливо якщо він посилюється при зміні положення тіла або при маневрі Вальсальви;
- лихоманка;
- гнійні виділення з носа.

11. Чи є симптоми, які вказують на вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів?

Вірусна ІВДШ (застида) є самообмежувальною хворобою, яка зазвичай триває до 14 днів і проявляється ринореєю, кашлем і лихоманкою.

Грип є вірусною ІВДШ, наслідки якої можуть бути більш серйозними, а прояви відрізняються за ступенем захворюваності, наявністю міалгії і сезонністю. Лікування хворих на грип слід розпочинати з перших проявів захворювання.

Симптоми, що можуть включати загальне нездужання, захриплість, почервоніння кон'юнктиви, зниження апетиту, головний біль і підвищену нервозність, проявляються швидко. Лихоманка, яка частіше спостерігається у дітей, зазвичай триває 1-3 дні. Виділення з носа, спочатку прозорі, зазвичай стають жовтими або зеленими наприкінці вірусної ІВДШ — це не є ознакою бактеріальної інфекції і пацієнт не потребує огляду. Симптоми вірусної ІВДШ зазвичай досягають максимуму через 3-5 днів і повинні зникнути протягом 14 днів. Протягом 2-3 тижнів може утримуватися незначний кашель у нічний час.

Діти

Для дітей не є незвичайним хворіти на застуду 5-8 разів на рік.

У дітей із вірусними ІВДШ можуть спостерігатися такі симптоми у будь-якій комбінації: закладеність носа і виділення з нього, лихоманка, біль у горлі, кашель, захриплість, помірна нервозність або дратівливість, зниження апетиту, порушення сну, незначне почервоніння очей або сльозотеча.

У **таблиці 2** наведено симптоми, які дають змогу провести диференційну діагностику ІВДШ й інших захворювань.

Дуже важливо розпізнати симптоми, які вказують на хворобу, іншу ніж фарингіт, риніт, синусит та ІВДШ, або наявну на додаток до захворювань, оцінити стан пацієнта і призначити лікування.

²Щодо цих пацієнтів керівництво слід застосовувати з обережністю.

Таблиця 2. Захворювання, які слід відрізнити від ІВДШ

Діагноз	Симптоми	Застереження
Середній отит	Оталгія (біль у вусі) Оторея (виділення з вуха) Порушення слуху Запаморочення	
Пневмонія/бронхіт	Глибокий кашель Відкашлювання мокроти Лихоманка Плевритичний біль у грудній клітці Свистяче дихання (візінг) Сухі хрипи Незначна задишка Стиснення в грудях	Особливої уваги потребують пацієнти з бронхіальною астмою, захворюванням легень і курці
Епіглотит	Зміна голосу Тяжкий біль у горлі Тяжка дисфагія (порушення ковтання) Стридор Слиноотеча	Необхідний негайний огляд у належних умовах
Судомний кашель (коклюш)	Кашльовий спазм Блювання з кашлем Відсутність лихоманки	Необхідний огляд спеціалістом
Круп	Захриплість Гавкаючий або стійкий частий і сухий кашель Інспіраторний стридор	

12. Навчання пацієнта/Інструкції щодо лікування вдома і випадків, про які слід повідомити лікаря

Рекомендації

- Пацієнтів, батьків/опікунів слід інформувати стосовно профілактики, заходів із забезпечення комфорту і рекомендацій щодо лікування застуди.
- Миття рук або використання дезінфікуючих засобів для рук рекомендовано для запобігання поширенню застуди (вірусної ІВДШ).

Метою є забезпечення переконливих, корисних порад для пацієнтів, керуючись якими вони уникнуть надмірного ризику/витрат. Рекомендації мають забезпечити кращий комфорт чи іншу доведену користь, а не просто бути вказівками «щось робити».

Дані досліджень показали, що результатом навчання пацієнтів/батьків є ефективна самопомога при захворюваннях, зокрема при застуді. Це зменшує обсяг медичної допомоги, яка не є необхідною, і знижує вартість медобслуговування.

Для багатьох батьків відвідування дитиною садка чи ясел є обов'язковою реальією життя, але показано, що це збільшує частоту, тяжкість і тривалість ІВДШ, а також ризик вторинних інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів. Діти, які відвідують ці заклади, частіше страждають на синусит, пневмонію і респіраторні захворювання, що супроводжуються хрипами, такі як бронхіоліт.

Профілактика

Хоча вірусні ІВДШ — респіраторні захворювання, виявлено, що вони поширюються здебільшого через руки хворих, а не крапельним шляхом. Тож миття рук і використання дезінфікуючих засобів для рук є найбільш ефективним способом запобігання поширенню застудних захворювань (вірусних ІВДШ). Найбільш заразними є пацієнти з проявами симптомів і гарячкою.

Виділення вірусу триває до двох тижнів після появи початкових респіраторних симптомів з боку ВДШ.

Поради щодо обмеження зовнішнього впливу є доцільними для батьків дітей, які відвідують дитячі заклади. Діти, які відвідують приватні заклади, рідше хворіють на інфекційні захворювання, а ті, яких доглядають у власному будинку, мають найнижчий рівень інфікування. Діти віком до одного року мають найвищий ризик інфікування такими збудниками, як респіраторно-синцитіальний вірус, тож доцільним є продумане консультування щодо відвідування ними дитячих закладів (докази низької якості). Для запобігання респіраторно-синцитіальній вірусній інфекції можна застосовувати препарат палівіумаб (гуманізовані моноклональні антитіла проти вірусного глікопротеїну F).

Перша зима у житті немовляти є часом, коли слід проявляти найбільшу обережність. Корисним заходом може бути роздільне утримання в дитячих закладах немовлят (віком до 12 міс.) і дітей переддошкільного віку (1-3 років).

Заохочення до продовження грудного вигодовування може забезпечити додатковий захист від рецидивуючого отиту і затяжного перебігу захворювань верхніх дихальних шляхів.

Профілактичні заходи для дітей до 3 років

- Перешкоджати відвідуванням осіб із гострими захворюваннями, лихоманкою або заразними хворобами.
- Запобігати обміну іграшками і соскою дитини з вірусною ІВДШ з іншими дітьми, при першій можливості мити ці предмети гарячою водою з милом, щоб зменшити можливість передачі вірусу.
- Ретельно мити руки і привчати до цього дитину.
- Просити відвідувачів мити руки перед тим, як узяти дитину.
- Заохочувати матерів продовжувати грудне вигодовування протягом відповідного періоду і надавати їм

необхідну підтримку, тому що грудне молоко містить речовини, які допомагають захистити немовлят від інфекцій.

Заходи із забезпечення комфорту

Збереження комфорту і зручності, особисті плани і можливість працювати, а також страх щодо хвороби дитини — ці фактори спонукають батьків звертатися по допомогу (а іноді й застосовувати антибіотики) якомога раніше, щоб звести вплив хвороби до мінімуму. Лікарі повинні допомогти батькам отримати знання щодо респіраторних хвороб у дитячому віці, навчитися приймати рішення і мати реалістичні очікування.

- Очищення носа в немовлят

Щоб зменшити закладеність носа у дітей віком до 3 міс., слід обережно відсмоктувати слиз гумовою грушею з тупим наконечником перед годуванням і сном. Стискання груші до розміщення наконечника в ніздрі запобігає проштовхуванню слизу далі в носовий хід. Промивання груші гарячою водою з милом, прополіскування і висушування на повітрі запобігатиме розмноженню мікроорганізмів усередині неї.

- Інгаляція пари або аерозолі

Інгаляція аерозолі може бути ефективним заходом. Оскільки користування паровими інгаляторами може призвести до опіків, а всередині таких інгаляторів можливе розмноження мікроорганізмів, рекомендованим методом парової інгаляції є стояння під гарячим душем або сидіння у ванній із працюючим гарячим душем. Інгалятори, що створюють холодний аерозоль, дають змогу уникнути ризику опіку, але всередині них теж можливе розмноження мікроорганізмів.

- Зрошення порожнини носа

Сольові краплі для носа допомагають зменшити виділення й очистити ніздрі. Можуть бути використані як комерційні, так і саморобні сольові краплі для носа/спреї. У домашніх умовах можна розчинити 1/4 чайної ложки солі у склянці (~230 мл) теплої води.

- Підтримання належної вологості у приміщенні

Якщо зволожувачі/випарники не чистити належним чином, у них розростаються мікроорганізми. Не рекомендовано використовувати парові зволожувачі/випарники через ризик для дитини обпектися. Крім того, надмірна вологість може призвести до розмноження цвілі в будинку. Слід зважити ці добре знані ризики й потенційні вигоди від використання зволожувачів.

- Споживання більшої кількості рідини

Теплі рідини (наприклад, курячий суп) особливо заспокоїливо діють на подразнене горло.

- Слід уникати використання меду у дітей віком до 1 року через ризик ботулізму.

- Використовувати поживну дієту залежно від переносимості.

- Піднімати головний кінець ліжка.

- При болю в горлі полоскати його підсоленою водою (1/4 чайної ложки на склянку [~230 мл] теплої води) або готовими розчинами.

- Використовувати ледяники або таблетки для розсмоктування при болю в горлі, кашлі (не рекомендується для дітей до 4 років).

- Мати адекватний відпочинок.

Показником кількості необхідного відпочинку є самопочуття. За відсутності лихоманки і при нормальному самопочутті звичайна активність не зашкодить.

Рекомендації щодо лікування

Антибіотики

Антибіотики ефективні тільки для лікування бактеріальних інфекцій. Оскільки застуда є вірусною інфекцією, прийом антибіотиків не сприятиме одужанню і зменшенню тривалості хвороби.

Антибіотики викликають такі побічні ефекти, як шлунково-кишковий дискомфорт, діарея, алергічні реакції, поприрістості та дріжджові інфекції. Невиправдане застосування антибіотиків може призвести до появи стійких до антибіотиків штамів бактерій.

Безрецептурні засоби

Застосування безрецептурних засобів від застуди та кашлю і парацетамолу (ацетамінофену) не скоротить тривалість вірусної ІВДШ.

Діти

У квітні 2007 року Управління з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) видало попередження щодо використання засобів від кашлю та застуди у дітей молодшого віку. Батьки/опікуни повинні застосовувати ці засоби у дітей віком до 2 років тільки після точних порад лікаря. Клініцистам слід бути впевненими, що батьки/опікуни розуміють як важливість застосування цих препаратів тільки за вказівкою, так і наявність ризику передозування при застосуванні додаткових ліків з тими ж інгредієнтами.

FDA не схвалило рекомендації для практикуючих лікарів щодо дозування засобів від кашлю та застуди для дітей до 2 років.

Кокранівська спільнота провела масштабний пошук досліджень, у яких застосовували безрецептурні препарати для лікування гострого кашлю. Вчені дійшли висновку, що немає вагомих доказів за чи проти ефективності таких препаратів.

Також не було переконливо підтверджено користь деконгестантів для скорочення або полегшення симптомів.

Спреї для горла з фенолом, судячи з усього, ефективні для полегшення кашлю й болю в горлі, зумовлених застудою, але відповідних досліджень не проводилося. Часто кашель, пов'язаний із застудою, ефективно лікується нефармакологічними способами, переліченими вище, без потреби в застосуванні безрецептурних засобів.

Для домашнього використання можуть бути запропоновані парацетамол або ібупрофен, оскільки використання аспірину у дітей пов'язано з ризиком розвитку синдрому Рея.

Лихоманка, яка часто супроводжує вірусну ІВДШ у дітей, не є шкідливою і, як правило, минає за 2-3 дні. Батьків/опікунів слід інформувати щодо лихоманки, симптомів і лікування. Дітей з лихоманкою, яка триває більше 2-3 днів, має оглянути лікар. Дітей віком до 3 місяців з лихоманкою також необхідно ретельно оглянути. Лихоманка може бути оцінена тільки в певному контексті хвороби в цілому і супутніх обставин. Саме лише значення підвищеної температури мало (якщо взагалі) характеризує тяжкість захворювання.

Дорослі

У дорослих із застудою такі безрецептурні препарати, як назальні спреї, деконгестанти, сольові краплі для носа й анальгетики можуть забезпечити тимчасове полегшення болю в горлі, нежитю, кашлю, незначного болю і лихоманки. Проте через можливі побічні ефекти слід обов'язково дотримуватися рекомендованої дози і вживати запобіжні заходи. Пацієнти з високим артеріальним тиском, цукровим діабетом, захворюванням щитовидної залози або вагітні повинні проконсультуватися зі своїм лікарем щодо використання деконгестантів.

При дискомфорті через лихоманку слід використовувати ліки відповідно до рекомендацій медичного працівника.

Загальний дискомфорт, головний біль і зниження лихоманки

Результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з метою перевірки впливу аспірину, парацетамолу та ібупрофену у добровольців, інфікованих вірусом застуди, показали, що використання аспірину й парацетамолу пов'язано з супресією сироваткових нейтралізуючих антитіл і погіршенням носових симптомів; істотних відмінностей у вірусовиділенні серед тих, хто приймав різні препарати, і представників групи контролю виявлено не було. Є також дані, що напроксен значно зменшував у хворих на застуду головний біль, нездужання, міалгію і кашель, але титри вірусу і рівні утворення антитіл були однаковими в групі напроксену і плацебо.

Вживання аспірину, ібупрофену й напроксену слід уникати особам із:

- недостатнім харчуванням — через ризик шлунково-кишкових розладів;
- виразковою хворобою або пов'язаними з нею розладами в анамнезі;
- аспіриновою бронхіальною астмою;
- порушеннями функції нирок.

Враховуючи це, а також ризик розвитку синдрому Рея, пов'язаний із вживанням аспірину здоровими дітьми молодшого віку, як препарат вибору слід пропонувати парацетамол, але використовувати його лише за необхідності.

За даними систематичного огляду результатів 27 досліджень, що відповідали вимогам доказової медицини, препаратами, які зменшують симптоми з боку носа у підлітків і дорослих, визнано хлорфеніраміну maleat, псевдофедрин HCl і оксиметазолін HCl.

Інтраназальний антихолінергічний засіб іпратропію бромід не є ефективним при значній закладеності носа, його використання рідко є економічно виправданим, окрім того, його застосування потребує втручання лікаря (телефонної консультації/відвідування), що значно збільшує вартість лікування.

Ехінацея

Даних на користь використання ехінацеї для профілактики вірусних ІВДШ немає. Деякі результати невеликих досліджень показують, що її застосування може скоротити тривалість захворювання, однак

методи приготування препаратів ехінацеї не стандартизовані, тому фактична доза при їх вживанні варіює в широких межах. Тож на сьогодні робоча група не може рекомендувати використання ехінацеї для профілактики або зменшення тривалості вірусної ІВДШ, але продовжує оцінювати дані щодо неї та інших рослинних препаратів.

Вітамін С

Не рекомендується вживання вітаміну С у високих дозах, оскільки відсутні переконливі докази на користь того, що це сприяє зменшенню тривалості вірусних ІВДШ.

Цинк

Стосовно дорослих є дані на користь того, що пероральний глюконат цинку може зменшити тривалість застуди, якщо почати приймати його протягом 24 годин після появи симптомів; проте побічні реакції, включаючи нудоту і поганий присмак, можуть обмежити його корисність. Препарати цинку не показані і можуть бути небезпечними під час вагітності.

Терапія інтраназальним глюконатом цинку може викликати аносмію (втрата нюху) і не рекомендована.

Хоча є певні докази ефективності глюконату цинку для зменшення тривалості симптомів застуди, Кокранівська спільнота не визнала їх достатніми.

У яких випадках необхідно повідомити лікаря

Діти (від 3 міс. до 18 років)

Подзвоніть лікарю, якщо:

- лихоманка триває три дні або довше;
- симптоми погіршуються після 3-5 днів або з'являються нові симптоми (наприклад, наростання симптомів хвороби, млявість, зниження сприйнятливості, поганий візуальний контакт, утруднене дихання);
- симптоми не поліпшилися після 7-10 днів (однак помірний кашель і закладеність носа можуть тривати 14 днів і більше).

Дорослі

Слід подзвонити лікарю, якщо симптоми погіршуються після 3-5 днів, з'являються нові симптоми або симптоми не поліпшуються після 14 днів.

13. Є симптоми, що вказують на стрептококовий фарингіт?

Пацієнти скаржаться на біль у горлі без ринореї, кашлю або захриплості. На БГСА-фарингіт з більшою імовірністю можуть хворіти пацієнти, які нещодавно мали контакт із джерелом зараження.

Ознаки та симптоми, пов'язані з БГСА-інфекцією, включають:

- раптовий початок болю в горлі;
- ексудативний тонзиліт;
- болючість передніх шийних лімфовузлів;
- лихоманку в анамнезі;
- головний біль (за наявності вищевказаних симптомів);
- біль у животі (за наявності вищевказаних симптомів);
- відсутність ринореї, кашлю, захриплості.

Іншими симптомами/ознаками, іноді пов'язаними з БГСА-фарингітом, є:

- тісний контакт із особою зі стрептококовим запаленням горла (особливо в сімейному колі);
- блювання;
- погане самопочуття;
- втрата апетиту;
- висип (особливо скарлатинозний) або кропив'янка.

Частина 2. Принципи діагностики й лікування стрептококового фарингіту

На **рисунку 2** наведено алгоритм діагностики й лікування стрептококового фарингіту. Примітки до цього алгоритму наведено далі за текстом під відповідним номером.

16. Чи симптоми пацієнта вказують на стрептококовий фарингіт?

Імовірність фарингіту, спричиненого β -гемолітичним стрептококом групи А (БГСА-фарингіту), вища, якщо пацієнт нещодавно контактував із джерелом зараження. Симптомами БГСА-фарингіту є:

- раптовий початок болю в горлі;
- ексудативний тонзиліт;
- болючість передніх шийних лімфовузлів;
- лихоманка в анамнезі;
- головний біль (за наявності вищевказаних симптомів);
- біль у животі (за наявності вищевказаних симптомів);
- відсутність ринореї, кашлю, захриплості.

Іншими симптомами можуть бути блювання, погане самопочуття, втрата апетиту, висип (особливо скарлатинозний) або кропив'янка.

Гострий тонзилофарингіт є третім (після вірусної інфекції дихальних шляхів та отиту) найпоширенішим захворюванням, яке діагностують педіатри у США. Основною проблемою для більшості випадків гострого фарингіту є диференціація БГСА-інфекції (що спричинює 15-30% випадків цього захворювання у дітей і 5-20% — у дорослих) з іншими самообмежувальними захворюваннями. При БГСА-фарингіті необхідна відповідна антибіотикотерапія для запобігання гострій ревматичній лихоманці (ГРЛ) і гнійним ускладненням, а також зведення до мінімуму вторинного поширення хвороби.

На БГСА-фарингіт рідко хворіють діти віком < 3 років і дуже рідко — віком < 18 міс.; ГРЛ є рідкістю у дітей віком < 3 років.

Віруси, що спричиняють гострий фарингіт

У більшості випадків гострий фарингіт має вірусну етіологію. Вірусні патогени можуть спричинити фарингіт, що клінічно не відрізняється від спричиненого БГСА, але можуть призводити й до характерних клінічних синдромів. До таких вірусів належать:

- аденовірус (фарингокон'юнктивальна лихоманка);
- вірус парагрипу (захриплість, круп);
- риновіруси (нежить);
- віруси простого герпесу 1 і 2-го типу (гінгівіт і стоматит);
- респіраторно-синцитіальні віруси (захриплість, утруднене дихання);

- вірус Епштейна — Барр (інфекційний мононуклеоз);
- віруси грипу; вірус Коксаки А (афтозний фарингіт);
- ентеровіруси (пронос);
- ВІЛ; коронавірус (симптоми вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів);
- цитомегаловірус.

Хворі на мононуклеоз можуть бути носіями БГСА; гострі симптоми мононуклеозу майже ідентичні таким при БГСА-фарингіті, тож для багатьох пацієнтів із мононуклеозом спочатку проводять культуральне дослідження мазка з горла. Якщо культура є позитивною, проводиться лікування, а при збереженні симптомів пацієнтів обстежують повторно. При частоті носійства 10-25% можна очікувати, що такою самою буде частка пацієнтів із мононуклеозом, у яких результат культурального дослідження буде позитивним. Оскільки немає практичного способу визначення носійства, таким пацієнтам рекомендовано пройти повний курс антибіотикотерапії, однак, якщо одужання не настає, необхідне повторне обстеження.

Бактерії, що спричиняють гострий фарингіт

Окрім БГСА, спричинити фарингіт можуть стрептококи груп С і G, змішані анаероби (хвороба Венсана), *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae* (збудник дифтерії), *Yersinia pestis* (збудник чуми), *Treponema pallidum* (прояви фарингіту виникають на етапі вторинного сифілісу), *Francisella tularensis* (збудник туляремії), *Mycoplasma pneumoniae* (збудник атипової пневмонії) і деякі види хламідій.

Неінфекційні причини болю в горлі, такі як тиреоїдит, порівняно рідко беруть до уваги при диференціальній діагностиці гострого фарингіту, супроводжуваного гарячкою.

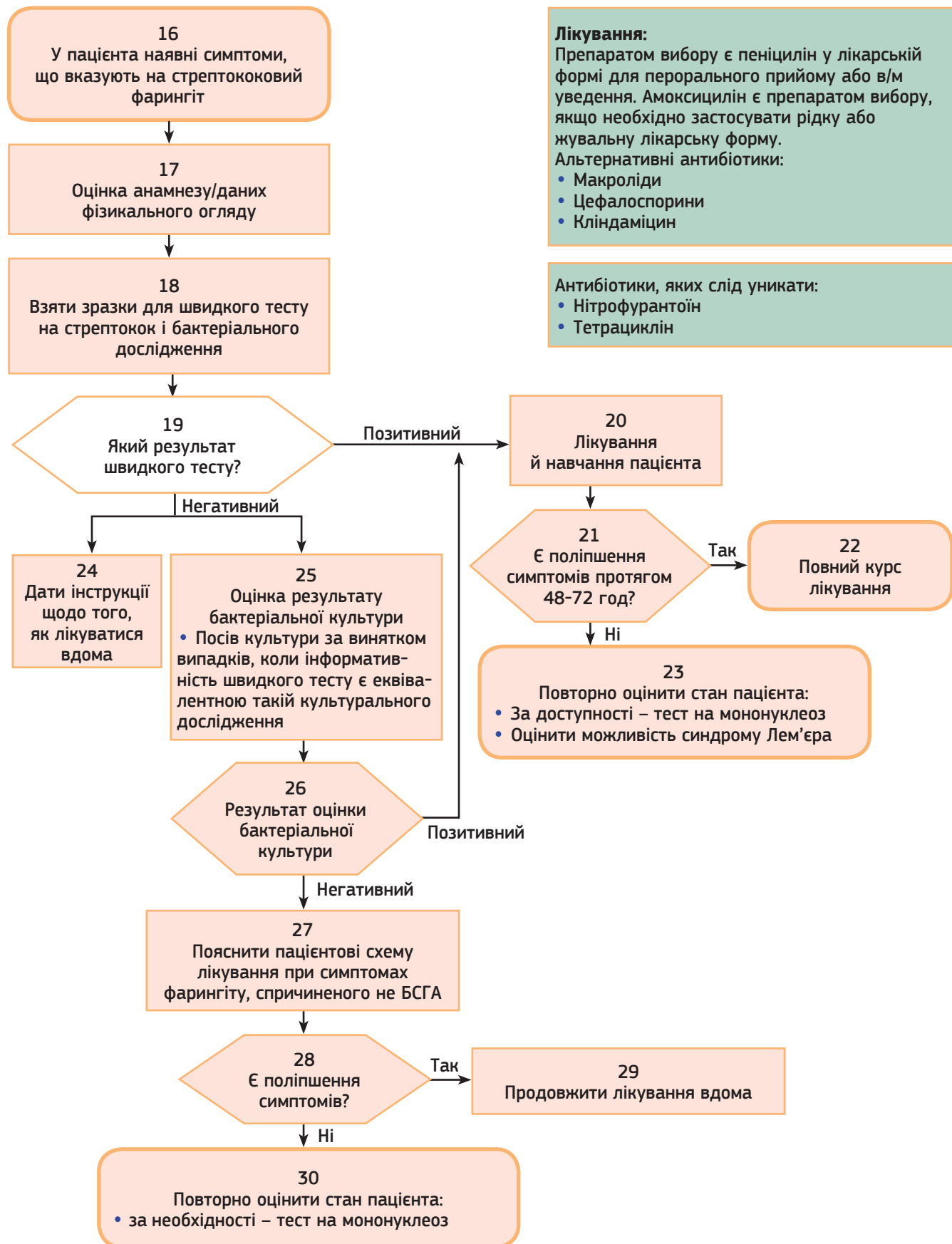
Характерні особливості БГСА-фарингіту:

- дисфагія;
- висока лихоманка;
- скарлатиноподібний висип;
- глотковий ексудат;
- петехії на м'якому піднебінні;
- болючість передніх шийних лімфовузлів;
- смердюче дихання.

Усі класичні симптоми БГСА-фарингіту наявні лише в деяких хворих.

Ускладнення БГСА-фарингіту за відсутності лікування

Напад ГРЛ є негнійним ускладненням БГСА-фарингіту. Ризик її розвитку становить близько 3% в умовах епідемії і приблизно 0,3% в ендемічних умовах. Перші напади ГРЛ рідко спостерігаються у дітей віком до трьох років або в дорослих після 40 років. Виявлення та лікування хворих на БГСА-фарингіт сприяє зниженню захворюваності на ГРЛ. Терапія БГСА-фарингіту сприяє скороченню його перебігу, однак слід визнати, що характер захворювання зазвичай є самообмежувальним, а лихоманка і системні симптоми зникають спонтанно протягом 3-4 днів після появи, навіть без антибактеріальної терапії.



Примітки: БСГА – β-гемолітичний стрептокок групи А; в/м – внутрішньом'язове.
У зафарбованих блоках є коментарі під відповідним номером далі за текстом.

Рисунок 2. Алгоритм діагностики й лікування стрептококового фарингіту у дітей та дорослих

17. Анамнез і фізикальний огляд

Дані анамнезу та фізикального огляду можуть збільшити або зменшити ймовірність того, що фарингіт спричинений БГСА. *Фактори, що підвищують таку ймовірність:* гострий початок, лихоманка, головний біль, біль у животі на тлі болю в горлі (особливо у дітей), тонзиллярний ексудат, у більшості випадків — запалення передніх шийних лімфовузлів і відсутність кашлю, захриплості й закладеності носа. Однак ці симптоми не є достатньо специфічними для БГСА, щоб призначати емпіричне лікування без досліджень. Із другого боку, за браку даних фізикального обстеження й анамнезу може не виникнути необхідність у тестуванні і лікування буде зведено до симптоматичних заходів.

18. Збір зразків для швидкого тестування на стрептокок і бактеріального дослідження

Розроблено кілька систем оцінки, що допомагають прогнозувати, які пацієнти матимуть позитивний результат культурального дослідження мазка з горла, але жодна з них не має прогностичної цінності, достатньої для призначення лікування без позитивних результатів швидкого тесту на стрептокок або культурального дослідження. Раніше ці системи оцінки використовували для виявлення пацієнтів із достатньо високою ймовірністю наявності БГСА, за якої не було потреби в підтвердженні діагнозу результатами культурального дослідження мазка з горла; нині їх використовують для ідентифікації пацієнтів із настільки низькою ймовірністю наявності БГСА, що швидкий тест чи культуральне дослідження не є необхідними.

Проведення як швидкого тесту, так і культурального дослідження потребує належної техніки взяття матеріалу підготовленими фахівцями і має проводитися відповідно до протоколу, бо інакше точність результатів зменшується. При швидкому тесті слід також дотримуватися рекомендацій виробника. Належне отримання мазка із зіву передбачає взяття матеріалу з обох дужок мигдаликів і задньої стінки глотки, без торкання язика (хоча іноді технічно неможливо уникнути цього). Культуральне дослідження для підтвердження діагнозу потрібне при негативному результаті швидкого тесту на стрептокок (за винятком випадків, коли встановлено однакову інформативність швидкого тесту і культурального дослідження). При застосуванні обох методів для кожного з них може знадобитися використання окремих мазків.

Для первинного тестування або замість бактеріальної культури може також бути використана полімерна ланцюгова реакція (ПЛР).

Переваги швидкого тесту:

- специфічність — близько 100%;
- швидке встановлення діагнозу дає змогу скоротити тривалість недоцільної короткострокової терапії в очікуванні результатів тесту і спрощує стратегію лікування;
- потенційне зменшення потреби в повторних консультаціях;

- дає змогу своєчасно розпочати антибіотикотерапію, що сприятиме зменшенню гострих проявів і поширенню інфекції;

- загалом швидкий тест може бути більш економічно ефективним (наприклад, за рахунок зменшення кількості і тривалості повторних тестувань);

- висока задоволеність пацієнтів швидким тестом, навіть з урахуванням часу очікування результатів.

Недоліки й обмеження швидкого тесту:

- збільшення витрат на лабораторні дослідження;
- необхідно, щоб негативні результати швидких тестів на стрептокок були підкріплені результатами культурального дослідження через відносно низьку чутливість швидких тестів (за винятком випадків, коли встановлено однакову інформативність швидкого тесту і культурального дослідження);

- нещодавні дослідження демонструють доцільність проведення ПЛР у режимі реального часу як заміни і швидкому тесту на стрептококовий антиген, і бактеріальній культурі. Застосування ПЛР потребує як мінімум 30-60 хвилин для проведення тесту, тому для раціонального його використання потрібні серійні тестування. При використанні ПЛР культуральне дослідження не є необхідним.

- в умовах клініки може знадобитися організація потоку пацієнтів і підготовка персоналу для виконання швидкого тесту на стрептокок;

- результати можуть бути хибнопозитивними при повторному тестуванні протягом періоду до 14 днів після закінчення курсу антибіотикотерапії (імовірно, через неповне звільнення від фрагментів стрептококового антигену, які все ще виявляють після клінічного одужання);

- тест не дає змоги відрізнити захворювання від стану носійства.

20. Лікування й навчання пацієнта

Рекомендації:

- Якщо культуральне дослідження підтвердило БГСА-фарингіт, препаратом вибору для лікування є пеніцилін. У дітей і хворих, які не можуть проковтнути таблетку, прийнятною альтернативою є амоксицилін (суспензія пеніциліну має погані смакові якості).

- У пацієнтів із алергією на пеніцилін можна застосовувати цефалоспорины (при деяких типах алергії), макроліди та кліндаміцин. Слід розглянути можливість повторного обстеження пацієнта для встановлення носійства. Прийнятною альтернативою можуть бути макроліди, однак необхідно перевірити регіональні показники резистентності до них.

Препарати, рекомендовані як альтернатива пеніциліну:

- макроліди;
- цефалексин;
- кліндаміцин;
- амоксицилін/клавуланат;
- роцефін.

У пацієнтів, які на момент обстеження вже вживають антибіотик із антистрептококовою дією, імовірність стрептококового фарингіту низька. До антибіотиків із непідтвердженою антистрептококовою дією належать сульфаніламідні препарати, нітрофуранти і тетрациклін.

Діти можуть відновити відвідання школи через 24 години після початку лікування антибіотиками.

21. Симптоми поліпшилися протягом 48-72 год?

Поліпшення симптомів, зумовлених БГСА-фарингітом, слід оцінити через 48-72 год після початку курсу антибіотика.

Пацієнта слід проінструктувати щодо необхідності звернутися до лікаря, якщо симптоми не поліпшаються протягом 72 год.

22. Повний курс лікування

Необхідно акцентувати увагу пацієнта на важливості завершення повного курсу антибіотикотерапії для зменшення ризику рецидиву.

23. Доцільність повторної оцінки стану пацієнта

Позитивний результат тестування на БГСА може свідчити про стан носійства; в цьому випадку використовуваний антибіотик може бути не ефективним.

Поширеність носійства коливається від 10 до 25%. Тож, якщо симптоми не поліпшилися через 72 год, слід розглянути можливість повторної оцінки стану пацієнта. Це може знадобитися зокрема для виключення перитонзиллярної флегмони або абсцесу, інфекційного мононуклеозу і, особливо у пацієнтів віком 15-30 років, можливості інфікування бактеріями *Fusobacterium necrophorum*, що може призвести до тяжкого ускладнення – синдрому Лем'єра.

Малоймовірно, що збудниками перитонзиллярної флегмони/абсцесу є стрептококи, тому може бути показана емпірична зміна антибіотика або направлення до отоларинголога.

Пацієнтів із хронічною колонізацією БГСА називають носіями. Ризик розвитку в них гнійного (наприклад, перитонзиллярний абсцес) або негнійного (наприклад, ревматизм) ускладнень дуже низький (якщо взагалі є), а поширення БГСА при тісному контакті малоймовірно. Тому більшість носіїв не потребують медичного втручання.

Пацієнт із позитивними результатами повторного культурального дослідження на БГСА, ймовірно, є носієм, якщо:

- клінічні дані свідчать про вірусну етіологію фарингіту;
- епідеміологічні дані (наприклад, вік, сезон) свідчать про вірусну етіологію;
- ефективність антибіотикотерапії низька;
- результати культурального дослідження мазків із горла, зроблених між епізодами гострого фарингіту (коли симптомів немає), також є позитивними;
- немає серологічної реакції на БГСА-антигени (антистрептолізин О, анти-ДНКазу В).

Ситуації, в яких виявлення та ерадикація носійства можуть бути бажаними:

- ревматична лихоманка в сімейному анамнезі;
- поширення інфекції серед членів сім'ї за принципом «пінг-понг»;
- значне занепокоєння членів сім'ї щодо БГСА;

- спалах БГСА-фарингіту в спільноті закритого/напівзакритого типу;

- можлива тонзилектомія виключно через стан хронічного носійства.

Є два альтернативних протоколи лікування для ефективного усунення стану носійства. Терапією вибору є застосування кліндаміцину. Якщо кліндаміцин не є прийнятним терапевтичним вибором, можна розглянути застосування комбінації пеніциліну і рифампіцину.

Потенційно тяжким ускладненням фарингіту є синдром Лем'єра, зумовлений *Fusobacterium necrophorum*.

Синдром Лем'єра характеризується початковим епізодом фарингіту з подальшими клінічними ознаками бактеріємії приблизно через чотири дні (гнійний тромбофлебіт внутрішньої яремної вени, метастатичні інфекції, найчастіше – легеневі абсцеси). За даними клінічних спостережень, смертність від захворювання становить 4,6%, частота хронічних ускладнень – 10,2%.

Таким чином, при лікуванні пацієнтів молодого віку слід враховувати можливість розвитку синдрому Лем'єра у пацієнтів із погіршенням клінічних симптомів протягом кількох днів на тлі епізоду фарингіту. Оскільки клінічних тестів для виявлення цього патогену немає, слід розглянути можливість емпіричного лікування, особливо якщо симптоми погіршуються через 3-5 днів або з'являється пухлина на ший. Пеніциліни/цефалоспорины є ефективними, макроліди/азоліди – ні. За наявності симптомів бактеріємії емпіричне лікування має включати пеніцилін з метронідазолом або кліндаміцином.

За клінічними показаннями може бути доцільним тестування на мононуклеоз; слід пам'ятати, що результат скринінг-тесту на мононуклеоз може не бути позитивним протягом кількох днів перебігу хвороби.

Лікування хронічної інфекції слід спрямовувати на ерадикацію як БГСА, так і мікроорганізмів, що продукують β-лактамази.

Примітка: у всіх випадках клінічна картина і позитивні результати лабораторних аналізів можуть утримуватися протягом 7 днів після завершення курсу антибіотикотерапії.

24. Навчання пацієнтів щодо застосування домашніх засобів лікування

Рекомендація

- Пацієнта слід проінструктувати щодо необхідності повторної консультації у разі, якщо симптоми погіршуються або тривають більше 5-7 днів.

Якщо в пацієнта, який приймає антибіотики (окрім сульфамідів, тетрацикліну, нітрофурантоїну та інших, які не мають антистрептококової дії) за призначенням, розвивається біль у горлі, ймовірно, що цей біль зумовлений чимось іншим, ніж БГСА. Лікування БГСА-інфекції рідко є неефективним; необхідно консультувати пацієнта щодо домашніх засобів лікування болю в горлі.

Домашніми засобами є:

- ацетамінофен (парацетамол) або ібупрофен; не слід використовувати ацетилсаліцилову кислоту (аспірин) у дітей і підлітків через підвищений ризик синдрому Рея;

- полоскання горла теплою солоною водою (1/4 чайної ложки солі на склянку води [~ 230 мл]);
- дорослі й діти старшого віку можуть смоктати пастилки, льодяники, лід або заморожені десерти (наприклад, заморожені фруктові соки);
- слід вживати м'яку їжу, пити прохолодні напої або теплу рідину.

25. Оцінка доцільності культурального дослідження на стрептокок

Якщо проведення швидкого тесту на стрептокок не доступне або його результати негативні, слід провести культуральне дослідження (за винятком випадків, коли встановлено однакову інформативність швидкого тесту і культурального дослідження). Лікування слід припинити до отримання результатів культури (як правило, протягом 24 годин або трохи менше, але може знадобитися інкубація протягом більш тривалих періодів часу). Деякі лікарі вважають за краще починати лікування до отримання результатів, але повний курс лікування не слід призначати, доки бактеріальний посів не підтвердить наявності БГСА.

Менш задовільною є стратегія емпіричного лікування. Емпіричне лікування при використанні складних клінічних оціночних систем або у пацієнтів із повним комплексом класичних симптомів стрептокової інфекції може бути виправданим, але має суттєві обмеження. Якщо повний курс лікування ініціюється без наміру врахувати результати тестів, лабораторні дослідження є надлишковими й економічно не вигідними. Не рекомендовано проводити рутинні культуральні дослідження й призначати антибіотикотерапію членам сім'ї, у яких немає симптомів захворювання, а також повторні культуральні дослідження у пацієнтів після лікування антибіотиками.

Лікування БГСА-фарингіту коректно призначати на основі результатів швидкого тесту або бактеріальної культури. Навіть при використанні складних клінічних оціночних систем діагностична точність (імовірність БГСА-інфекції) становить тільки 50%, зростаючи до 75%, якщо під час прийняття рішення береться до уваги кількість лейкоцитів. Тому емпіричне лікування не рекомендовано. За рекомендаціями кількох професійних товариств, терапію слід ґрунтувати лише на результатах бактеріальної культури.

Переваги застосування культурального дослідження:

- хоча стрептокова культура не є ідеальним тестом, цей метод залишається «золотим стандартом», за яким вимірюється ефективність інших діагностичних методів.
- культуральне дослідження дешевше, ніж проведення швидкого тесту.

Недоліки чи обмеження культурального дослідження:

- час інкубації затримує початок лікування, що викликає незадоволення пацієнтів;
- неможливо відрізнити хворобу й носійство;
- чутливість методу залежить від методики і професійної компетенції персоналу.

Переваги короткострокового лікування в очікуванні результату культурального дослідження:

- дає змогу зменшити гостроту проявів захворювання і втрату працездатності пацієнта (чи батьків, якщо хворий — дитина) завдяки ранньому початку лікування;
- у разі негативного результату культурального дослідження прийом невикористаних антибіотиків відмінюють.

Недоліки короткострокового лікування в очікуванні результату культурального дослідження:

- можуть бути призначені неефективні препарати;
- може призвести до додаткових витрат на подальші призначення;
- потрібні додаткові консультації для повідомлення про результати дослідження;
- можуть бути використані непотрібні антибіотики, що підвищує ризик ятрогенної шкоди.

Переваги емпіричного лікування при класичних проявах БГСА-інфекції:

- зменшується час до призначення терапії;
- не виконуються діагностичні тести, в яких немає потреби;
- високий ступінь задоволеності пацієнта, впевненого у правильності діагностики до отримання результатів дослідження.

Недоліки емпіричного лікування при класичних проявах БГСА-інфекції:

- сприяє надлишковому лікуванню, оскільки клініко-діагностична точність найкращих оціночних систем становить тільки 50-75%;
- через надлишкове лікування підвищуються інші ризики, наприклад, непереносимості препаратів або серйозної алергії, зокрема анафілаксії;
- сприяє помилковому переконанню щодо наявності стрептокового фарингіту.

26. Яким є результат культурального дослідження?

Незалежно від того, яким буде результат тесту, пацієнти та їхні родини хочуть знати результати якомога швидше, щоб вони могли належним чином планувати свої потреби:

- за негативного результату пацієнти потребують відповідної інформації і плану дій, якщо одужання не настає в належні терміни або якщо симптоми захворювання посилюються;
- за позитивного результату пацієнти прагнуть розпочати лікування якнайшвидше, насамперед для досягнення нормального самопочуття і зменшення поширення інфекції. Профілактика ГРЛ є задовільною, якщо її розпочато протягом періоду до 9 днів після початку хвороби. Однак пацієнти і батьки можуть сприймати будь-які затримки початку лікування як погане обслуговування.

27. Навчання щодо симптомів не БГСА-фарингіту

Якщо результати швидкого тесту й/або стрептокової культури негативні, пацієнту слід надати інформацію щодо болю в горлі нестрептокової природи. Необхідно звернути увагу на тривалість симптомів,

неефективність лікування антибіотиками і домашні засоби, які полегшують симптоми. Важливо проінструктувати пацієнта щодо необхідності звернення до лікаря у разі погіршення симптомів або їхньої тривалості понад 5-7 днів. Користь від застосування еритроміцину при нестрептококовому фарингіті невелика, на межі статистичної значущості. Через незначний ефект і ризик розвитку резистентності використання еритроміцину для лікування нестрептококового фарингіту не рекомендовано.

Слід забезпечити пацієнта навчальними матеріалами щодо болю в горлі нестрептококової природи і домашніх засобів лікування.

Детальну інформацію про домашні засоби лікування див. під приміткою 24.

28. Є поліпшення симптомів?

Поліпшення симптомів не БГСА-фарингіту зазвичай очікується протягом декількох днів. Пацієнту необхідно пояснити, що слід звернутися до лікаря, якщо симптоми утримуються.

29. Продовження лікування вдома

Слід продовжувати вжиття заходів для полегшення симптомів під час лікування вдома в міру необхідності (див. примітку 24 для додаткової інформації).

30. Розгляд доцільності повторної оцінки стану пацієнта й/або тестування на мононуклеоз

Див. примітку 23 для детальної інформації.

Реферативний огляд підготовано за матеріалами: Snellman L., Adams W., Anderson G. et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Respiratory Illness in Children and Adults (www.icsi.org)

Далі буде

АНОНС

Научно-практическая конференция «Дни гастроэнтерологии в Киеве»

Ноябрь 2014 года, г. Киев

Уважаемы коллеги!

Тематикой конференции избрано продолжение начатой в 2013 году темы персонифицированной и геномной медицины «Геномная и персонифицированная медицина в клинической практике – взгляд в будущее».

Мы приглашаем к сотрудничеству по подготовке, участию и проведению конференции «Дни гастроэнтерологии в Киеве – 2014» всех желающих и информируем о том, что материалы конференции будут опубликованы в ведущем специализированном издании по терапевтическим дисциплинам «Лікарська справа» / «Врачебное дело». Журнал входит в перечень специализированных научных изданий Украины, в которых могут публиковаться результаты диссертационных работ на соискание научных званий кандидатов и докторов наук, а также является единственным изданием терапевтического направления, имеющего индекс цитирования SCOPUS.

По всем вопросам участия обращайтесь в оргкомитет конференции: ukr_tov_ther@mail.ru

Внимание!
Подписка на 2014 год

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

Подписной индекс – 96488.

Журнал издается 4 раза в год. Стоимость редакционной подписки на 6 мес. – 60 грн, на год – 120 грн.

Реквизиты

ООО «Инфомедиа ЛТД», ул. Фрунзе, 14-18, г. Киев, 04080; МФО 320649; т/с 26007052613593;

банк: филиал «Расчетный центр» ПАО КБ «Приватбанк», г. Киев;

код ЄГРПОУ 38391807.

Отдел подписки

ул. Светлицкого, 35а, г. Киев, 04123; тел./факс: (044) 585-61-21;

e-mail: Parubec@id-zu.com

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

Уважаемые читатели!

Нас интересует Ваше мнение относительно информационного наполнения журнала «Рациональная фармакотерапия». Мы будем благодарны, если Вы ответите на заданные вопросы. Это поможет сделать наш журнал более интересным и полезным!

Ф.И.О.

Специальность

Должность, ученая степень

Место работы (название медицинского учреждения и отделения)

Оцените по 5-балльной шкале наполнение журнала и аргументируйте свою оценку

☐ Необходимость в каждодневной практике

☐ Информативность

☐ Форма подачи

☐ Дизайн

Ваш комментарий (по возможности укажите преимущества и недостатки журнала)

Назовите три наилучшие статьи из этого номера, оцените их по 5-балльной шкале

1.

2.

3.

Какие темы Вы хотели бы увидеть в следующих номерах?

.....

.....

Какому формату подачи материала Вы отдаете предпочтение?

☐ Рекомендации специализированных обществ ☐ Обзор

☐ Оценка эксперта ☐ Мастер-класс

☐ Результаты клинических исследований ☐ Другой (укажите, какой именно)

*Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компании (лиц, связанных с ней, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на внесение моих персональных данных в базу компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Анкету или ее копию отправьте, пожалуйста, по адресу редакции

2 (31) 2014