Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

www.health-ua.com

№ 15-16 (412-413) серпень 2017 р.

33 000 примірників*

Професор
Jacques Blacher

Современные подходы к контролю кардиоваскулярного риска у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа

Читайте на сторінці ***30***

Доктор медичних наук, професор
Лілія Бабінець

Роздуми про реформу первинної медичної допомоги: задуми, перші кроки та ризики

Читайте на сторінці ***65***

Кандидат медицинских наук
Татьяна Соломенцева

Синдром раздраженного кишечника. Что нового в диагностике предлагает Римский консенсус IV пересмотра?

Читайте на сторінці ***56***

МІЛДРОНАТ®

Мельдоній

Стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи*

Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу*

Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження, період одужання*

Для серця, мозку та судин!

Інформація про лікарський засіб Мілдронат®.
Склад Мілдронат®: *діюча речовина:* meldonium.
Склад Мілдронат®GX: *діюча речовина:* мельдонію фосфат.
Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22. **Показання.** У комплексній терапії у наступних випадках:
захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA **I-III** функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої допоміжної речовини препарату; підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах); тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом.
Виробник. «АС «Гріндекс», Латвія. **Заявник.** АТ «Гріндекс», Латвія. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій. Виробник ХБМ Фарма с.р.о. (всі стадії виробничого процесу, крім випуску серії), Словаччина АТ «Гріндекс» (виробник, який відповідає за випуск серії, включаючи контроль серії/ випробування). Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Мілдронат® та Мілдронат®GX.

* Інструкції для медичного застосування Мілдронат® та Мілдронат® GX.
Р. П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій – UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р. П. Мілдронат® Капсули тверді по 250 мг №40 – UA/3419/02/01 від 04.08.2015 до 04.08.2020. Р. П. Мілдронат® Капсули тверді по 500 мг №60 – UA/3419/02/02 від 15.07.2015 до 15.07.2020.
Р. П. Мілдронат®GX таблетки по 500 мг №60 – UA/10815/01/01 від 25.06.2015 до 25.06.2020. Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозіумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Мілдронат® та Мілдронат®GX і проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 06.2017.

Grindex
Здоров'я. Традиції. Якість

Представництво «АС «Гріндекс»:
Україна, 03040, м. Київ,
вул. Красилівська, 11, офіс 3.
Телефон: +38 (044) 498-42-34,
Факс: +38 (044) 498-42-30,
E-mail: grindeks@ukr.net

* Наклад із 15.08.2014 і 8 700 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012).

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН…–
ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ[1]

- **Зменшує продукцію глюкози печінкою[2]**
- **Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику[2]**
- **Покращує утилізацію глюкози тканинами[2]**
- **Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів[2]**
- **Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози[2]**

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.
Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:
1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.
Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).
Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію.
Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.
Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.
Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.
Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;
- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.
Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.
Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома. Ниркова недостатність помірного (стадія IIIb) та тяжкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв або ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м2). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок.
Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.
Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.
Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Виробник.Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
За детальною інформацією звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Standards of Medical Care in Diabetes—2017, Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017, S1-S135.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Сіофор.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

UA_Siof_03_2017_V1_Print. Дата затвердження до друку: 20.02.2017.

Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Х. Ву, Швеція; **Е. Естев**, Іспанія; **М. Серіно**, Франція; **Ф. Бекхед**, Данія та ін.

У раніше не лікованих пацієнтів з діабетом 2 типу метформін змінює кишковий мікробіом, що сприяє терапевтичним ефектам препарату

Завдяки безпеці, низькій вартості, сприятливим ефектам на рівень глюкози крові і кардіоваскулярної смертності метформін є препаратом, що найбільш часто застосовується у фармакотерапії пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Проте усі механізми його дії залишаються не вивченими.

Вважається, що метформін чинить антигіперглікемічні ефекти, пригнічуючи утворення глюкози в печінці за рахунок активації AMPK-залежних і AMPK-незалежних шляхів (AMPK – АМФ-активована протеїнкіназа); проте все більше доказів свідчить, що препарат може діяти в гастроінтестинальному тракті. Наприклад, при пероральному призначенні його глюкозознижуючий ефект більш виражений порівняно з таким при внутрішньовенному використанні. У дослідженнях, в яких порівнювались лікарські форми метформіну зі зниженою і нормальною плазмовою експозицією, було встановлено, що основним місцем дії препарату є нижні відділи кишечнику. Нещодавні дослідження у гризунів і людини також показали, що протидіабетичний ефект метформіну може опосередковуватись змінами мікробіому кишечнику. Втім на сьогодні невідомо, яким чином метформін впливає на кишкову мікрофлору в раніше не лікованих пацієнтів з ЦД 2 типу і як він взаємодіє з кишковими бактеріями.

Метою цього рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження за участю пацієнтів з уперше діагностованим ЦД 2 типу, що дотримувались обмеженої за калоріями дієти, було вивчити вплив метформіну на склад і функції кишкової мікрофлори за допомогою метагеноміки і таргетованої метаболоміки. Крім того, для оцінки впливу зміненого під дією метформіну кишкового мікробіому на метаболізм глюкози макроорганізму людські фекальні зразки було пересаджено безмікробним мишам, а для вивчення безпосередньої взаємодії між метформіном і мікробіомом використали симулятор кишечнику in vitro.

Результати

Метформін змінює склад кишкового мікробіому

Щоб дослідити, як метформін впливає на склад кишкового мікробіому, раніше не лікованих пацієнтів з нещодавно діагностованим ЦД 2 типу рандомізували для прийому плацебо (n=18) або метформіну 1700 мг/добу (n=22) протягом 4 міс. Пацієнтам обох груп рекомендували впродовж цього періоду дотримуватись обмеженої за калоріями дієти. Через 4 міс споживання калорій зменшилось у середньому на 342 ккал/добу без значних змін між групами (p=0,90). Частину пацієнтів (n=13), які спочатку отримували плацебо, через 6 міс від початку дослідження перевели на прийом метформіну 850 або 1700 мг/добу; для валідації результатів, отриманих у рандомізованій фазі дослідження, дані цих пацієнтів аналізували після подальших 6 міс лікування.

Як і очікувалось, зважаючи на знижене споживання калорій, індекс маси тіла (ІМТ) значно зменшився в обох групах після 4 міс спостереження. Проте значне зниження концентрації глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) і глюкози плазми натще відзначалось лише в пацієнтів, рандомізованих на прийом метформіну. Подальшого зниження ІМТ через 6 міс після переходу на метформін не відбувалось, але рівні HbA1c і глюкози плазми натще значно знизились під впливом метформіну в цій підгрупі.

Для вивчення ефектів метформіну на кишковий мікробіом було проведено секвенування всього геному за методом дробовика для 131 фекального зразка. У середньому було отримано 38 млн спарених кінцевих фрагментів для кожного зразка (від 15 до 116 млн). Таксономію і генні профілі визначали шляхом мапування високоякісних зчитувань послідовностей, що не повторюються, і за допомогою генних каталогів MEDUSA відповідно.

Протягом 4-місячного періоду в групі плацебо змінився лише один бактеріальний штам, незважаючи на зниження ІМТ (рис. 1). Натомість після 2 і 4 міс лікування метформіном відбулись значні зміни відносної поширеності 81 і 86 бактеріальних штамів відповідно, більшість з яких належали до γ-протеобактерій (наприклад, *Escherichia coli*) і *Firmicutes* (рис. 1). У цілому в групі метформіну спостерігали підвищення *Escherichia* і зниження *Instestinibacter*. Схожі зміни відбувались і через 6 міс у пацієнтів, яких перевели на метформін; у цій підгрупі також відзначали метформініндуковане підвищення *Bifidobacterium*.

У попередніх експериментальних і клінічних дослідженнях був продемонстрований взаємозв'язок між метформіном і поширеністю *Akkermansia muciniphila* та між *A. municiphila* і покращенням метаболічних параметрів. Таргетований аналіз метагеномних даних показав підвищення поширеності *A. muciniphila* в пацієнтів, які протягом 4 міс отримували метформін. Утім цей показник не корелював зі змінами HbA1c.

Щоб встановити, як різні кишкові бактерії взаємодіють одна з одною, був проведений мережевий аналіз сумісної поширеності. Виявилось, що вже після 2 міс терапії метформіном підвищувалась кількість позитивних поєднань між родами бактерій, зокрема в межах типів *Proteobacteria* і *Firmicutes*. Також було ідентифіковано декілька зв'язків між різними типами бактерій, наприклад між *Shewanella* (*Proteobacteria*) і *Blautia* (*Firmicutes*) – родом бактерій, які продукують коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК).

Для визначення впливу метформіну на ріст кишкових бактерій було проведено мапування всього геному за методом дробовика (зчитували геноми найбільш поширених кишкових мікроорганізмів людини), що дозволило порівняти співвідношення між кількістю копій ДНК біля джерела реплікації і біля точки закінчення реплікації (співвідношення «від піку до корита» – PTR) бактеріальних геномів. Після поправки на FDR (очікувана частка хибних результатів) було встановлено, що в групі метформіну показник PTR значно підвищився лише для одного виду – *Bifidobacterium adolescentis*; те саме спостерігалось і через 6 міс у підгрупі пацієнтів, яких перевели на метформін. Крім того, відзначалась негативна кореляція між PRT *B. adolescentis* і HbA1c (p<0,01). Аналіз in vitro підтвердив, що метформін безпосередньо сприяє росту *B. adolescentis* у чистих культурах. Також було встановлено, що в чистих культурах метформін стимулює ріст *A. muciniphila*, але не *E. coli*.

Кишковий мікробіом, змінений метформіном, покращує толерантність до глюкози

Щоб визначити, чи може змінений під дією метформіну кишковий мікробіом сприяти гіпоглікемічному ефекту препарату, фекальні зразки від трьох пацієнтів групи метформіну (до і після 4 міс лікування; мікробіоти M0 і M4) пересадили безмікробним мишам. В усіх трьох пацієнтів спостерігалась подібна відповідь на метформін стосовно зниження HbA1c через 2 і 4 міс терапії. Мишей годували їжею з високим вмістом жирів за 1 тиж до колонізації і потім ще 18 днів.

Миші, які отримали мікробіоту M0 або M4, не відрізнялись за масою тіла, вмістом жиру в тілі і рівнем інсуліну натще. Проте в реципієнтів M4 відбувалось покращення толерантності до глюкози порівняно з реципієнтами M0 (рис. 2).

Метформін викликає функціональні зсуви кишкового мікробіому

З метою подальшого вивчення функціональних змін кишкового мікробіому після лікування метформіном гени анотували в Кіотську енциклопедію генів і геномів (KEGG). У групі плацебо впродовж 4 міс значно (FDR<0,05) змінились лише два ортологи KEGG (KO). Натомість після 2 і 4 тиж лікування метформіном підвищились 626 і 472 KO та знизились 140 і 69 KO відповідно (FDR<0,05), при цьому більшість зсувів узгоджувались між двома періодами забору зразків. Аналіз головних координат відносної поширеності всіх значно змінених KO показав подібне функціонування генів у групі плацебо впродовж всього часу спостереження і в групі метформіну до початку лікування, проте після 2 і 4 тиж прийому метформіну відбувались значні зсуви. За допомогою аналізу зі збагаченням сигнальних і метаболічних шляхів було встановлено, що лікування метформіном пов'язане переважно зі збагаченням генів, які забезпечують відповіді бактерій на навколишнє середовище

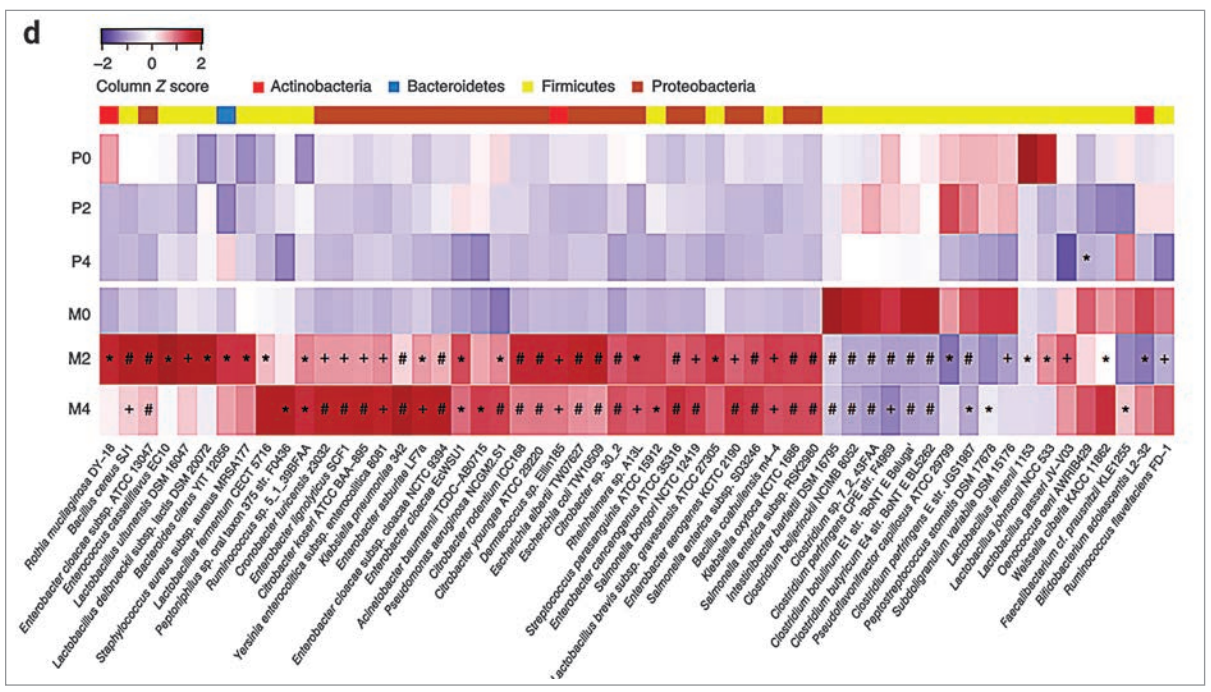


Рис. 1. Теплова карта, що демонструє зміни поширеності бактеріальних штамів після лікування плацебо або метформіном (наведені лише штами з >50 зчитувань). * FDR<0,05; + FDR<0,01; # FDR<0,001

Продовження на стор. 8.

EMA PLUG

Перший в Україні* рекомбінантний тромбопоетин людини

ЕМАПЛАГ - основний фізіологічний регулятор процесів розвитку мегакаріоцитів і тромбоцитів

ЕМАПЛАГ специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакариоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів

ЕМАПЛАГ містить в 1 мл 15000 ОД рекомбінантного тромбопоетину людини

ЕМАПЛАГ застосовується п/ш ін'єкція 1 раз на добу курсом до 14 днів

Дізнайтесь більше на сайті www.uf.ua

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕМАПЛАГ®
Склад: 1 мл розчину містить рекомбінантного тромбопоетину людини 15000 ОД; допоміжні речовини: людський сироватковий альбумін, натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Фарм. властивості. Тромбопоетин – це глікопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню й вивільненню тромбоцитів і відновленню тромбоцитів периферичної крові, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Тяжка форма ангіопатії серця та мозку. Аглютинація крові або нещодавно перенесений тромбоз. Застосування пацієнтам із тяжкими формами інфекційних захворювань допускається лише після встановлення контролю за інфекцією. Упаковка. По 1 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України UA/15181/01/01 до 21.06.2021 р. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

* станом на 01.12.2016 за даними сайту "Державний реєстр лікарських засобів України", http://www.drlz.com.ua/

ЮРІЯ·ФАРМ

Тромбоцити та тромбопоетин: історія досліджень

Тромбоцити, які раніше називалися «клітинним пилом», є дрібними без'ядерними елементами дископодібної форми діаметром 1-3 мкм. Відомо, що тромбоцити незамінні в процесах гемостазу, загоювання ран, ангіогенезу, запалення та вродженого імунітету. Біологія тромбоцитів пройшла складну та цікаву історію від теоретичних здогадок до надсучасних досліджень.

Історія досліджень тромбоцитів

Хоча тромбоцити були описані ще Bizzozero в 1880-х рр. (Bizzozero, 1882; Brewer, 2006), походження цих клітин від мегакаріоцитів (МКЦ) кісткового мозку довели тільки в 1906 р. (Wright, 1906). Це відкриття базувалося на мікроскопії препаратів крові та кісткового мозку, при якій тромбоцити та МКЦ однаково зафарбовувались, а також на дослідженні мікрозрізів, які показали брунькування тромбоцитів від МКЦ. Надалі Wright також продемонстрував, що зниження кількості тромбоцитів асоціюється з кровотечами, а також винайшов напівкількісний підрахунок тромбоцитів за допомогою мікроскопа.

W. Duke (1910) описав осіб, яких лікували від тромбоцитопенії за допомогою переливання цільної крові через артеріовенозні канюлі. Трансфузія цільної крові здорового донора тимчасово підвищувала кількість тромбоцитів та знижувала кровоточивість.

Хоча George Minot найбільш відомий відкриттям вітаміну B_{12}, за що він отримав Нобелівську премію в 1934 р., його більш ранні роботи стосувалися ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП), яку він називав геморагічною пурпурою. Minot (1916) вважав, що низька кількість тромбоцитів є наслідком підвищення швидкості їх руйнування в порівнянні зі швидкістю утворення або аплазії тромбоцитутворюючих елементів, найбільш імовірно – внаслідок дії токсичного фактора.

З 1910 до 1960 року висловлювалися різні теорії регуляції кількості тромбоцитів, які можна узагальнити у вигляді п'яти фізіологічних принципів.

1. Кількість тромбоцитів у здорових осіб відносно стабільна, що було продемонстровано ще ранніми технологіями підрахунку тромбоцитів (Brecher, Cronkite, 1950; Brecher et al, 1953).

2. У здорових осіб кількість тромбоцитів значно відрізняється (140-450×10^9/л). Для порівняння, кількість еритроцитів у нормі має досить низьку варіабельність (4,32-5,72×10^{12}/л у чоловіків) (Sloan, 1951).

3. Розмір тромбоцитів зворотно пов'язаний з їх кількістю. Von Behrens (1972) вивчав цей зв'язок у великій когорті здорових добровольців і встановив, що медіана кількості тромбоцитів у англо-саксонській популяції становила 220×10^9/л, медіана середнього об'єму клітини – 10 фл, а в середземноморській популяції – 89×10^9/л та 17 фл відповідно. Подальші дослідження показали, що цей зворотний зв'язок є нелінійним (Bessman et al, 1981).

4. Організм підтримує сталу масу тромбоцитів, а не їх кількість. У дослідах на мишах Pennington оцінив загальну масу тромбоцитів після спленектомії (тобто з високою кількістю тромбоцитів) та в разі спленомегалії (тромбоцитопенії відповідно) порівняно з відповідним показником у здорових гризунів (Penington, Olsen, 1970). Було виявлено, що загальна маса тромбоцитів у цих тварин є приблизно однаковою, відрізняється тільки пропорція між селезінковим та тромбоцитопенічним пулами. Надалі Aster підтвердив зазначену концепцію стосовно людей (Aster, 1967).

5. Розмір та кількість ядер МКЦ зворотно пов'язані з кількістю тромбоцитів. В експериментах на тваринах було показано, що при штучному підвищенні кількості тромбоцитів за допомогою трансфузії розмір та кількість ядер у МКЦ зменшувалися (Harker, 1970; Penington, Olsen, 1970; Jackson et al., 1984). Подальші дослідження підтвердили, що між цими показниками існує зворотна логарифмічна залежність (Kuter, Rosenberg, 1990; Kuter, 1996).

Формування тромбоцитів

Тромбоцити утворюються з цитоплазми МКЦ, які є найбільшими (50-100 мкм) та одними з найбільш рідкісних клітин кісткового мозку (0,01% усіх ядерних клітин) (Nakeff, Maat, 1974). У процесі формування та вивільнення тромбоцитів МКЦ стають поліплоїдними шляхом ендомітозу (реплікації ДНК без поділу клітини), надалі підлягають дозріванню, у процесі якого увесь об'єм цитоплазми розподіляється на численні довгі відростки (протромбоцити), а ядро виштовхується. Кожен МКЦ одночасно здатен утворити 10-20 протромбоцитів. Кожен з них виникає як тупе вип'ячування, а з часом видовжується, витоншується та кількаразово розгалужується. Зрештою на кінцях протромбоцитів формуються тромбоцити, які отримують свій вміст (гранули та органели) шляхом транспорту з основної клітини (Italiano et al., 1999; Richardson et al., 2005).

Загалом утворення тромбоцитів можна розділити на дві фази. Перша фаза, що триває кілька днів, полягає в дозріванні та розвитку МКЦ і потребує наявності МКЦ-специфічних факторів росту. Під час цієї фази відбувається потужна проліферація ядра та збільшення цитоплазми МКЦ з утворенням достатньої кількості білків цитоскелету, тромбоцитспецифічних гранул та мембран для «збірки» тромбоцита. Друга фаза є відносно швидкою і триває кілька годин. Упродовж другої фази відбувається ремоделювання цитоплазми МКЦ спершу на протромбоцити, а далі – на претромбоцити, які підлягають подальшому розщепленню з утворенням дископодібних тромбоцитів. Повний процес поліплоїдизації МКЦ, дозрівання та вивільнення тромбоцитів у людини триває близько 5 діб (Ebbe, Stohlman, 1965; Odell, Jackson, 1968; Odell et al., 1970). Після виходу в кровоток людський тромбоцит живе 7-10 діб (Aster, 1967; Harker, Finch, 1969; Jackson, Edwards, 1977).

Ендомітоз МКЦ

Ендомітоз – це процес, за допомогою якого МКЦ стають поліплоїдними, пройшовши кілька циклів реплікації ДНК без поділу клітини (Gurney et al., 1994). У процесі численних ендомітозів МКЦ накопичують 4-, 8-, 16-, 32-, 64- та навіть 128-кратний вміст ДНК в одному багаточасточковому ядрі (Zimmet, Ravid, 2000). Основою ендомітозу є дефект пізнього цитокінезу, який призводить до неповного утворення борозни поділу – скоротливого кільця, що складається з міозину і F-актину та забезпечує достатню механічну силу для розділення клітини (Geddis et al., 2007; Lordier et al., 2008). Однією з цілей ендомітозу є синтез великої кількості білків та ліпідів, необхідних для формування інвагінованої мембранної системи – комплексу цистерн і тубул, розташованих у цитоплазмі МКЦ, який є джерелом мембран для подальшої формації протромбоцитів (Yamada, 1957; Radley, Haller, 1982; Schulze et al., 2006).

Кінцевий розвиток МКЦ та утворення протромбоцитів

Зрілі МКЦ простягають довгі розгалужені відростки (протромбоцити) в синусоїдальні кровоносні судини кісткового мозку. Протромбоцити, які функціонують як конвеєрні лінії продукції тромбоцитів, – ланцюжки опуклостей, поєднані тонкими цитоплазматичними містками (Italiano et al., 1999).

Основним білком цитоскелету МКЦ є 1-тубулін; його реорганізація необхідна для утворення протромбоцитів (Lecine et al., 2000; Patel et al., 2005). У мишей з відсутнім 1-тубуліном виробляється на 60% менше тромбоцитів, а утворені клітини мають структурні та функціональні дефекти (Schwer et al., 2001). Мутації 1-тубуліну в людей призводять до автономної домінантної макротромбоцитопенії (Kunishima et al., 2009). У свою чергу, місця розгалужень та згинів протромбоцитарних відростків формує F-актин (Italiano et al., 1999; Patel et al., 2005), мутації якого також супроводжуються тромбоцитопеніями (Kelley et al., 2000; Seri et al., 2000).

Тіло МКЦ та бруньки-тромбоцити сполучають містки цитоскелету. Мікротубули цих містків не тільки відіграють важливу роль у видовженні протромбоцитів, а й транспортують гранули і органели до майбутніх тромбоцитів (Blair, Flaumenhaft, 2009). Цей процес нагадує транспорт у нейронах, аксони яких досягають кількох міліметрів та переносять органели на довгі відстані. Рух відбувається двома шляхами: по-перше, органели та гранули переміщуються вздовж мікротубул; по-друге, самі мікротубули ковзають відносно інших елементів, пересуваючи свій вміст по протромбоцитах (Richardson et al., 2005).

Роль мікрооточення у формуванні тромбоцитів

МКЦ, культивовані in vitro, також здатні формувати протромбоцити. Однак ефективність продукції цих клітин у культурі є нижчою порівняно з показниками in vivo. З цього можна зробити висновок, що середовище кісткового мозку відіграє важливу роль у стимуляції утворення протромбоцитів та вивільненні тромбоцитів.

Існує дві т. зв. ніші формування тромбоцитів: остеобластична та васкулярна. Вважається, що динамічна взаємодія МКЦ з різними білками екстрацелюлярного матриксу в кістковому мозку забезпечує їх дозрівання в певних специфічних ділянках. Важливо, що до початку процесу утворення протромбоцитів МКЦ розвивається з гематопоетичної стовбурової клітини в остеобластичній ніші, а далі мігрує до васкулярної. Основним компонентом остеобластичної ніші є колаген I типу, зв'язування якого з МКЦ гальмує формування протромбоцитів (Reddi et al., 1977; Sabri et al., 2004, 2006; Zou et al., 2009). Це свідчить про те, що в нормальних фізіологічних умовах перебування МКЦ в остеобластичній ніші пригнічує тромбоцитутворення (Arai, Suda, 2007; Pallotta et al., 2009). У дослідженнях in vitro було продемонстровано, що середовище на основі остеобластів дозволяє гематопоетичній стовбуровій клітині розвиватися по мегакаріоцитарній лінії, не завершуючи дозрівання і не випускаючи протромбоцитарних відростків (Pallotta et al., 2009).

Подальший розвиток відбувається у васкулярній ніші, яка представлена такими білками позаклітинного матриксу, як колаген IV типу, фібронектин, фібриноген та фактор фон Віллебранда. Ці білки в поєднанні з відповідними хемокінами дозволяють МКЦ формувати протромбоцити (Avecilla et al., 2004). Таким чином, остеобластична ніша забезпечує середовище дозрівання та розвитку МКЦ, а умови васкулярної ніші спрямовані на посилення формування протромбоцитів.

Архітектура та морфологія протромбоцитів дозволяє їм доставляти тромбоцити в кровоток. Враховуючи їх унікальне розташування, МКЦ підлягають дії трансендотеліального градієнта компонентів крові. Дослідження Zhang та співавт. (2012), присвячене цьому феномену, показало, що при контакті з кров'ю протромбоцити підлягають впливу високої концентрації сфінгозин-1-фосфату (С1Ф), який запускає процес викиду тромбоцитів у циркуляцію. Це відкриття було підтверджено тим, що в мишей з відсутніми рецепторами до С1Ф виникає важка тромбоцитопенія внаслідок позасудинного утворення протромбоцитів та порушення вивільнення їх у просвіт судини. Існує теорія, що, оскільки протромбоцити простягаються в судинне русло, вони здатні «моніторувати» рівні циркулюючих білків, у т. ч. тромбопоетину (ТП), а також безпосередньо кількість тромбоцитів.

Продовження на стор. 6.

Тромбоцити та тромбопоетин: історія досліджень

Продовження. Початок на стор. 5.

Імовірно, це забезпечує МКЦ інформацією про необхідну кількість та вміст тромбоцитів.

Як протромбоцити проникають у судинне русло? Нещодавнє дослідження показало, що подосоми – циліндричні, багаті на актин структури, що знаходяться на зовнішній поверхні плазматичної мембрани, – активно руйнують екстрацелюлярний матрикс та дають можливість протромбоцитам проривати базальну мембрану (Schachtner et al., 2013). Крім того, мультифотонна прижиттєва мікроскопія продемонструвала, що кровоток допомагає відділяти протромбоцитарні фрагменти від тіла МКЦ. Моделі in vitro підтвердили, що в рухомих культурах МКЦ віддають більше протромбоцитів, ніж у статичних (Junt et al., 2007).

Остаточне утворення тромбоцитів

Наявність у крові структур, подібних до протромбоцитів, була задокументована досить давно, тому, мабуть, що тромбоцити утворюються вже в судинному руслі. Schwertz та співавт. (2010) виявили, що тромбоцити здатні давати потомство: вони утворюють 8-подібні структури з двох опуклостей з окремими власними органелами та цитоскелетом, які надалі розділяються на дві клітини.

Розмір тромбоцитів корелює з їх реактивністю: більші тромбоцити мають більший протромботичний потенціал. Збільшений розмір тромбоцитів асоціюється з посиленою їх агрегацією, підвищеною експресією молекул адгезії та збільшеним ризиком розвитку кардіоваскулярних патологій і хвороб периферійних артерій (Bath, Butterworth, 1996; Kamath et al., 2001; Berger et al., 2010; Chu et al., 2010; Slavka et al., 2011).

Тромбопоетин

Процес розвитку МКЦ регулюється ТП. Відкриття ТП та його МКЦ-специфічного рецептора c-Mpl революціонізувало галузь біології тромбоцитів та гематології в цілому. ТП виконує роль головного регулятора росту та розвитку МКЦ з клітин-попередників (de Sauvage et al., 1994; Kaushansky et al., 1994; Kuter et al., 1994; Lok et al., 1994; Wendling et al., 1994).

Надалі це відкриття сприяло розробці клітинних культур in vitro, які дозволяють відтворювати диференціацію та дозрівання МКЦ, утворення відростків-протромбоцитів і продукцію тромбоцитів. Ці культури розширили можливості вивчення механізмів, що регулюють процеси тромбоцитогенезу (Choi et al., 1995; Cramer et al., 1997; Lecine et al., 1998). Цікаво, однак, що в мишей з відсутніми рецепторами c-Mpl або ТП успішно виробляються тромбоцити, що свідчить про роль інших регуляторів у цьому процесі (Choi et al., 1995; Ito et al., 1996).

Концепція тромбопоетину

У 1958 р. професор Endre Kelemen (1921-2000) висловив думку, що існує гематопоетичний фактор росту, який керує продукцією тромбоцитів так само, як еритропоетин (ЕП) регулює синтез еритроцитів. Цей фактор мав стати ланкою між циркулюючими тромбоцитами та МКЦ кісткового мозку. На жаль, гіпотеза мала суттєву помилку: ТП вважався не фактором, що виробляється при тромбоцитопенії, а речовиною, наявною в плазмі осіб з надлишком тромбоцитів. Тільки в 1959-1963 рр. більш масштабна експериментальна база дозволила модифікувати концепцію ТП та стверджувати, що ця речовина циркулює в плазмі осіб з тромбоцитопенією та стимулює продукцію тромбоцитів, прискорюючи одужання (Rak et al, 1959; Kelemen et al., 1963).

Виділення чистого ТП

Коли концепція ТП затвердилася в академічній науці, лабораторії під керівництвом різних науковців розпочали спроби виділення цього гематопоетичного фактора росту (Kelemen et al, 1958; McDonald, 1973; McDonald et al, 1974; McDonald, Nolan, 1979). Основним джерелом для виділення ТП були сеча та плазма крові тромбоцитопенічних тварин або середовище на основі ниркових клітин людських ембріонів. На противагу легкому виділенню ЕП, ТП вдалося виділити тільки через більше ніж 35 років спроб.

У 1958-1994 рр. було відкрито декілька інших гематопоетичних факторів росту: інтерлейкін-3, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, c-kit ліганд та інтерлейкін-11 (ІЛ-11). На різноманітних клітинних та тваринних моделях кожен з цих факторів викликав помірне посилення росту МКЦ чи збільшення кількості тромбоцитів. Проте у тварин, в яких ці фактори були інактивовані, тромбоцитопенії не виникало. ІЛ-11 підвищував кількість тромбоцитів у тварин та людей після хіміотерапії, тому зрештою здобув ліцензію Управління продовольства і медикаментів США (FDA) як препарат для лікування тромбоцитопенії внаслідок хіміотерапії (Tepler et al., 1996). Однак ІЛ-11 також не був справжнім ТП, оскільки у тварин з його дефіцитом кількість тромбоцитів була в межах норми (Robb et al., 1998).

У 1994 р. п'ять лабораторій (Amgen, Genentech, Zymogenetics, Kirin, Massachusetts Institute of Technology) майже одночасно повідомили про виділення чистого ТП. Дослідження відбувалися абсолютно незалежно і за різними технологіями. Деякі з цих наукових груп досягали мети більше 10 років. Спроби виділити чистий ТП ускладнювалися кількома основними факторами: пошуком адекватного джерела речовини (сеча тромбоцитопенічних тварин не виправдала сподівань, оскільки у зв'язку з розміром (приблизно 94 кД) ні молекула ТП, ні його активні продукти розпаду не фільтруються нирками на відміну від ЕП); низькою концентрацією ТП у нормі (у 1000 разів нижче, ніж показник для ЕП: 39 (7-99) пг/мл проти 32-216 нг/мл (Li et al., 2001; Makar et al., 2013; Cotes, Bangham, 1966); відсутністю затвердженого методу визначення ТП.

Найлегшим завданням для науковців виявився пошук джерел ТП у високих концентраціях. У тромбоцитопенічній плазмі крові тварин, що підлягали опроміненню, було виявлено підвищену кількість речовини, яка стимулювала ріст мегакаріоцитарних колонієутворюючих клітин (Solberg, 2013). У певних дозах бусульфан викликає тромбоцитопенію в мишей, щурів, кролів та овець, що зрештою дозволило збір сотень літрів тромбоцитопенічної овечої плазми, яка містила речовину, що підвищувала кількість, плоїдність та розмір МКЦ при додаванні до культур кісткового мозку (Kuter, Rosenberg, 1995; Kuter et al., 1997).

У кінцевому підсумку п'ять груп науковців видобули очищений ТП. Лабораторія Kirin виділяла цю речовину з тромбоцитопенічної плазми опромінених щурів, Genentech – опромінених овець, Massachusetts Institute of Technology – з плазми овець, які підлягали дії бусульфану, Amgen – з плазми собак з апластичною анемією, а науковці Zymogenetics застосовували стратегію функціонального клонування (Kato et al., 1995; Kuter et al., 1994; de Sauvage et al., 1994; Solberg, 2013; Bartley et al., 1994; Kaushansky et al., 1994; Lok, Foster, 1994; Lok et al., 1994).

У кінці XX – на початку XXI ст. було проведено чимало досліджень рекомбінантних ТП, призначення яких підвищувало кількість тромбоцитів, знижувало тривалість пов'язаної з хіміотерапією тромбоцитопенії та зменшувало потребу в переливаннях тромбоцитарної маси (Basser et al., 1996, 1997; Fanucchi et al., 1997; Vadhan-Raj et al., 2000).

Зв'язок біології тромбоцитів з практичною медициною

Тромбоцити необхідні для гемостазу, а отже, тромбоцитопенія ($<150\times10^9$/л) – значна клінічна проблема, що супроводжує широкий спектр патологічних станів (ІТП, мієлодиспластичні синдроми, апластичну анемію, ВІЛ-інфекцію, ускладнення вагітності, хіміотерапії та хірургічних втручань). За приблизною оцінкою, з метою запобігання важким кровотечам щороку призначається близько 1,5 млн переливань тромбоцитарної маси, вартість кожної з яких становить більше 600 доларів (Kaushansky, 2008). З огляду на сильний вплив ТП на продукцію тромбоцитів клінічні дослідження на тему рекомбінантного ТП у лікуванні тромбоцитопенії розпочалися вже у 1995 р. (Kuter, Begley, 2002). Однак у деяких хворих, які підлягали лікуванню рекомбінантним ТП, сформувалися антитіла до нього, що призвело до парадоксального зниження рівня тромбоцитів. Цей ефект спричинив створення ТП-міметиків (роміплостим, елтромбопаг), які високоефективно підвищують кількість тромбоцитів при ІТП (Li et al., 2001). Хоча ТП-міметики є дієвими при хронічних патологічних станах, підвищення кількості тромбоцитів під їх впливом відбувається через 5 днів, а досягнення максимального ефекту потребує 12 днів, що робить їх малопридатними для використання при гострих станах (Kuter, 2010). До того ж серйозним побічним ефектом існуючих нині ТП-міметиків є розвиток мієлофіброзу кісткового мозку (Kuter et al., 2009). Отже, очевидною є потреба у винайденні альтернативної терапії для швидкого збільшення кількості тромбоцитів при хірургічних втручаннях, сепсисі, травмах чи синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

Можливість штучно створювати тромбоцити з культивованих МКЦ може стати надзвичайно цінним клінічним інструментом. На сьогодні основним джерелом створення МКЦ є фібробласти шкіри (Takayama et al., 2010; Nishimura et al., 2013). Однак для того, щоб культури МКЦ in vitro були доцільними, вони повинні виробляти велику кількість тромбоцитів, оскільки одна ефективна трансфузія тромбоцитарної маси забезпечує $1\text{-}5\times10^{11}$ цих клітин (Cid, Lozano, 2010). Потреба в такій великій кількості пояснюється тим, що тромбоцити дуже швидко виробляються та використовуються організмом: щодня продукується близько 10^{11} тромбоцитів, які живуть тільки 7-10 діб (Harker, 1977). У зв'язку з цим процес тромбоцитопоезу в кістковому мозку є надзвичайно ефективним: кожен МКЦ вивільняє 10^4 тромбоцитів (Kaufman et al., 1965). На жаль, МКЦ, диференційований з ембріонної чи індукованої плюрипотентної клітини в лабораторній культурі, виробляє тільки 20-400 тромбоцитів (Takayama et al., 2008; Lu et al., 2011; Ono et al., 2012). Нині відбувся значний прогрес у створенні МКЦ з плюрипотентних клітин, проте прямого контролю над продукцією тромбоцитів досі немає.

Перспективи подальших досліджень

Незважаючи на суттєвий прогрес у розумінні механізмів тромбоцитопоезу та функціонування тромбоцитів, деякі питання залишаються відкритими. На сьогодні галузь біології тромбоцитів – це не тільки вивчення їх ролі як медіаторів гемостазу, а й дослідження участі цих клітин у запаленні, імунітеті та розвитку злоякісних пухлин. Крім того, ведуться пошуки гуморальних регуляторів синтезу протромбоцитів та вивільнення тромбоцитів. Нові знання в цій сфері дозволять покращити розуміння впливу різноманітних патологічних процесів на продукцію тромбоцитів, а також винайти інноваційні методи лікування тромбоцитопенії.

З часу публікації першої фундаментальної роботи, яка пов'язала продукцію тромбоцитів з МКЦ, пройшло дещо більше 100 років. Надалі ретельні фізіологічні та клінічні спостереження підтвердили, що синтез тромбоцитів МКЦ регулюється певним гематопоетичним фактором. Історія досліджень ТП ілюструє тривалий шлях від теоретичної розробки до ідентифікації молекули, що зараз є ефективним медичним препаратом.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Паліативна допомога в Україні: сьогодення та перспективи

Нам випала унікальна можливість жити в еру невпинного прогресу та розвитку. Проте навіть в умовах науково-технічної революції людина іноді не в змозі здолати випробовування, що випало на її долю. У першу чергу це стосується невиліковних захворювань. Пацієнти, які отримали звістку про несприятливий прогноз своєї недуги, потребують медичної допомоги. Щоправда, таке лікування націлене не на боротьбу із захворюванням, а на покращення самопочуття хворого в останні миті його життя. Ця концепція є основою паліативної допомоги. Щоб привернути увагу пацієнтів та їхніх родичів, лікарів і фармацевтів, представників влади та юристів до важливості якісного знеболення й надання коректної паліативної допомоги важкохворим, програмною ініціативою «Громадське здоров'я» Міжнародного фонду «Відродження» у партнерстві з громадськими та правозахисними організаціями реалізовано інформаційну кампанію «#ЗнімайРожевіОкуляри».

«Кожна людина має право на збереження своєї гідності до кінця» – основна ідея, яку організатори заходу хочуть донести до суспільства та управлінців сфери охорони здоров'я. На превеликий жаль, цим принципом дуже часто нехтують. Зневажливе ставлення медичного персоналу до потреби важкохворих у постійному й ефективному знеболенні перетворює останні дні їхнього життя на справжні тортури. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), за умови правильного застосування сильнодіючих аналгетиків пацієнт може повністю позбавитися від болю, однак в Україні лише 5-15% осіб із невиліковними захворюваннями отримують адекватне знеболення. Тож саме час зняти рожеві окуляри й усвідомити, що навіть у критичному стані кожна людина варта гідного ставлення, а забезпечення необхідними знеболювальними засобами є її невід'ємним правом. Це той фактор, на який можливо вплинути, але для цього потрібно визнати наявність проблеми опіки над важкохворими та розпочати реалізацію конкретних заходів для її вирішення.

Питання забезпечення якісною паліативною допомогою неповнолітнього контингенту невиліковно хворих стоїть особливо гостро. Згідно з Міжнародною класифікацією ВООЗ 574 нозології передбачають надання паліативної допомоги дітям. У структурі цих захворювань вагому частку становить онкологія (30%), вроджені вади розвитку та генетичні хвороби, перинатальна патологія, ВІЛ/СНІД та ін. За даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, у 2014 р. паліативної допомоги потребували 17,5 тис. дітей. Більшість з них її так і не отримали... Щоб подарувати маленьким хворим справжнє дитинство на той життєвий час, який їм відведено, необхідно розробити чітку стратегію створення єдиної системи дитячої паліативної допомоги, провести навчання медичних працівників, зокрема сімейних лікарів, забезпечити роботу стаціонарних і виїзних служб паліативної допомоги в педіатрії. Важливою складовою покращення якості життя маленького пацієнта є підтримка батьків, про що наголосила **онкопсихолог благодійного фонду «Таблеточки» Алла Антонова**.

– Після підтвердження невиліковного діагнозу необхідним кроком є прийняття цього факту. Першими це мають зробити лікарі, які повинні усвідомити, що в цій ситуації їхніх знань і вмінь недостатньо, щоб врятувати життя. Після цього слід провести відверту та коректну розмову з батьками і родичами пацієнта, допомогти їм справитися із ситуацією, прийняти невиліковний стан своєї дитини. У цей нелегкий період батьки повинні стати міцною опорою та підтримкою для хворого сина чи доньки, подарувати максимально світле та яскраве, хоча й коротке дитинство.

Паліативна допомога – досить широке поняття, що об'єднує багато аспектів допомоги важкохворому. Для того щоб цей напрям реалізовувався повною мірою, необхідно залучити не тільки медичний персонал, а й батьків, юристів, громадські організації, представників МОЗ України. Реконструкція системи паліативної допомоги в Україні потребує злагоджених зусиль усього суспільства. Це копітка робота, розпочати яку необхідно із затвердження плану розвитку паліативної сфери, навчання медичних працівників і забезпечення необхідною матеріально-технічною базою. Про суть, сьогодення та перспективи паліативної допомоги розповіла **радник міністра охорони здоров'я з паліативної допомоги Леся Брацюнь**.

– Близько 10 років тому мені випала нагода познайомитися з представниками польської громадської організації, яка займалася наданням паліативної допомоги. Лікар і медсестри, залучені до роботи, обслуговували важкохворих у їхніх домівках. У розпорядженні організації була велика кількість наркотичних препаратів, які вільно використовувалися з метою полегшення больового синдрому. В Україні тоді було зареєстровано незначну кількість наркотичних аналгетиків, які могли вводитися пацієнтам тільки медичним працівником. Звичайно, на сьогодні ситуація покращилася, проте є ще безліч прогалин і проблем, які потребують активних дій. Спільними зусиллями нам вдалося розширити доступ до наркотичних лікарських засобів і зареєструвати дитячу форму морфіну. Наразі МОЗ України розглядається доречність створення нової спеціалізації – лікаря паліативної допомоги. Важливо усвідомити, що паліативна допомога – це комплексний підхід до ведення пацієнта, який серед іншого передбачає милосердне та гідне ставлення, що розпочинається з повідомлення пацієнту та його родичам невтішного діагнозу. Уміння доступно та коректно спілкуватися з важкохворим та його сім'єю, володіння необхідними теоретичними та практичними навичками для покращення життя пацієнта і проведення адекватного знеболення є необхідними критеріями, які, на жаль, часто залишаються знехтуваними.

Назва інформаційної кампанії «#ЗнімайРожевіОкуляри» є своєрідним закликом усвідомити права кожного пацієнта на ефективне знеболення та якісну паліативну допомогу. Для цього треба реально оцінювати ситуацію важкохворого і зрозуміти, що за нестерпним болем і пронизливим криком пацієнта приховано трагедію родини. На цьому аспекті акцентував увагу **лікар, правозахисник, голова громадської організації «Інститут правових досліджень та стратегій» Андрій Роханський**.

– Сьогодні ми часто стикаємося з проблемою зневажливого ставленням медичних працівників до невиліковно хворих та їхньої потреби в адекватному знеболенні. За найменшої можливості лікарі уникають призначення наркотичного аналгетика. У таких умовах пацієнти приречені постійно відчувати біль. Міжнародні стандарти догляду за важкохворими передбачають застосування сильнодіючих наркотичних аналгетиків у тій кількості, за допомогою якої пацієнт повністю звільниться від больових кайданів. В Україні ж поширена практика призначення морфіну в критичних випадках. У розвинених державах знеболення пацієнта проводиться протягом тривалого часу: тижнів, місяців і навіть років. Безумовно, деякі українські лікарі постійно відвідують тренінги та семінари, де їх ознайомлюють з новими світовими стандартами надання медичної допомоги. Існують і медичні установи, де частково виконуються ці рекомендації. Але цього недостатньо, щоб охопити всіх людей в Україні, які потребують постійного знеболювання.

В економічно стабільних суспільствах протягом тривалого часу функціонує ефективна система паліативної допомоги невиліковно хворим і забезпечення їх усіма необхідними медикаментами. В Україні ця концепція поки не реалізована, хоча потреба її запровадження невпинно зростає. Міжнародним досвідом роботи з такими пацієнтами поділився **консультант ВООЗ, голова благодійного фонду «Епіона» Андрій Славуцький**.

– Згідно з визначенням ВООЗ паліативна допомога – це комплексний підхід до важкохворого пацієнта, що має на меті максимально зберегти якість його життя після встановлення загрозливого діагнозу. Цей напрям включає медико-санітарну допомогу, психологічну підтримку та соціальний захист. В Україні паліативна допомога надається тільки тим особам, яких віднесено до категорії невиліковно хворих, що обмежує лікарів у їхніх діях і тим самим суттєво звужує контингент пацієнтів. Між поняттями «таке, що становить загрозу для життя» та «невиліковне захворювання» є принципова різниця, адже перехідний період між цими станами може тривати кілька років. І саме в цей час має надаватися необхідна медична та психологічна допомога. Своєрідним каменем спотикання для трансформації системи паліативної допомоги в Україні є людський фактор. Навіть онкологам зі стажем важко залишитися з пацієнтом сам на сам і сповістити про невиліковний діагноз.

Система паліативної допомоги в Україні потребує радикальних змін. Це стосується як визначення терміна, так і фундаментальних принципів, на яких побудовано систему. На основних кроках на шляху розвитку паліативної допомоги зупинилася **радник міністра охорони здоров'я Олена Коломійчук**.

– Що стосується законодавчої площини, то наразі є чинним наказ МОЗ України від 21.01.2013 № 41 «Про організацію паліативної допомоги в Україні», до якого внесено понад 290 нозологій, що потребують надання відповідного медичного догляду. Також внесені зміни до наказу МОЗ України від 03.04.2017 № 360 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню», що значно розширює доступ лікарів до наркотичних аналгетиків. Проте на фоні вдосконалення правової бази з'явилася нова проблема – порушення лікарями правильної схеми роботи з пацієнтами, яким має надаватися паліативна допомога, та їхніми родичами. Відстороненість медичних працівників, відсутність розуміння необхідності полегшення страждань важкохворих створюють значні труднощі для впровадження в Україні паліативної допомоги європейського зразка.

Нині в Україні функціонує 7 хоспісів на 1600 ліжок, проте вони не покривають потреби в паліативній допомозі. Для важкохворих дітей проблема постає в іншому ракурсі. Дітки, яким необхідна паліативна допомога, здебільшого перебувають удома. Для цієї категорії невиліковних хворих необхідно створити виїзні бригади, які б забезпечували вчасне знеболення. Про актуальний стан паліативної допомоги в Україні говорила **представник департаменту Національного превентивного механізму Офісу Уповноваженого Верховної Ради з прав людини Ірина Сергієнко**.

– Після відкриття вільного доступу до медичних закладів, де надається паліативна допомога, моніторинговою групою проведено аналіз стану цих установ. Слід зазначити, що з 2014 р. кількість таких відділень чи окремих палат збільшилася. Як показують наші дослідження, в основному ці заклади виконують функцію соціального захисту для людей, яких спіткали певні матеріальні труднощі. Ті ж пацієнти, які дійсно потребують паліативної допомоги, часто навіть не знають про існування подібних відділень. З іншого боку, важкохворі, яким дійсно необхідний догляд, стають заручниками незадовільних матеріально-побутових і санітарно-гігієнічних умов, непрофесійного ставлення медичного персоналу та відсутності адекватного знеболення. Варто наголосити на тому, що кількісне збільшення ліжко-місць для важкохворих не є реальним відображенням розвитку паліативної допомоги в Україні.

Паліативна допомога в Україні перебуває на початковій стадії свого розвитку. Для впровадження міжнародних стандартів, за якими працює весь світ, потрібно змінити своє бачення цієї проблеми. З боку держави необхідно запровадити такі законодавчо-правові акти, які б полегшували доступ до наркотичних препаратів, ввести ефективну систему навчання медичних працівників для надання якісної паліативної допомоги населенню та забезпечити матеріально-технічні потреби сфери. Лікарям важливо розширити рамки свого сприйняття невиліковного діагнозу, викинути думки про приреченість таких хворих і спрямувати свої зусилля на проведення якісного паліативного догляду та застосування дієвого знеболення. Пацієнту та його родичам треба прийняти діагноз, хоча це дуже складно, та провести останні дні свого життя з гідністю.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Х. Ву, Швеція; **Е. Естев**, Іспанія; **М. Серіно**, Франція; **Ф. Бекхед**, Данія та ін.

У раніше не лікованих пацієнтів з діабетом 2 типу метформін змінює кишковий мікробіом, що сприяє терапевтичним ефектам препарату

Продовження. Початок на стор. 3.

(наприклад, бактеріальну систему секреції, двокомпонентну регуляторну систему і АТФ-зв'язувальні касетні транспортери, або ABC-транспортери), резистентність до лікарських препаратів (бактеріальний хемотаксис і катіонну антимікробну пептидну резистентність), центральний метаболізм вуглеводів (систему фосфотрансферази, метаболізм пірувату, бутирату і пропіонату), метаболізм амінокислот і біосинтез ліпополісахариду (ЛПС).

Не зовсім зрозуміло, як зміни кишкового мікробіому чинять позитивні ефекти на макроорганізм. Одним з можливих механізмів може бути підвищення продукції КЛЖК, передусім ацетату, пропіонату й бутирату, а також інших органічних кислот. Отже, щоб визначити, чи супроводжується збагачення бактеріальних генів, які відповідають за метаболізм КЛЖК, підвищенням продукції цих кислот, було використано таргетовану метаболоміку. Виявилось, що після 4 міс лікування в чоловіків спостерігалося значне підвищення фекальних концентрацій пропіонату й бутирату порівняно з групою плацебо; у жінок і в групі метформіну в цілому ця різниця була недостовірною. Також у групі метформіну після 4 міс лікування відзначалось значне підвищення фекальних концентрацій лактату і тенденція до вищих концентрацій сукцинату порівняно з групою плацебо.

Відомо, що кишкова мікробіота бере участь у регуляції метаболізму жовчних кислот (ЖК) і таким чином може впливати на метаболічні процеси макроорганізму. До того ж у низці досліджень була відзначена потенційна роль метформіну в модуляції профілю ЖК, проте цей зв'язок не надто зрозумілий. У дослідженні, що обговорюється, суттєвих змін фекальних ЖК у групі метформіну не відбувалось, проте після 4 міс терапії метформіном спостерігалось значне підвищення плазмових концентрацій ЖК (загальної, первинних, вторинних і некон'югованих) порівняно з групою плацебо. За допомогою таргетованого метагеномного аналізу було встановлено підвищення поширеності bsh – гена, який кодує гідролази жовчних солей, – після 2 міс прийому метформіну. Ці ферменти виробляються кишковою мікробіотою і каталізують декон'югацію гліцин- або тауринкон'югованих ЖК. Отже, підвищення bsh може сприяти зростанню концентрації некон'югованих ЖК. Крім того, була встановлена значна негативна кореляція між концентраціями некон'югованих ЖК і HbA1c ($p<0,05$), що свідчить про потенційний зв'язок між модуляцією складу ЖК і терапевтичним ефектом метформіну.

Прямий вплив метформіну на кишкову мікробіоту

Для вивчення безпосередніх ефектів метформіну на кишкові бактерії фекальні зразки, отримані до початку лікування від двох донорів (13 і 49), культивували в двох окремих експериментах зі симулятором кишечнику. Ці зразки піддавали постійному впливу метформіну (10 ммоль) упродовж 1 тиж, потім профілювали мікробіоми за допомогою секвенування всього геному за методом дробовика на рівнях ДНК й РНК.

Композиційне профілювання показало, що експозиція метформіну значно змінила поширеність ДНК й РНК 24 штамів бактерій донора 13 і лише 4 штамів донора 49. Донорспецифічні ефекти метформіну включали, наприклад, підвищення поширеності РНК *Bilophila wadsworthia* (донор 13) і підвищення поширеності ДНК *Lachnospiraceae bacterium* (донор 49). *A. muciniphila* була єдиним таксоном, який відповів на терапію метформіном підвищенням поширеності ДНК й РНК в обох зразках, а також таксоном, поширеність якого зросла найбільше.

Одночасне функціональне профілювання метагеному й метатранскриптому показало, що експозиція метформіну значно змінює поширеність 686 і 909 КО в зразках від донорів 12 і 49 відповідно. Загалом під дією метформіну були збагачені 31 і 38 сигнальних та метаболічних шляхів (донори 13 і 49 відповідно), з яких 22 були спільними для обох зразків. Шість шляхів, які збагатились під впливом метформіну за даними метагеномного аналізу in vivo (зокрема, шляхи генів, що беруть участь у синтезі ЛПС, метаболізмі бутирату, пірувату й двокомпонентних системах), також збагачувались при експозиції метформіну в обох експериментах зі симуляцією кишечнику. Крім того, аналіз in vitro виявив збагачення метаболічних шляхів, пов'язаних з метаболізмом кофакторів і вітамінів. Ці результати свідчать, що метформін хоча й має донорспецифічні таксономічні ефекти, проте також викликає мікробні функціональні зміни, спільні для зразків від обох донорів.

Зрештою був проведений глибокий транскриптомний аналіз (з використанням культивованого in vitro зразка від донора 13) з метою визначення прямих взаємодій між метформіном і окремими штамами бактерій. Спершу були вивчені зчитування РНК, маповані в каталог генів *A. muciniphila* (таксон з найбільшою поширеністю в цьому фекальному зразку). Виявилось, що близько 10% (207 з 2138) протеїнкодуючих генів *A. muciniphila* значно змінюються під дією метформіну. Крім того, 78 з 207 метформінрегульованих генів можуть бути анотовані до КО, з них 41 ген мапується до 22 метформінзбагачених шляхів, спільних для культивованих фекальних зразків обох донорів. Шляхом ручної анотації було встановлено, що білкові продукти 108 з 207 метформінрегульованих генів потребують кофакторів або коферментів, таких як АТФ, флавінаденіндинуклеотид, флавінмононуклеотид, метали, нікотинаденіндинуклеотид і вітамін B6; більшість інших генів (69 з 99) не були охарактеризовані. Особливий інтерес викликають 81 зі 108 метформінрегульованих анотованих генів, які кодують металопротеїни або транспортери металів. Аналіз генних онтологів (GO) метформінрегульованих генів *A. muciniphila* підтвердив, що ці продукти генів збагачені білками, які зв'язуються з іонами металів, а також з багатьма іншими кофакторами і коферментами, зокрема трансферазами, гідролазами, лігазами і білковими компонентами рибосом. Щоб визначити, чи є ці спостереження специфічними для *A. muciniphila*, також було проаналізовано *B. wadsworthia* (другий найбільш поширений таксон у цьому культивованому фекальному зразку після лікування метформіном). Згідно з детекцією гомології протеїнів лише 14 метформінрегульованих генів були ортологічними між цими двома бактеріями; проте найбільш анотовані метформінрегульовані гени *B. wadsworthia* також кодували металопротеїни.

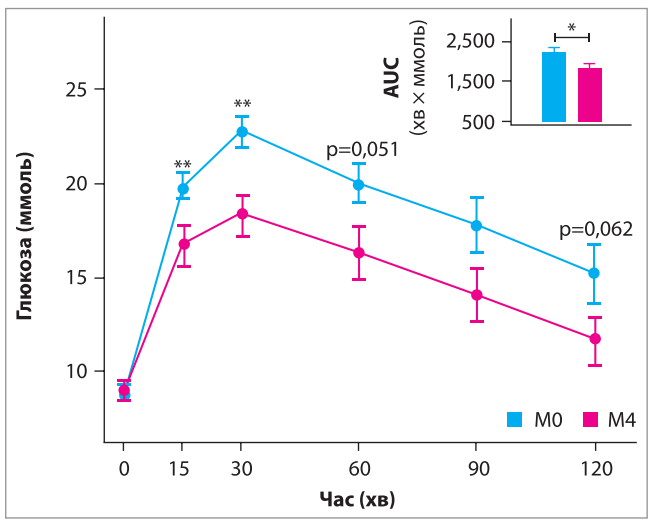


Рис. 2. Кишкова мікробіота, змінена під дією метформіну, покращує толерантність до глюкози (плазмова концентрація глюкози впродовж глюкозотолерантного тесту через 18 днів після колонізації)

Обговорення

У цьому рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю пацієнтів з уперше діагностованим ЦД 2 типу, які дотримувалися гіпокалорійної дієти, було встановлено, що метформін, але не обмеження калорій, чинить швидкі ефекти на склад і функцію кишкової мікрофлори паралельно зі зниженням концентрацій глюкози натще і HbA1c. Пересадка фекальної мікробіоти безмікробним мишам показала, що мікробіота, змінена під дією метформіну, може покращувати метаболізм глюкози. Крім того, транскриптомний аналіз фекальних зразків, культивованих з метформіном in vitro в симуляторі кишечнику, продемонстрував, що метформін чинить прямі ефекти на мікробіоту і регулює експресію генів, які кодують металопротеїни кишкових бактерій.

Використання спарених зразків дозволило зменшити міжіндивідуальну варіабельність, властиву більшості попередніх досліджень, які вивчали вплив метформіну на кишкову мікрофлору. Також перевагою цього дослідження є те, що в ньому брали участь пацієнти з уперше діагностованим ЦД 2 типу, які раніше не приймали будь-яких антигіперглікемічних препаратів, і лише невелика кількість пацієнтів у кожній групі застосовували антигіпертензивну або гіполіпідемічну терапію. Обмеження калорій жодним чином не вплинуло на отримані результати; крім того, це обмеження є відносно м'яким порівняно з попередніми дослідженнями, в яких були продемонстровані глибокі зміни кишкового мікробіому у відповідь на дієтичні втручання. Дизайн проведеного дослідження дозволив мінімізувати вплив провідних супутніх факторів, які можуть змінювати кишковий мікробіом.

Після 2 і 4 тижнів лікування метформіном спостерігались виражені зміни складу кишкових бактерій. Подібні зміни також відзначались через 6 міс у підгрупі пацієнтів, яких перевели на прийом метформіну. Зокрема, метформін стимулював ріст біфідобактерій (*B. adolescentis*) in vivo та in vitro. Раніше в експериментах з моделюванням метаболічного синдрому було встановлено, що поширеність *B. adolescentis* негативно корелює з інсулінорезистентністю. У цьому дослідженні спостерігалась негативна кореляція між *B. adolescentis* і концентрацією HbA1c, тобто підвищений ріст цих бактерій може сприяти протидіабетичним ефектам метформіну.

У симуляторі кишечнику єдиним таксоном, який підвищився у відповідь на метформін (на рівнях ДНК й РНК в зразках від обох донорів), була *A. muciniphila*, що узгоджується з попередніми дослідженнями. Ріст цього таксону в кишечнику людини, ймовірно, залежить від індивідуальних факторів, таких як вміст клітковини і поліфенолів у їжі, імунна відповідь та вік. Відсутність кореляції між поширеністю *A. muciniphila* і рівнем HbA1c не дозволяє зробити висновок, що ця бактерія бере участь у реалізації корисних ефектів метформіну в дослідженій когорті.

Крім складу, метформін також суттєво змінював функції кишкових мікроорганізмів, зокрема біосинтез ЛПС і КЛЖК. Підвищений біосинтез ЛПС може відображати збільшену поширеність грамнегативних бактерій, таких як *Proteobacteria*, проте він не супроводжувався підвищеним системним запаленням, оскільки рівень С-реактивного білка не змінювався. Подібне збільшення ЛПС за відсутності підвищення системного запалення спостерігається в пацієнтів після баріатричних хірургічних втручань.

Транскриптомний аналіз показав, що більшість метформінрегульованих генів кодують металопротеїни або транспортери металів. Цікаво, що деякі метали беруть участь у патофізіології ЦД 2 типу, і упродовж багатьох років відомо, що метформін зв'язується з металами. Крім того, у нещодавньому дослідженні було встановлено, що ефекти метформіну на печінкові клітини ссавців залежать від металзв'язуючих властивостей препарату.

Пересадка безмікробним мишам фекальної мікробіоти, зміненої під впливом метформіну, забезпечила значне покращення толерантності до глюкози; це свідчить про те, що метформінадаптована мікрофлора може сприяти реалізації корисного впливу метформіну на гомеостаз глюкози. Проте слід враховувати різницю в дієтах у пацієнтів, які отримували метформін, і в тварин-реципієнтів (обмеження калорій vs дієта з високим умістом жирів), що, ймовірно, посилило різницю в складі кишкової мікрофлори між донорами й реципієнтами.

Сьогодні з'являється все більше доказів, що КЛЖК і ЖК можуть брати участь у регуляції гомеостазу глюкози. Метформініндуковані зміни цих мікробно-регульованих метаболітів, які спостерігались у проведеному дослідженні, можуть частково пояснювати більш виражений гіпоглікемічний ефект метформіну в разі перорального призначення на відміну від внутрішньовенних інфузій.

Таким чином, проведене дослідження показало, що метформін взаємодіє з різними кишковими бактеріями (можливо, шляхом регуляції гомеостазу металів). Для ідентифікації інших мікробних метаболітів або білків і визначення того, як вони покращують метаболізм макроорганізму, необхідні додаткові дослідження, що поєднують нетаргетовану метаболоміку й метапротеоміку.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Wu H. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. Nat Med. 2017 Jul; 23(7): 850-858.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

ЗМІСТ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Компанії Merck та ACINO підписали дистриб'юторську угоду 12

Запровадження оновленого Національного переліку основних лікарських засобів 33

Новини МОЗ 41

В Україні відкриється перша Сімейна кімната Рональда МакДональда 69

ДО ОБГОВОРЕННЯ МЕДИЧНОЇ СПІЛЬНОТИ

І.В. Сисоєнко: «Маємо вчитися там, де найкращий результат, повертатися додому і працювати, щоб досягти успіху в нашій державі» 23

Урядовий вісник: про проблеми та шляхи їх вирішення
І.М. Заремба, Р.Р. Ілик, О.М. Кириченко та ін. 67

ШКОЛА МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА

Сучасні підходи щодо консультування пацієнтів з приводу харчування в роботі лікарів загальної практики
О.В. Кузьмінська 46-47

РЕКОМЕНДАЦІЇ

3-й Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита 52-54

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Современные подходы к контролю кардиоваскулярного риска у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа
J. Blacher 30-31

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Ингибирование ксантиноксидазы как путь улучшения сердечно-сосудистых исходов
Е.Г. Несукай, А.В. Бильченко 10-11
По итогам научно-практической конференции, г. Киев

Тактика ведения больных с хронической сердечной недостаточностью на этапе первичной медицинской помощи
М.Н. Кочуева, Г.И. Кочуев 14-15

Оптимальные подходы к лечению пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца
Л.А. Мищенко 17-18
По итогам научно-практической конференции, г. Киев

Острый инфаркт миокарда
J.L. Anderson, D.A. Morrow 20-22

Милдронат®: механизмы действия и области применения
Л.Г. Воронков 24-25

Вплив електронних систем доставки нікотину на ризик розвитку серцево-судинних захворювань: оцінка толерантності до фізичних навантажень
О.В. Срібна, О.О. Кваша, І.П. Смирнова 28-29

Ефективність фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну (Хартил®-АМ) в пацієнтів з гіпертензією і діабетом
Г. Сімоний 36-37

Современный взгляд на лечение рефрактерной артериальной гипертензии
В.И. Целуйко 40-41
По материалам научно-практической конференции, г. Киев

Проблемні питання статинотерапії: кому призначати, який статин і в якій дозі?
Л.А. Міщенко 42

Современная фитотерапия артериальной гипертензии: Рависол на страже артериального давления 44-45

Ингибирование ксантиноксидазы как путь улучшения сердечно-сосудистых исходов

Мужчина 54 лет обратился для рутинной консультации из-за повышенного артериального давления (АД). На момент осмотра АД – 142/90 мм рт. ст., пульс – 72 уд./мин. Лабораторные исследования показали нормальные почечные анализы и уровень мочевой кислоты (МК) – 9,2 мг/дл. Повлияет ли этот показатель на ваше решение по обследованию и лечению?

Роль нарушений метаболизма ксантинов и повышенного уровня МК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также перспективное направление их профилактики путем назначения уратоснижающей терапии обсуждали украинские специалисты в рамках научно-практической конференции «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине» (24-26 мая, г. Киев).

Главный научный сотрудник ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадиевна Несукай охарактеризовала гиперурикемию как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Гиперурикемия определяется как повышение уровня МК в плазме крови >408 мкмоль/л (6,8 мг/дл), которое происходит вследствие увеличения образования МК, снижения выведения МК или сочетания этих процессов. При преодолении указанного предела начинается отложение кристаллов моноурата натрия в мягких тканях вокруг суставов, что рано или поздно приводит к развитию клинически манифестной подагры. Распространенность подагры и клинически значимой гиперурикемии увеличивается с возрастом: от 2-3% в группе пациентов моложе 45 лет до 40% среди лиц старше 75 лет (Wallace S. et al., 2004). Однако даже асимптомная гиперурикемия повышает риск развития ССЗ и метаболических расстройств. Количество публикаций, посвященных связи МК с сердечно-сосудистыми исходами, за последние 20 лет увеличилось почти в 4 раза. С повышенным уровнем МК связывают артериальную гипертензию (АГ), заболевания почек, метаболический синдром (МС), атеросклероз, ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт и сосудистую деменцию.

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, повышение уровня МК выявлено у 25-60% пациентов с нелеченной эссенциальной АГ и приблизительно у 90% больных с недавно развившейся гипертензией (Feig D.J. et al., 2008). Согласно данным Национального исследования здоровья и питания США (NHANES, 1999-2006), установлено, что при превышении порога концентрации МК 5,5 мг/дл вероятность обнаружить повышенное АД у американских подростков увеличивается в 2 раза (Loeffler L.F. et al., 2012). Более того, еще одно исследование показало, что повышенный уровень МК в детском возрасте является предиктором повышенного АД во взрослом возрасте (Alper A.B. et al., 2005).

Экспериментальное повышение уровня МК у грызунов приводит к клиническим, гемодинамическим и гистологическим изменениям, характерным для АГ, а лечение ингибиторами ксантиноксидазы способствует нормализации АД (Sanchez-Lozada L.G. et al., 2008). Среди мужчин и женщин с АГ показатель общей смертности повышается пропорционально уровню сывороточной МК, причем более стабильная закономерность прослеживается у мужчин (Dawson J. et al., 2013). Также показана корреляция между гиперурикемией и субклиническим нарушением функции почек в виде микроальбуминурии и изменений почечных артерий по данным допплерографии (Viazzi F. et al., 2007).

Мультивариантный анализ связи гиперурикемии и частоты сердечно-сосудистых событий в популяции, по данным Brisighella Heart Study, подтвердил достоверную закономерность роста абсолютной частоты всех неблагоприятных событий в зависимости от сывороточной концентрации МК (рис. 1).

Ассоциация уровня МК сыворотки с сердечно-сосудистой смертностью в общей популяции США подтвердилась и в исследовании NHANES-III (1988-1994), причем прогноз ухудшался при превышении уровня МК 6 мг/дл независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений подагры. В следующей фазе исследования NHANES (1999-2008) была продемонстрирована пропорциональная взаимосвязь уровня МК с частотой выявления коморбидных состояний – хронической болезни почек, АГ и ожирения (рис. 2).

По данным E. Krishnan и соавт. (2011), гиперурикемия является независимым фактором риска развития субклинического атеросклероза у лиц молодого возраста. Корейские авторы изучали влияние гиперурикемии на двухлетние клинические исходы у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств с имплантацией покрытых стентов (Rha S.-W. et al.). Из 1812 включенных в исследование пациентов у 376 была подтверждена гиперурикемия (>6 мг/дл для женщин и >7 мг/дл для мужчин). По результатам мультивариантного анализа, исходно повышенный уровень МК являлся независимым предиктором кардиальной смерти и Q-инфаркта миокарда. Таким образом, гиперурикемия может играть важную роль в прогнозировании долговременных клинических исходов у пациентов после ЧКВ.

На конгрессе Европейского общества кардиологов в 2016 г. были представлены результаты еще одного корейского исследования (Rha S.-W. , Choi B.G., Choi S.Y.), в котором была показана связь гиперурикемии с повышением риска развития сахарного диабета (СД) на 72% в 5-летней перспективе.

Определение гиперурикемии как независимого фактора риска ССЗ, а не только как лабораторного маркера, уже вошло в некоторые экспертные рекомендации. Так, в рекомендациях Американской ассоциации эндокринологов и Американской коллегии эндокринологии (2017) по ведению пациентов с дислипидемией и профилактике ССЗ высокий уровень МК отнесен к нетрадиционным факторам риска. В экспертном консенсусе Американской коллегии торакальных врачей и Американской ассоциации сердца по АГ у лиц пожилого возраста (2011) указано, что сывороточная МК – это независимый фактор прогноза сердечно-сосудистых событий у пожилых больных с АГ.

В рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) отмечается, что терапевтическая цель у пациентов с подагрой и гиперурикемией – достижение уровня сывороточной МК <6,0 мг/дл. Для реализации этой цели в качестве терапии первой линии рекомендованы ингибиторы ксантиноксидазы – ключевого фермента синтеза МК в цикле пуринового обмена.

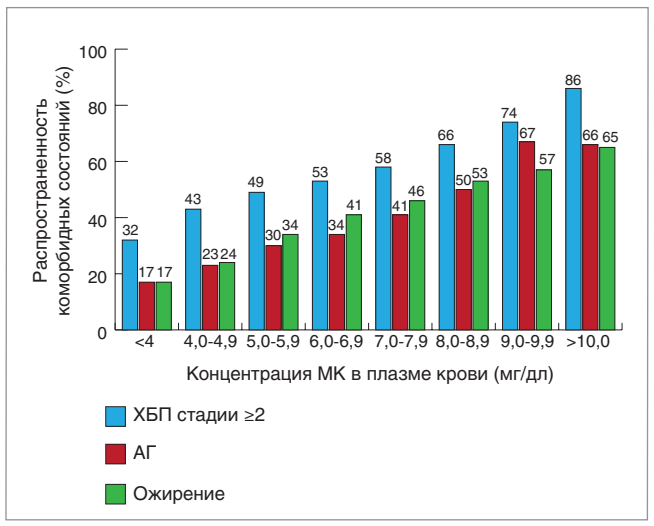


Рис. 2. Распространенность ХБП, АГ и ожирения в популяции в зависимости от уровня МК

В течение многих лет аллопуринол оставался единственным ингибитором ксантиноксидазы, применявшимся в клинической практике. Сегодня ему на смену во многих странах приходит фебуксостат – более мощный непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы с лучшим профилем безопасности и переносимости. Фебуксостат ингибирует обе формы ксантиноксидазы – восстановленную и окисленную, в то время как аллопуринол – только восстановленную форму, чем и объясняется более выраженный уратоснижающий эффект фебуксостата. Благодаря наличию двух путей выведения из организма (метаболизация в печени и фильтрация почками) нет необходимости подбирать дозу фебуксостата у пациентов пожилого возраста, а также у лиц с почечной недостаточностью легкой и средней степени. В Украине фебуксостат доступен под названием Аденурик.

Фебуксостат включен в рекомендации EULAR, ACR и многие национальные консенсусы по лечению подагры и гиперурикемии на основании результатов рандомизированных контролируемых исследований, которые продемонстрировали более высокую эффективность фебуксостата по сравнению с аллопуринолом в достижении целевых уровней МК (рис. 3).

В результате клинических исследований обозначились следующие преимущества фебуксостата:

– более высокая эффективность по сравнению с аллопуринолом у пациентов с нарушенной функцией почек (исследование CONFIRMS, Becker M. et al., 2010);

– устойчивое поддержание уровня МК <6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) при длительной терапии в течение 5 лет (исследование FOCUS, Schumacher H. et al., 2009);

– отличная переносимость, частота побочных эффектов, сопоставимая с плацебо (исследование APEX, Schumacher H. et al., 2008).

Влияет ли уратоснижающая терапия у пациентов с подагрой или гиперурикемией на исходы коморбидных ССЗ? На этот вопрос еще предстоит ответить в новых исследованиях, но уже получены некоторые данные, позволяющие связать снижение уровня МК с положительным влиянием на патогенетические механизмы ремоделирования сердца.

В 2015 г. были опубликованы результаты японского исследования по оценке эффектов фебуксостата и аллопуринола в отношении системного воспалительного ответа и функции сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и гиперурикемией (Nakagomi A. et al., 2015). Воспаление, ассоциированное с дисфункцией эндотелия, может играть критическую роль в патогенезе и прогрессировании ХСН. Ранее было показано, что фебуксостат и аллопуринол понижают уровень МК и подавляют экспрессию воспалительного маркера – хемоаттрактантного протеина моноцитов (MCP-1), который вовлечен в патогенез и прогрессирование СН как медиатор миокардиальной дисфункции и ремоделирования (Baldwin W. et al., 2011; Nomura J. et al., 2013). Эти данные послужили предпосылкой для сравнения эффектов указанных гипоурикемических препаратов у пациентов с ХСН.

Так, 61 пациента с гиперурикемией и средней фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 37,1±6,7% рандомизировали к приему фебуксостата или аллопуринола дополнительно к базисной терапии ХСН. Через 12 мес в группе фебуксостата было достигнуто достоверно большее снижение уровней МК и MCP-1 по сравнению с исходными, чем в группе аллопуринола. В течение 12 мес ФВ ЛЖ увеличилась в обеих группах, однако более значительный прирост наблюдался у пациентов, принимавших фебуксостат. Процент повышения ФВ ЛЖ достоверно коррелировал со снижением MCP-1 (r=-0,634; p<0,001) в группе фебуксостата.

Таким образом, фебуксостат более эффективен, чем аллопуринол, в снижении уровня МК и уменьшении воспаления и может улучшать функцию сердца у больных ХСН и гиперурикемией, по крайней мере частично, за счет подавления воспаления.

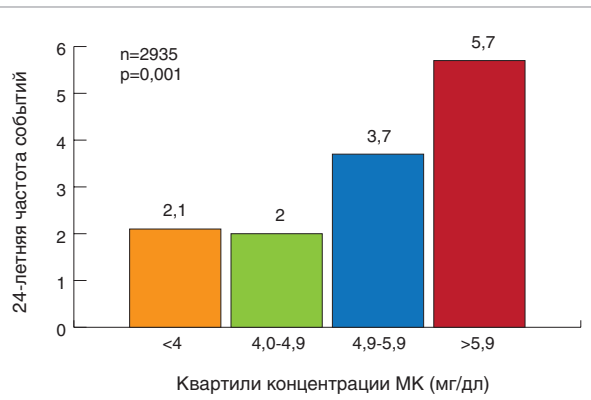


Рис. 1. Абсолютная частота сердечно-сосудистых событий в популяции возрастает пропорционально увеличению уровня МК в плазме крови (Borghi C. et al., 2011)

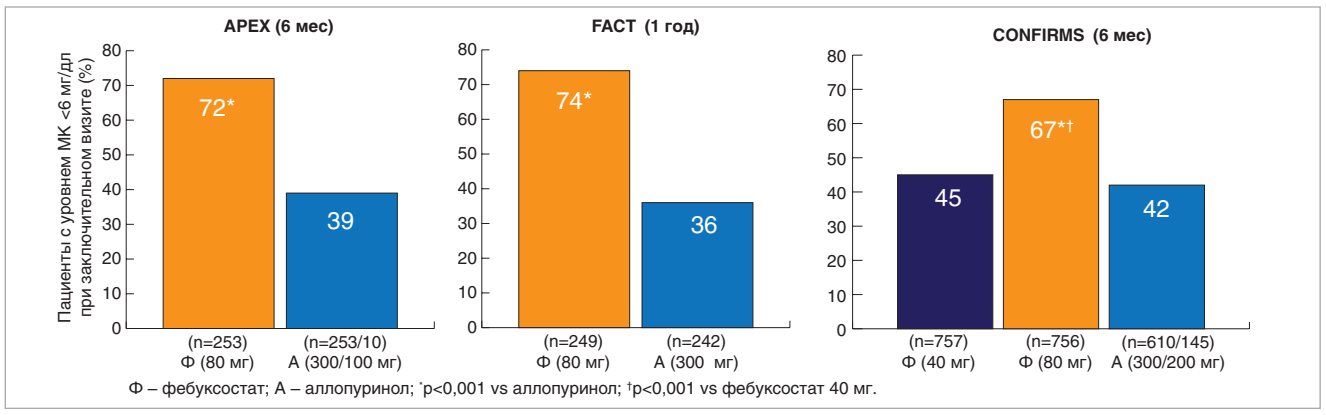


Рис. 3. Эффективность фебуксостата по сравнению с аллопуринолом в достижении целевых уровней МК сыворотки крови согласно результатам исследований APEX, FACT и CONFIRMS

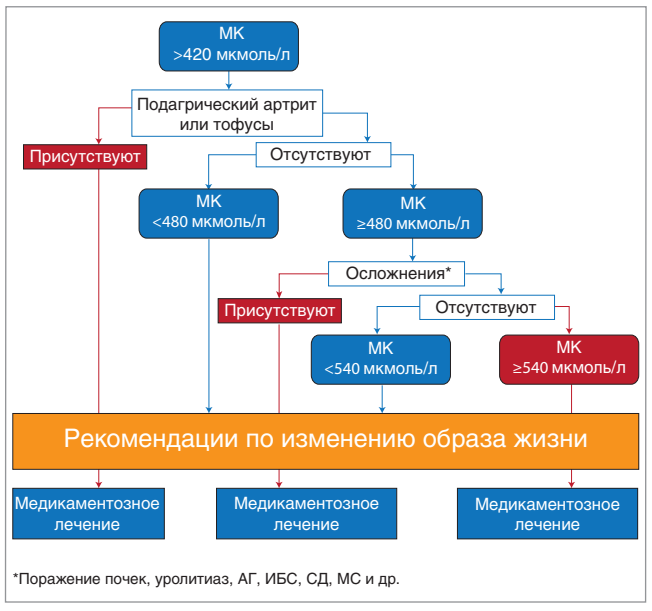


Рис. 4. Алгоритм выбора тактики ведения пациентов с гиперурикемией

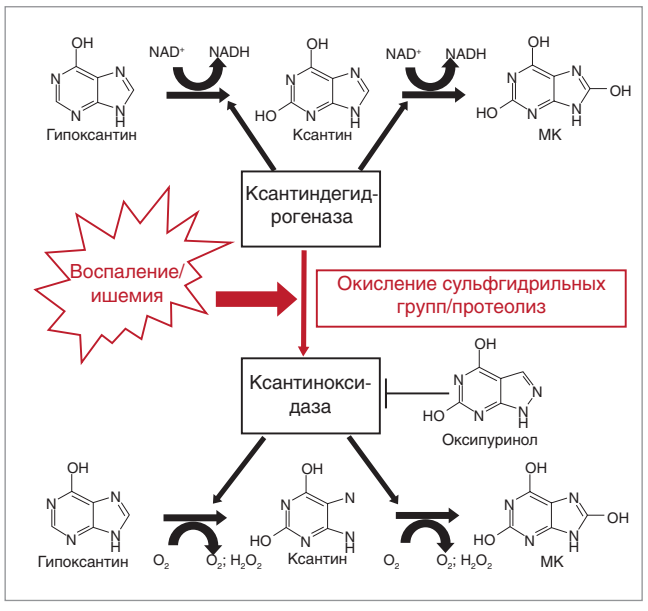


Рис. 5. Два метаболических пути образования МК в организме

Удобный алгоритм выбора тактики ведения пациентов с гиперурикемией предложили в 2012 г. японские исследователи (рис. 4). Решение о назначении медикаментозной терапии пациентам с гиперурикемией, но без клиники подагры принимается на основании наличия осложнений и коморбидных заболеваний, таких как поражение почек, АГ, ИБС, диабет.

На основании рассмотренных материалов можно сделать практические выводы.

1. Гиперурикемия – независимый фактор риска ССЗ и заболеваний почек при уровне сывороточной МК >6 мг/дл.

2. Определение уровня МК сыворотки следует рассматривать как анализ для рутинного скрининга пациентов с АГ.

3. Терапевтической целью у пациентов с гиперурикемией должно быть снижение и удержание уровня МК <6 мг/дл.

4. Фебуксостат (Аденурик) более эффективен, чем аллопуринол, в снижении уровней МК сыворотки, что делает его препаратом первого выбора для лечения гиперурикемии и коморбидных заболеваний.

Заведующий кафедрой терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Александр Викторович Бильченко более подробно прокомментировал механизмы влияния гиперурикемии на сердечно-сосудистые исходы и представил концепцию ингибирования ксантиноксидазы как перспективное направление профилактики ССЗ. Парадокс МК заключается в том, что в норме эта молекула является продуктом антиоксидантных реакций, однако в условиях ишемии и системного воспаления становится маркером окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, которые связаны с патогенезом ССЗ. Метаболизм ксантинов с образованием МК осуществляется двумя путями – ксантиндегидрогеназным (восстановительные реакции, антиоксидантный эффект) или ксантиноксидазным (оксидантным). В реакциях второго пути из ксантина и гипоксантина образуется тот же конечный продукт – МК, однако побочным результатом является образование большого количества свободных кислородных радикалов (рис. 5). Фермент ксантиноксидаза активируется при ишемии и воспалении, поэтому у пациентов с АГ и ССЗ чаще, чем в общей популяции, встречается гиперурикемия. Повышение уровня МК в плазме крови вследствие замедления ее выведения из организма не имеет такого значения в качестве фактора риска ССЗ, как увеличение ее синтеза в результате активации ксантиноксидазы.

На сегодняшний день данные о том, что повышенный уровень МК ассоциируется с ССЗ и неблагоприятными исходами, уже не обсуждаются. Это показано в многочисленных исследованиях в азиатских и европейских популяциях (Fang J., Alderman M.N., 2000; Niskanen L.K. et al., 2004; Ioachimescu A.G. et al., 2008; Chien K.L., 2005). В настоящее время исследователей интересуют вопросы, каким образом реализуются негативные эффекты нарушения обмена ксантинов и как на них можно повлиять.

Из возможных механизмов развития ССЗ у лиц с гиперурикемией изучаются взаимодействия с другими факторами риска, отложение уратов в сосудах, генетические механизмы, поражение почек, оксидативный стресс. В популяционных и когортных исследованиях подтверждена линейная зависимость АД и абдоминального ожирения от уровня МК (Borghi C. et al., 2013). В результате активации ксантиноксидазы и оксидативного стресса развивается эндотелиальная дисфункция и происходит каскад событий, которые способствуют поддержанию повышенного АД и процессов атерогенеза. С другой стороны, повышению АД способствует активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) под действием избытка МК и усиление реабсорбции натрия в почках.

Классическое исследование SHEP впервые показало, как гиперурикемия отражается на исходах у пациентов с АГ: 4327 пациентов старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией получали терапию хлорталидоном или плацебо в течение 5 лет. Оказалось, что у тех участников, у которых после назначения диуретика повышался уровень МК, сердечно-сосудистые события происходили почти в 2 раза чаще, чем у лиц с нормальными значениями МК. Это нужно иметь в виду при выборе терапии АГ у пациентов с исходно повышенным уровнем МК.

Уникальность итальянского исследования PIUMA заключается в том, что в нем была показана J-образная зависимость исходов от уровня МК. У пациентов с мягкой и умеренной АГ частота сердечно-сосудистых событий и общая смертность повышались не только при гиперурикемии, но и при низких значениях концентрации МК (<268 мкмоль/л).

Еще одна категория больных, у которых хорошо изучено значение МК, – это пациенты с МС. Гиперурикемия входила в первые критерии диагностики МС. Описано несколько механизмов повышения уровня МК при абдоминальном ожирении через посредничество провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6) и других гуморальных факторов (лептин, адипонектин). С другой стороны, доказана роль в патогенезе МС окислительного стресса, который усиливается при активации оксидазного пути синтеза МК.

Также доказанной считается роль гиперурикемии в поражении почек. Снижение почечной функции является одним из факторов сердечно-сосудистого риска. Особенно актуально это для пациентов с МС и СД. В одном из недавних исследований по этой проблеме у пациентов с СД 2 типа и пятым квинтилем уровня МК по сравнению с первым квинтилем риск развития почечной недостаточности увеличивался в 2,6 раза (de Cosmo S. et al., 2015).

Следует отметить, что окислительный стресс, сопровождающий избыточный синтез МК оксидазным путем, является универсальным фактором повышения АД, поражения почек, развития МС. Поэтому не столько сама МК, сколько активность ксантиноксидазы может служить маркером сердечно-сосудистого риска, что будет учитываться при планировании дальнейших исследований.

На Европейском конгрессе по сердечной недостаточности в 2016 г. мы докладывали результаты собственного исследования, в котором изучали обмен ксантинов у больных ХСН со сниженной ФВ и сопутствующей хронической почечной недостаточностью (Bilchenko A.V. European Journal of Heart Failure, 2016; 18 (Suppl. 1): P1492). Определяли не только уровень МК в плазме крови, но и активность ксантиноксидазы. Показано достоверное повышение уровня МК и активности ксантиноксидазы у пациентов с III функциональным классом (ФК) СН (рис. 6). Установлена сильная взаимосвязь между активностью ксантиноксидазы и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с почечной недостаточностью.

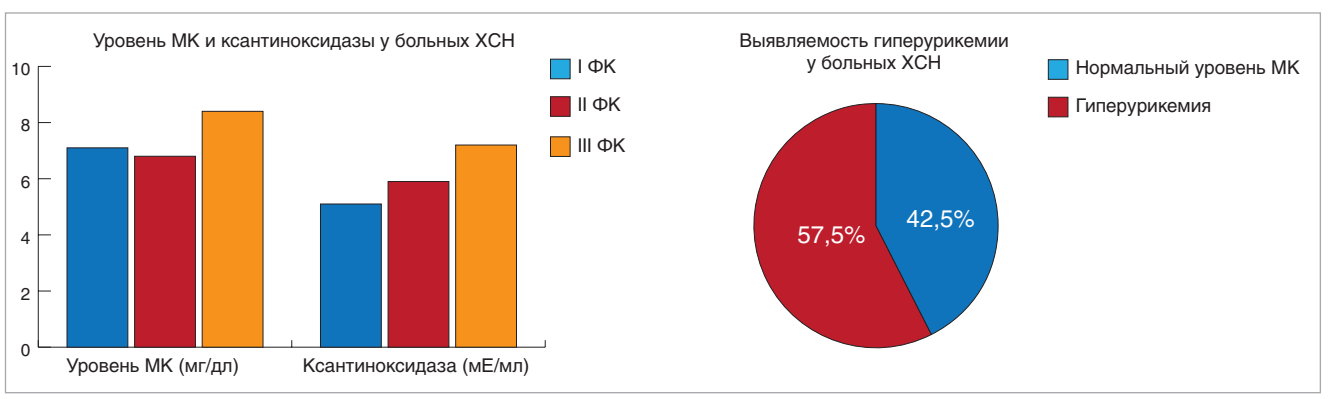


Рис. 6. Обмен ксантинов у больных ХСН со сниженной ФВ

В последние годы активно изучаются метаболические и сердечно-сосудистые эффекты медикаментозной коррекции бессимптомной гиперурикемии. Существует два разных подхода к контролю обмена ксантинов. Препараты, относящиеся к разным фармакологическим группам, обладают урикозурическим действием, облегчая выведение МК почками. К ним относятся некоторые антигипертензивные средства (лосартан, антагонисты кальция), гиполипидемические агенты (фенофибрат, аторвастатин), а также препараты для лечения подагры (пробенецид, бензбромарон). Эксперты сходятся во мнении, что сама по себе гиперурикемия не является показанием к началу терапии урикозурическими средствами. Необходимы дополнительные показания: АГ (лосартан), атеросклероз, ИБС (статины), подагра (пробенецид, бензбромарон).

Более перспективным направлением является ингибирование ксантиноксидазы. В настоящее время в Украине доступны два ингибитора – классический аллопуринол и фебуксостат (Аденурик). В двух когортных исследованиях, опубликованных в 2016 г., было показано положительное влияние аллопуринола на частоту сердечно-сосудистых событий у больных гиперурикемией (Larsen K.S. et al., 2016) и АГ (MacIsaac R.L. et al., 2016). В редакционной статье с комментариями к исследованиям европейские эксперты C. Borghi и G. Desideri (Hypertension, 2016; 67: 496-498) поднимают два вопроса: является ли ингибирование ксантиноксидазы новой терапевтической стратегией в снижении сердечно-сосудистой смертности и какова роль степени ингибирования ксантиноксидазы в снижении сердечно-сосудистой смертности?

Второй вопрос напрямую связан с различиями двух наиболее доступных ингибиторов ксантиноксидазы. Аденурик (фебуксостат) превосходит аллопуринол по эффективности ингибирования ксантиноксидазы, поскольку воздействует на обе ее формы – окисленную и восстановленную, в разных пропорциях представленных в тканях организма. Соответственно, доля пациентов, у которых достигается целевой уровень МК, выше при использовании фебуксостата, что подтвердили сравнительные исследования и недавний метаанализ (Borghi C., Perez-Ruiz F., 2016).

Показано, что оптимальный контроль МК на терапии фебуксостатом сопровождается антиатеросклеротическим эффектом (Nomura J. et al., 2014), а также положительным влиянием на ряд показателей липидного обмена и гемодинамики. В частности, эти эффекты подробно изучались у пациентов кардиохирургического профиля в исследовании NU-FLASH (Sezai A. et al., 2013). Пациентов с исходной гиперурикемией, которым предстояли операции на сердце, рандомизировали в группы терапии фебуксостатом или аллопуринолом. Через 1 мес уровень МК был существенно ниже в группе фебуксостата. Креатинин плазмы крови, альбумин в моче, цистатин-С и окисленный липопротеин низкой плотности также были достоверно ниже в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола. Показатели систолического АД, скорости распространения пульсовой волны и индекс массы ЛЖ практически не изменились в группе аллопуринола, однако достоверно снизились у пациентов, которые принимали фебуксостат. Таким образом, фебуксостат продемонстрировал превосходство в снижении уровня МК и достоверный эффект в отношении маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов кардиохирургического профиля. Авторы заключили, что фебуксостат подавляет окислительный стресс, оказывает ренопротекторное, антиатерогенное действие, снижает АД, показатели ремоделирования сосудов и сердца.

В 6-месячном проспективном рандомизированном исследовании, для участия в котором отбирались больные с АГ и гиперурикемией, было показано, что снижение уровня МК на фоне приема фебуксостата сопровождается ингибированием РАС и улучшением функции почек (Tani S. et al., 2015). В группе фебуксостата было достигнуто снижение активности ренина плазмы на 33% (p=0,0012), концентрации альдостерона – на 14% (p=0,001), МК – на 29% (p<0,0001). СКФ достоверно увеличилась на 5,5% (p=0,001). В контрольной группе таких изменений не наблюдалось. Снижение уровня МК под влиянием фебуксостата достоверно коррелировало со снижением активности компонентов РАС, креатинина плазмы, а также с повышением СКФ. Эти данные поддерживают гипотезу о том, что фебуксостат подавляет РАС и улучшает функцию почек у гипертензивных пациентов с гиперурикемией, и это может иметь значение в профилактике ССЗ.

Итак, фебуксостат (Аденурик) сегодня рассматривается не только как эффективное средство для лечения подагры, но и как кардио- и ренопротекторный препарат с большим потенциалом улучшения сердечно-сосудистых исходов. Фебуксостат обеспечивает надежный контроль гиперурикемии, в том числе у пациентов с АГ, сосудистый протекторный эффект, устранение метаболических нарушений, кардио-, ренопротекцию и, возможно, в ближайшем будущем займет свое место в стратегии снижения риска сердечно-сосудистых событий и смерти.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

ПРЕС-РЕЛІЗ

Компанії Merck та ACINO підписали дистриб'юторську угоду

Відповідно до угоди ACINO займатиметься просуванням і комерціалізацією 9 препаратів Merck для лікування серцево-судинних та ендокринних захворювань в Україні, Вірменії, Азербайджані, Казахстані, Киргизстані, Молдові, Туркменістані, Таджикистані, Узбекистані, Грузії, Білорусі та Монголії.

На початку липня 2017 року швейцарська фармацевтична група компаній ACINO уклала дистриб'юторську угоду з однією з провідних науково-технологічних компаній світу Merck про виключне право на комерційну реалізацію і просування низки препаратів компанії Merck в країнах СНД (за винятком Росії) і Монголії з 1 січня 2018 року.

Згідно з умовами угоди ACINO представлятиме 9 торгових марок компанії Merck для лікування серцево-судинних та ендокринних захворювань (цукровий діабет та захворювання щитовидної залози) на ринках України, Вірменії, Азербайджану, Казахстану, Киргизстану, Молдови, Туркменістану, Таджикистану, Узбекистану, Грузії, Білорусі та Монголії.

До пакету угоди увійшли наступні торгові марки: Concor®, Concor® Cor, Lodoz®, Glucophage®, Glucophage® XR, Glucovance®, Euthyrox®, Jodbalance®, Thyrozol®.

«Партнерство є невід'ємною частиною нашої стратегії. Високий попит на продукцію компанії Merck швидко зміцнить позиції ACINO в країнах СНД і Монголії та прискорить зростання нашого бізнесу», – зазначив Каллє Канд, генеральний директор ACINO.

Для забезпечення безперервного надходження препаратів на ринки країн, що розвиваються, ACINO розширює свою присутність в регіоні СНД, створюючи локально нові робочі місця.

З 1 січня 2018 року компанія «Фарма Старт», що входить до складу швейцарської фармацевтичної групи ACINO, відповідатиме за дистрибуцію і маркетинг в Україні медичних препаратів компанії Merck, призначених для лікування серцево-судинних та ендокринних захворювань, а також за здійснення заходів, спрямованих на підвищення рівня обізнаності українських громадян щодо зазначених захворювань.

«Згідно зі стратегією розвитку компанії ми продовжуємо поповнювати власний продуктовий портфель і виводити на вітчизняний ринок високоякісні продукти з метою поліпшення якості життя українських пацієнтів. Партнерська угода ACINO з компанією Merck забезпечить доступ до інноваційних лікарських засобів не тільки українським пацієнтам, а й пацієнтам в країнах СНД і Монголії. Я впевнений, що ми будемо надійним партнером одного зі світових лідерів в розробці і виробництві високотехнологічних препаратів», – прокоментував дану угоду Євген Заїка, регіональний директор ACINO в країнах СНД.

Такої ж думки дотримується і директор Merck Biopharma в Росії та СНД Роджер Янссенс: «Мета компанії Merck – надати пацієнтам доступ до лікарських засобів в усіх країнах і регіонах світу. Ми раді співпрацювати з такими надійними партнерами, які можуть забезпечити потужну маркетингову і логістичну підтримку бізнесу відповідно до вимог законодавства там, де компанія Merck не веде власну операційну діяльність».

Фінансові умови угоди не розголошуються.

Про компанії Merck і ACINO

Компанія Merck (м. Дармштадт, Німеччина) – провідна науково-технологічна компанія в галузі охорони здоров'я, лайф сайнс та високотехнологічних матеріалів. Близько 50 тис. співробітників по всьому світу розробляють технології, які покликані поліпшити якість життя людини – починаючи зі створення біофармацевтичних лікарських препаратів для лікування онкопатологій і розсіяного склерозу, розробки систем для наукових досліджень і організації виробництва і закінчуючи рідкими кристалами для смартфонів і РК-телевізорів.

Заснована в 1668 р., Merck – одна з найстаріших у світі фармацевтичних і хімічних компаній. Родина – засновник компанії і до сьогодні є основним мажоритарним акціонером та власником акцій корпоративної групи Merck, які публічно розміщені на біржі. Компанії Merck належать всі права з використання торговельної марки і бренду Merck у всьому світі, за винятком Канади і США, де компанія веде свою діяльність як «ЕМД Сєроно» (EMD Serono), «МілліпорСігма» (MilliporeSigma), «ЕМД Високотехнологічні матеріали» (EMD Performance Materials).

ACINO – міжнародна фармацевтична компанія зі штаб-квартирою в м. Цюрих, Швейцарія – вже понад 170 років спеціалізується на розробці і виробництві високоякісних генеричних лікарських засобів та просуває свою продукцію в інтересах пацієнтів у більше ніж 80 країнах земної кулі. Сьогодні компанія налічує близько 1900 висококваліфікованих співробітників. Як світовий партнер фармацевтичних компаній ACINO поставляє готову продукцію власної розробки та/або надає готові рішення від розробки та реєстрації препаратів до контрактного виробництва, упаковки та логістики. Офіс компанії «Фарма Старт» виконує функцію регіональної штаб-квартири для бізнесу ACINO в країнах СНД. Під брендом ACINO компанія поширює високоякісну продукцію в країнах Близького Сходу, Південної Африки, СНД і Латинської Америки.

Більш змістовну інформацію щодо діяльності ACINO можна отримати на офіційному веб-сайті http://www.acino.swiss.

Контакти
Компанія Merck
+7 (495) 937 33 04, Євгенія Соловцова
«Фарма Старт», Acino Group
+38 (044) 281 23 33, pr_ua@acino.swiss

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачев, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний ендокринолог МОЗ України

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

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасєчнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®
Представлена в базі даних «Наукова періодика України» та індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Ельвіра Сабадаш**
ВИПУСКОВИЙ РЕДАКТОР **Лариса Стороженко**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
МЕДИЧНІ РЕДАКТОРИ **Ольга Радучич, Ігор Кравченко**
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ / КОРЕКТОРИ **Галина Теркун, Оксана Шедова, Людмила Центіло**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ ТА ДИЗАЙНУ **Ліна Арсенюк**
ДИЗАЙНЕРИ **Наталя Дехтяр, Олег Смага, Тетяна Зайчук, Ірина Гарнатко**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Інна Головко, Юлія Башкірова**
МЕНЕДЖЕРИ **Зоя Маймескул, Мирослава Табачук**
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Ганна Дребот, Леся Іванченко**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

Свідоцтво КВ №15650-4122ПР від 03.09.2009 р.
Передплатний індекс: 35272
Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Адреса для листів:
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція **521-86-86**
Відділ маркетингу **521-86-91**
Відділ передплати **521-86-98**

Тираж надруковано в ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.

Підписано до друку 01.09.2017 р.
Замовлення 01092017. Тираж **33 000** прим.

Тираж з 15.08.2014 р. і 8700 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012 р.).

ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Мігрень та її ускладнення: причини, діагностика, лікування

М.М. Орос 64-65

За підсумками науково-практичного семінару, м. Одеса

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

У раніше не лікованих пацієнтів з діабетом 2 типу метформін змінює кишковий мікробіом, що сприяє терапевтичним ефектам препарату

Х. Ву, Е. Естев, М. Серіно та ін. 3, 8

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ

Терапевтический потенциал новой сублингвальной формы адеметионина

Е.И. Сергиенко 49

Практическое руководство EASL: диагностика и лечение пациентов с первичным билиарным холангитом 50-51

Гастроентерологія • Дайджест 59

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Применение небулайзерной терапии при различных заболеваниях дыхательной системы: преимущества и фармакоэкономические аспекты 60-61

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Роздуми про реформу первинної медичної допомоги: задуми, перші кроки та ризики

Л.С. Бабінець 65-66

ГЕМАТОЛОГІЯ

Тромбоцити та тромбопоетин: історія досліджень 5-6

КОНФЕРЕНЦІЯ

Паліативна допомога в Україні: сьогодення та перспективи

А. Антонова, Л. Брацюнь, А. Роханський та ін. 7

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Гормон стресса копептин – новый нейроэндокринный биомаркер при остром инфаркте миокарда

А.А. Мельник 38-39

ПРАВОВІ АСПЕКТИ

Громадська організація «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників» 66

ВИДАТНІ ПОСТАТІ

Памяти Петра Николаевича Витте

И.М. Трахтенберг, Ю.Г. Виленский 68

АНОНС

Українська Гастроентерологічна Асоціація

VI З'їзд гастроентерологів України

28-29 вересня, м. Київ

Місце проведення: міжнародний конгрес-центр «Український Дім» (вул. Хрещатик, 2).

Наукова програма передбачає проведення пленарних і секційних засідань, круглих столів, панельних дискусій, лекцій, майстер-класів та ін. Заплановано секції з питань:

- діагностики, лікування та профілактики хвороб ШКТ, біліарної системи, підшлункової залози, а також коморбідної патології;
- ролі раціонального харчування в профілактиці та лікуванні захворювань органів травлення й інших органів і систем;
- громадського здоров'я;
- організаційної та правової бази роботи лікарів;
- діяльності УГА і її регіональних осередків та ін.

У роботі з'їзду візьмуть участь представники Об'єднаної Європейської гастроентерологічної асоціації (UEG) та провідні фахівці різних країн світу.

До участі запрошуються гастроентерологи, терапевти, ендоскопісти, сімейні лікарі, дієтологи, лікарі інших спеціальностей з України, країн СНД і Європи.

Реєстрація учасників на сайті: www.gastroukr.org

Оргкомітет

Голова – **член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор Н.В. Харченко**

Технічний організатор – ТОВ «Конференції України Груп»

Тел.: +380 (44) 520-27-27, +380 (67) 209-69-07

М.Н. Кочуева, д.м.н., профессор, **Г.И. Кочуев**, к.м.н., Харьковская медицинская академия последипломного образования

Тактика ведения больных с хронической сердечной недостаточностью на этапе первичной медицинской помощи

М.Н. Кочуева

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром, развивающийся при неспособности сердца обеспечить кровоснабжение органов и тканей на уровне нормального метаболизма.

ХСН является конечной стадией практически всех кардиоваскулярных заболеваний. С практической точки зрения, ХСН – это синдром, для которого характерны определенные симптомы (одышка, отеки лодыжек, утомляемость) и клинические признаки (набухание шейных вен, мелкопузырчатые хрипы в легких, смещение верхушечного толчка влево, увеличение печени), возникшие в результате нарушения структуры или функции сердца.

Распространенность ХСН в общей популяции составляет 1,5-2%, среди взрослого населения, по данным статистики разных стран, – от 1,5 до 5,5%, а среди лиц старше 70 лет – ≥10%. Несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность ХСН не только не снижается, но и неуклонно возрастает. Около 50% пациентов с ХСН имеют диастолический вариант синдрома, при котором систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), оцениваемая прежде всего по его фракции выброса (ФВ), остается сохраненной. Значительную часть этой когорты больных составляют женщины с артериальной гипертензией (АГ), ожирением и фибрилляцией предсердий. Лидирующие позиции в структуре причин ХСН занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС), способствующая развитию ХСН в 60-75% случаев, а также АГ, вследствие которой ХСН возникает у 75-80% больных. Важными факторами риска развития ХСН являются сахарный диабет 2 типа и кардиомиопатии.

Медицинскую помощь больным с ХСН предоставляют на трех уровнях здравоохранения: первичном – семейные врачи, участковые терапевты, вторичном – специализированная кардиологическая амбулаторная и стационарная помощь, третичном – специализированные центры и НИИ. Важное, часто – решающее, значение в диагностике, адекватной терапии и профилактике осложнений у больных с ХСН имеет тактика врача общей практики – семейной медицины. Нередко ему приходится принимать решения в условиях ограниченных диагностических ресурсов, что повышает значение правильной интерпретации общеклинических данных (жалоб пациента, анамнеза, физикального обследования), способствующей своевременному установлению правильного диагноза. На любом этапе предоставления медицинской помощи формулировка диагноза ХСН должна соответствовать терминологии действующих классификаций.

Какие классификации ХСН используются в клинической практике?

В Украине применяются 3 клинические классификации ХСН, существенно дополняющие друг друга. Одна из них, созданная Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко при участии Г.Ф. Ланга и утвержденная на XII Всесоюзном съезде терапевтов (1935 г.), основана на функционально-морфологических принципах оценки состояния больного (табл. 1).

Таблица 1. **Классификация ХСН по клиническим стадиям (Стражеско Н.Д., Василенко В.Х.)**

Стадия	Клинико-морфологическая характеристика
I стадия (начальная)	В покое изменения гемодинамики отсутствуют и выявляются только при физической нагрузке
IIа стадия	Нарушения гемодинамики сохраняются в покое. Признаки ХСН в покое выражены умеренно. Гемодинамика нарушена лишь в одном из отделов сердечно-сосудистой системы (в малом или большом круге кровообращения)
IIб стадия	Нарушения гемодинамики сохраняются в покое. Выраженные гемодинамические нарушения, в которые вовлечена вся сердечно-сосудистая система (малый и большой круг кровообращения)
III стадия	Выраженные нарушения гемодинамики и признаки венозного застоя в обоих кругах кровообращения (с периферическими отеками вплоть до анасарки, гидроторакса, асцита и др.), а также значительные нарушения перфузии и метаболизма органов и тканей. Это конечная дистрофическая стадия со стойкими изменениями метаболизма и необратимыми изменениями в структуре и функции органов и тканей

Для описания выраженности симптомов ХСН в динамике традиционно используют классификацию ХСН по функциональным классам (ФК) Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Именно на основании этой классификации отбирали больных для участия в большинстве рандомизированных исследований по ХСН. У больных с I ФК отсутствуют какие-либо симптомы, связанные с заболеванием сердца; больные со II, III или IV ФК имеют, соответственно, незначительные, умеренные или выраженные симптомы ХСН (табл. 2). Существуют ориентировочные соответствия стадий и ФК ХСН:

I стадия соответствует II ФК (на фоне адекватного лечения – I ФК);

IIа стадия соответствует III ФК (на фоне адекватного лечения – II ФК, иногда I ФК);

IIб стадия соответствует IV ФК (на фоне адекватного лечения – III ФК, иногда II ФК);

III стадия соответствует IV ФК (иногда, на фоне адекватного лечения, – III ФК).

Таблица 2. **Классификация ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)**

ФК	Характеристика
I	Заболевание сердца не ограничивает физическую активность. Обычная физическая нагрузка не сопровождается выраженной одышкой, утомляемостью или сердцебиением
II	Заболевание сердца приводит к незначительному ограничению физической активности. В покое симптомы отсутствуют. Обычная физическая нагрузка вызывает выраженную одышку, утомляемость или сердцебиение
III	Заболевание сердца приводит к значительному ограничению физической активности. В покое симптомы отсутствуют. Активность менее обычной вызывает выраженную одышку, утомляемость или сердцебиение
IV	Заболевание сердца приводит к значимому ограничению любой физической активности. Жалобы могут быть в покое. При любой активности симптомы усиливаются

И наконец классификация ХСН по вариантам в зависимости от результатов эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования ФВ ЛЖ – со сниженной (<40%) и сохраненной (≥40%) ФВ ЛЖ.

Какую классификацию необходимо использовать для формулировки диагноза ХСН?

При формулировке диагноза необходимо использовать все 3 классификации и указывать клиническую стадию ХСН, состояние ФВ ЛЖ сердца и ФК ХСН по классификации NYHA, отражающий функциональные возможности пациента.

Какой объем обязательных диагностических мероприятий должен быть проведен больным с ХСН на этапе оказания первичной медицинской помощи?

Согласно унифицированному клиническому протоколу по ведению пациентов с ХСН врачам первичного звена здравоохранения необходимо выполнить следующий обязательный объем клинико-диагностического обследования:

1. Клинический осмотр пациента (детальный сбор жалоб и анамнеза, оценка этиологических факторов и данных физикального обследования).
2. Общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты, СОЭ).
3. Общий анализ мочи.
4. Биохимические исследования: содержание в крови калия, натрия, креатинина, мочевины, глюкозы, билирубина, печеночных ферментов, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам EPI-CKD или MDRD.
5. Регистрация электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях.
6. ЭхоКГ.
7. Рентгенография грудной клетки.

Дополнительные исследования по показаниям:

1. Кардиоспецифические ферменты.
2. Международное нормализованное отношение.
3. Общий белок крови.
4. Гликированный гемоглобин.
5. Содержание в крови мочевой кислоты.
6. Уровень тиреотропного гормона в крови.

Диагностика ХСН, особенно на ранних стадиях, может быть сопряжена с определенными трудностями. Обычно больной обращается за медицинской помощью именно из-за возникновения у него симптомов, многие из которых имеют низкую специфичность и не позволяют с уверенностью отличить ХСН от других сердечно-сосудистых заболеваний. Такие характерные симптомы, как ортопноэ и ночные приступы сердечной астмы, встречаются гораздо реже, особенно у больных с начальными стадиями ХСН. Многие клинические признаки ХСН обусловлены задержкой жидкости и также неспецифичны, к примеру периферические отеки, которые могут иметь внесердечные причины. Кроме того, признаки, связанные с задержкой жидкости, достаточно быстро исчезают при приеме диуретиков, поэтому они могут отсутствовать у больных, получающих диуретическую терапию. Симптомы и клинические признаки ХСН особенно трудно выявлять и, что не менее важно, правильно трактовать у больных пожилого возраста, у пациентов с ожирением и заболеваниями легких. Поэтому большое значение в диагностике ХСН имеет тщательный сбор анамнеза.

Маловероятно развитие сердечной недостаточности у лиц без сколько-нибудь значимого повреждения сердца, в то время как при наличии такового (особенно ранее перенесенного инфаркта миокарда) вероятность наличия ХСН существенно повышается. Это подчеркивает важность выявления у больного структурных или функциональных нарушений, которые объясняют имеющиеся симптомы ХСН и служат своего рода гарантией правильной диагностики.

Лечение этого заболевания носит постоянный характер, при этом регулярно осуществляется контроль клинического состояния пациента и переносимости им лечения. Стандарты терапии пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ сердца не разработаны, стратегия лечения таких больных основана на соблюдении ряда принципов.

Каковы принципы лечения больных с сохраненной ФВ ЛЖ сердца?

1. Адекватное лечение основного заболевания.
2. Адекватное лечение сопутствующих заболеваний.
3. Симптоматическая терапия, направленная на устранение симптомов и нарушений кровообращения, вызванных ХСН.
4. Лечение отечного синдрома (признаков гиперволемии).

Основные цели терапии больных ХСН на этапе оказания первичной медицинской помощи?

1. Уменьшение симптомов ХСН и повышение качества жизни пациента.
2. Улучшение прогноза – профилактика осложнений и преждевременной смерти.

Какие мероприятия предусмотрены для пациента на этапе оказания первичной медицинской помощи?

1. Обучение пациента (разъяснение особенностей течения ХСН и роли модификации образа жизни; обучение контролю факторов риска развития ХСН и ее осложнений: объяснение необходимости отказа от алкоголя, курения, контроля массы тела, соблюдения диетического режима, измерения диуреза и т. д.; обсуждение необходимости приема конкретных лекарственных препаратов с информированием об их эффектах, в том числе о возможных побочных действиях; ответы на вопросы пациента).
2. Мероприятия немедикаментозного характера.
3. Назначение медикаментозного лечения.

Какие фармакотерапевтические средства обязательно должны быть назначены пациентам с ХСН и какова тактика их применения?

Все лекарственные средства для лечения ХСН можно разделить на две основные категории соответственно степени доказанности их влияния на прогноз:

- препараты, применяемые у всех больных и доказавшие способность снижать уровень смертности;
- препараты, применяемые в особых клинических ситуациях.

К средствам, доказавшим способность снижать смертность от ХСН, относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сартаны (блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА II), β-адреноблокаторы (β-АБ) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР).

ИАПФ. Они, безусловно, относятся к препаратам первой линии в лечении больных ХСН (табл. 3). ИАПФ благоприятно воздействуют на клиническую симптоматику, качество жизни, замедляют прогрессирование болезни, улучшают его прогноз. Доказана способность ИАПФ снижать риск смерти больных ХСН на 23%. Положительные эффекты ИАПФ не зависят от возраста больных, сохраняются в большинстве клинических ситуаций и при любой степени тяжести ХСН. ИАПФ эффективны как на начальном этапе развития ХСН, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, так и в самых поздних стадиях декомпенсации.

? Кому и в какой дозировке назначают ИАПФ при ХСН?

ИАПФ показаны всем больным с клиническими проявлениями ХСН (II-IV ФК) со сниженной (<40%) ФВ ЛЖ при отсутствии противопоказаний и, как правило, в сочетании с β-адреноблокаторами. Вначале назначают минимальную дозу, затем производят ее титрование путем повышения на величину стартовой дозы не чаще чем каждые 2 нед. Чем раньше начато лечение, тем больше шансов добиться благоприятного эффекта и продлить жизнь пациентов.

Таблица 3. **Дозировки ИАПФ, рекомендуемые для лечения больных ХСН (мг × кратность приемов в сутки)**

Препарат	Стартовая доза	Целевая доза
Эналаприл	2,5×2	20×2
Каптоприл	6,25×3	50×3
Лизиноприл	2,5-5,0×1	20-35×1
Рамиприл	2,5×1	5×2 или 10×1
Трандолаприл	0,5×1	2×2 или 4×1

Побочные эффекты возникают на фоне приема ИАПФ достаточно редко. Повышение уровня креатинина возможно у 5-15% больных ХСН и связано с основным механизмом действия ИАПФ – блокадой влияния ангиотензина II на уровень почечной фильтрации. При этом может развиваться функциональная почечная недостаточность, что опасно у больных с исходной гипонатриемией. Однако при медленном титровании доз ИАПФ стойкая высокая азотемия и усугубление почечной недостаточности встречается лишь у 1-2% декомпенсированных больных.

У пациентов с ХСН важно определение СКФ, так как ИАПФ могут негативно влиять на этот показатель, особенно в условиях назначения больших доз без титрования и наличия у препарата только одного почечного пути выведения. При СКФ <60 мл/мин дозу ИАПФ следует уменьшить наполовину, а при <30 мл/мин – на $^3/_4$. СКФ <15 мл/мин является критерием отмены ИАПФ . При патологии почек возможно применение ИАПФ, имеющих два пути выведения из организма (почки/печень): фозиноприла (50/50), спираприла (50/50), рамиприла (70/30), трандолаприла (30/70). Дозы этих препаратов нужно корригировать лишь при снижении СКФ до менее чем 30 мл/мин.

При появлении на фоне приема ИАПФ упорного кашля их заменяют на БРА II, которым не свойственно развитие этого осложнения. Абсолютными противопоказаниями к назначению ИАПФ являются непереносимость (ангионевротический отек), двусторонний стеноз почечных артерий, беременность. Непереносимость при применении рекомендованных доз ИАПФ не превышает 0,4%.

Титрование дозы ИАПФ – процесс индивидуальный, так как у каждого пациента имеется свой дозовый оптимум и максимум лекарственных средств. Использование комбинации ИАПФ с другими нейрогормональными ингибиторами (β-АБ, АМР) позволяет достигать у подавляющего числа больных ХСН благоприятного эффекта с меньшим риском нежелательных явлений, свойственных максимальным дозам препаратов. Однако будет ошибкой ограничиваться минимальными дозами ИАПФ , если пациент хорошо их переносит и его артериальное давление (АД) находится в пределах нормальных значений, без резкого снижения.

Блокаторы β-адренергических рецепторов. Рациональным обоснованием применения β-АБ в лечении ХСН является блокада симпатико-адреналовой системы (САС), которая у больных с декомпенсацией находится в состоянии хронической гиперактивации и определяет плохой прогноз (высокую смертность). Активность САС прогрессивно нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН, причем начиная со II стадии или II ФК преобладающими становятся негативные дезадаптирующие свойства катехоламинов. В связи с этим применение β-АБ наиболее целесообразно и эффективно у пациентов с клинически выраженной ХСН.

Доказано, что гиперактивация САС способствует достоверному увеличению риска как внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации. Поэтому основная цель применения β-АБ в лечении больных с ХСН – улучшение прогноза и снижение смертности. Кроме того, β-АБ уменьшают степень ремоделирования сердца, т. е. оказывают кардиопротекторное действие, позволяющее замедлять прогрессирование декомпенсации и снижать число госпитализаций. Главным же негативным свойством, препятствующим в течение многих лет включению β-АБ в перечень препаратов первой линии для лечения ХСН, считался их отрицательный инотропный эффект, который, по мнению многих кардиологов и терапевтов, приводил к ухудшению течения заболевания. Сегодня доказана двухфазность влияния β-АБ на центральную гемодинамику у больных ХСН. Действительно, в первые две недели терапии этими препаратами сердечный выброс может снижаться (как за счет уменьшения собственно сократимости, так и в результате снижения частоты сердечных сокращений – ЧСС), а клинические проявления ХСН – даже несколько нарастать. Но затем, в результате уменьшения тахикардии, а следовательно, и снижения потребления миокардом кислорода, кардиомиоциты восстанавливают свою сократимость, и сердечный выброс начинает расти. Причем некоторые β-АБ (карведилол) при длительном применении могут позволить добиваться большего роста ФВ, чем положительные инотропные агенты (в частности, сердечные гликозиды).

? Кому и в какой дозировке назначают β-АБ при ХСН?

Блокаторы β-адренергических рецепторов назначают в сочетании с ИАПФ , а при непереносимости последних – с БРА II, всем больным с клиническими проявлениями ХСН (II-IV ФК) со сниженно (<40%) ФВ ЛЖ при отсутствии противопоказаний. Лечение β-АБ начинают с $^1/_8$ целевой дозы (стартовая доза), увеличивая ее на величину (или удвоенную величину) стартовой дозы не чаще 1 раза в 2 нед, а при плохой переносимости и резком снижении АД или ЧСС – 1 раз в месяц. Как и в случае с ИАПФ , необходимо помнить, что у каждого больного своя оптимальная дозировка β-АБ, которая определяется снижением ЧСС до уровня <70 уд./мин. Только снижение ЧСС определяет эффективность лечения. На каждые 5 ударов снижения ЧСС достигается 18% снижения риска смерти больных ХСН (табл. 4).

Таблица 4. **Дозировки β-АБ, рекомендуемые для лечения больных ХСН (мг × кратность приемов в сутки)**

Препарат	Стартовая доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25×1	10×1
Метопролол сукцинат замедленного высвобождения	12,5-25×1	200×1
Карведилол	3,125×2	25×2
Небиволол	1,25×1	10×1

АМР. Негативная роль вторичного гиперальдостеронизма при ХСН известна давно. Начиная с середины 60-х годов XX ст. спиронолактон в дозах 100-300 мг/сут успешно применялся в комплексной диуретической терапии тяжелой ХСН как калийсберегающий диуретик. Спиронолактон рассматривался именно в качестве надежного партнера тиазидных и петлевых диуретиков. Препарат назначали при обострении явлений декомпенсации в течение 1-3 нед, после достижения компенсации доза препарата уменьшалась. Сегодня спиронолактон назначают начиная с дозы 25 мг/сут (целевая – 50 мг/сут) в комбинации с другими нейрогормональными модуляторами для лечения ХСН. Одновременно используется высокоселективный АМР эплеренон (стартовая и целевая дозы аналогичны дозам спиронолактона и составляют 25 и 50 мг в сутки соответственно). У препарата отсутствуют побочные эффекты в виде гинекомастии и нарушений менструального цикла, он реже вызывает ухудшение функции почек и гиперкалиемию.

? Кому показаны АМР при ХСН?

АМР (спиронолактон и эплеренон) рекомендуются для лечения больных, имеющих клинические проявления ХСН (II-IV ФК) с ФВ ЛЖ сердца <35%. Их назначают на фоне приема ИАПФ (а при их непереносимости – БРА II) и β-АБ.

Блокаторы рецепторов АТ II. Появление второго класса блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – селективных антагонистов рецепторов к АТ II произошло уже после укрепления ИАПФ на позициях препаратов первой линии в терапии декомпенсации. Сегодня уже можно утверждать, что некоторые БРА II – кандесартан, валсартан и лозартан – могут применяться для лечения больных ХСН при непереносимости ИАПФ . Титрование доз БРА II проводится таким же образом, что и титрование ИАПФ (табл. 5).

Таблица 5. **Дозировки БРА II, рекомендуемые больным с ХСН**

Препарат	Стартовая доза	Терапевтическая доза
Кандесартан	4-8 мг×1 р/сут	32 мг×1 р/сут
Валсартан	40 мг×2 р/сут	160 мг×2 р/сут
Лозартан	50 мг×1 р/сут	150 мг×1 р/сут

? Кому показаны БРА II при ХСН?

БРА II при ХСН показаны больным, у которых вследствие приема ИАПФ развиваются такие негативные явления, как кашель или ангионевротический отек. БРА II назначают в комбинации с β-АБ и АМР. Комплексная терапия ИАПФ , β-АБ и БРА II может рассматриваться при непереносимости АМР.

Диуретики. Задержка жидкости в организме и формирование отечного синдрома являются типичным и наиболее ярким проявлением ХСН. Поэтому дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих успешного лечения больных с ХСН.

? Кому назначают диуретические препараты при ХСН?

Диуретические (мочегонные) препараты назначают пациентам с отечным синдромом независимо от ФВ ЛЖ сердца. Чаще всего больным назначают петлевые диуретики, комбинация которых с тиазидовыми может способствовать преодолению рефрактерности отечного синдрома.

Основные принципы диуретической терапии:

- Диуретики применяются с целью устранения отечного синдрома и улучшения клинического состояния и качества жизни больных ХСН.
- Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноз.
- Лечение необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонных препаратов), в последующем подбирая дозу по принципу quantum satis (т. е. в требуемом количестве).
- Дегидратационная терапия при ХСН имеет две фазы – активную (в период декомпенсации) и поддерживающую (для поддержания эуволюмического состояния после достижения компенсации).
- В активной фазе объем выделившейся мочи может превышать таковой употребленной жидкости не более чем на 1 л в сутки при снижении веса ежедневно на 1 кг.
- Стремительная дегидратация приводит к чрезмерной гиперактивации нейрогормонов и «рикошетной» задержке жидкости в организме.
- Прерывистый прием диуретиков при ХСН усугубляет нейрогуморальный дисбаланс.

Сердечные гликозиды. Сердечные гликозиды вот уже более двух столетий остаются в числе приоритетных препаратов в лечении ХСН. Гликозиды имеют три основных механизма действия – положительный инотропный, отрицательный хронотропный и нейромодуляторный эффекты.

? Кому и в каких дозах назначают дигоксин?

1. Больным со стабильной гемодинамикой, персистирующей или постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП), у которых с помощью β-АБ не удается контролировать частоту желудочковых сокращений (ЧЖС) (используют в сочетании с β-АБ).
2. Больным со стабильной гемодинамикой, персистирующей или постоянной формой ФП, которые не переносят β-АБ, с целью контроля ЧЖС.
3. В условиях острой декомпенсации возможно внутривенное введение дигоксина для контроля ЧЖС.
4. Суточные дозы дигоксина при нормальном уровне креатинина крови составляют не более 0,125-0,25 мг, у пациентов пожилого возраста – 0,0625-0,125 мг.

? Кому показан ивабрадин?

1. Больным с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ сердца ≤35%, у которых на фоне лечения ИАПФ (или БРА II при непереносимости ИАПФ), β-АБ в максимально переносимых дозах и АМР показатель ЧСС равен ≥70 уд./мин.
2. Больным с синусовым ритмом и ФП при ФВ ЛЖ сердца ≤35%, у которых на фоне лечения ИАПФ (или БРА II при непереносимости ИАПФ) и АМР и непереносимости β-АБ показатель ЧСС равен ≥70 уд./мин.

Наиболее оправданным методом профилактики внезапной смерти у больных ХСН и жизнеугрожающими аритмиями является имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Антитромбоцитарные препараты, пероральные антикоагулянты, препараты железа назначают по соответствующим показаниям. Для снижения риска внезапной смерти и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий пациентам с ХСН II-IV ФК со сниженной ФВ ЛЖ сердца, получающим ИАПФ (или БРА II при непереносимости ИАПФ), β-АБ и АМР, могут быть назначены омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Одновременно проводится лечение сопутствующей патологии. Все пациенты с ХСН требуют диспансерного наблюдения в соответствии с требованиями существующих нормативных документов.

Ведение больного ХСН – непростая задача. Установление правильного диагноза и своевременное назначение комплексной терапии на первичном этапе оказания медицинской помощи позволяют замедлить прогрессирование синдрома, уменьшить число госпитализаций и улучшить прогноз пациентов в целом.

Список литературы находится в редакции.

Висока якість препаратів КРКА базується на більш ніж 60-річному досвіді

Великі можливості великого сартану

Вальсакор®

валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг

Вальсакор® Н

валсартан 80 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,
валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг

Вальсакор® HD

валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 25 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 25 мг

Валодіп

амлодипін 5 мг/валсартан 80 мг,
амлодипін 5 мг/валсартан 160 мг,
амлодипін 10 мг/валсартан 160 мг

Вальсакор Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг або 160 мг або 320 мг валсартану; Вальсакор Н80: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор Н160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор HD160: 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор Н320: 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор HD320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС С09С А03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг). Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Постінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестаз; анурія, порушення функції нирок [кліренс креатині ну <30 мл/хв.], гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія або симптоматична гіперурикемія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** Зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, зниження лібідо, вертимо, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубіну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну у сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астенія, підвищена втомлюваність. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів АТ1, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадикініну. Антагоністи ангіотензину II не спричинюють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукцію брадикініну та субстанції Р. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. В комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Валодіп Склад: *Валодіп валсартан* 80мг/*амлодипін 5мг № 28, Валодіп валсартан* 160*мг/амлодипін* 5 мг № 28 *Валодіп валсартан 160мг/амлодипін 10 мг №28*, **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ С09D В01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодипіну, 320 мг валсартану). **Побічні реакції :** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усьому діапазоні доз, становила 5,1 %. Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодипіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не були відмічені у ході проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період. *Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодипіну:* часто – блювання, нечасто – алопеція, порушення ритму роботи кишечнику, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична невропатія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння. *Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану* – зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення рівня азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Ukraine, 2016-0026887

ТОВ "КРКА УКРАЇНА", вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua

KRKA

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

Оптимальные подходы к лечению пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

24-26 мая в Киеве состоялась научно-практическая конференция «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине», включавшая многочисленные симпозиумы и дискуссии касательно наиболее актуальных вопросов клиники, диагностики и лечения гипертонии.

В рамках секции, посвященной лечению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующей патологией, был представлен доклад **доктора медицинских наук Ларисы Анатольевны Мищенко (ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев)** на тему «Оптимальные подходы к лечению пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца».

Как свидетельствует статистика, распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в Украине составляет 22 207 случаев на 100 тыс. населения, т.е. в стране почти 8 млн больных ИБС. При этом распространенность ИБС в сочетании с АГ находится на уровне 14 539 случаев на 100 тыс. населения. Таким образом, в Украине насчитывается более 5 млн пациентов с такой коморбидностью (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2015). Приблизительные подсчеты показывают, что 66% больных с ИБС страдают АГ. Вышеупомянутое сочетание коморбидных состояний значительно увеличивает риск кардиоваскулярных событий: согласно исследованию INTERHEART, вклад АГ в популяционный риск инфаркта миокарда (ИМ) составляет 25%. Подсчитано, что наличие гипертензии увеличивает риск первого ИМ почти в 2 раза. В противовес этому, соответственно результатам метаанализа 61 проспективного исследования (n>1 млн, снижение систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт. ст. способно привести к снижению риска смерти от ИБС на 30% и от инсульта – на 40%, что демонстрирует крайнюю важность нормализации показателей артериального давления (АД) (Lewington S. et al., 2002).

Патогенетическая связь АГ и ИБС опосредована несколькими группами факторов: гемодинамическими (повышение САД, увеличение жесткости артерий, возрастание потребности в кислороде, ремоделирование и атеросклероз коронарных артерий); гуморальными (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатоадреналовой системы); генетическими (полиморфизм генов РААС); клеточным гомеостазом кальция, отвечающим за сосудистый тонус, инотропную и хронотропную функции сердечно-сосудистой системы; а также оксидативным стрессом и дисфункцией эндотелия (Rosendorf C. et al., 2015).

Каким же должен быть целевой уровень АД для пациентов с АГ и ИБС? Согласно отечественному унифицированному клиническому протоколу, для общей популяции пациентов с АГ этот показатель составляет <140/90 мм рт. ст. Однако соответственно рекомендациям Американского общества кардиологов, для некоторых категорий больных (например, пациенты после сосудистых катастроф, лица старческого возраста) целевые уровни АД несколько отличаются (табл. 1).

Следует отметить, что чрезмерное снижение АД также нежелательно. По данным регистра CLARIFY (n=22 672), у пациентов с АГ и ИБС снижение САД <120 мм рт. ст. сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульт) на 56%, а снижение диастолического АД (ДАД) до 60-69 мм рт. ст. – на 41%. Уровню ДАД <60 мм рт. ст. сопутствует двукратное увеличение риска кардиоваскулярных осложнений (Vidal-Petiot E. et al., 2016).

Таблица 1. **Целевые уровни АД, рекомендованные AHA/ACC/AHS (2015)**

Целевое АД, мм рт. ст.	Категории пациентов	Класс/уровень доказательности
< 140/90	Ишемическая болезнь сердца	IA
<150/90	Возраст > 80 лет	IIa/B
<130/80	После инфаркта миокарда, инсульта или транзиторной ишемической атаки; значимая аневризма аорты; заболевания периферических артерий	IIb/C

Таким образом, целевой уровень АД для пациентов с подобной коморбидностью (АГ+ИБС) должен составлять <140/90 мм рт. ст., при этом, очевидно, следует избегать снижения систолического АД <120 мм рт. ст. и диастолического <70 мм рт. ст. У данной категории пациентов представляется целесообразным контроль АД на уровне 130-139/80-85 мм рт. ст. и по возможности ближе к нижней границе – именно такой уровень АД предлагается в качестве целевого в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2016 г. (European Guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice, 2016).

Выбор препаратов для лечения пациентов с АГ и ИБС определяется сопутстсвующими клиническими состояниями (заболеваниями) или поражением органов-мишеней (табл. 2).

Таблица 2. **Выбор препаратов у пациентов с АГ и ИБС**

Субклиническое поражение органов-мишеней и сопутствующие клинические состояния	Рекомендованные препараты
ГЛЖ	Антагонисты кальция, БРА, ИАПФ
Ассимптоматический атеросклероз	Антагонисты кальция, ИАПФ
МАУ	ИАПФ, БРА
Почечная дисфункция	ИАПФ, БРА
Перенесенный ИМ	β-блокаторы, ИАПФ, БРА
Перенесенный инсульт	Препарат любого класса
Стенокардия	β-блокаторы, антагонисты кальция
Сахарный диабет	ИАПФ, БРА
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА
Фибрилляция предсердий (профилактика)	ИАПФ, БРА, β-блокаторы

При сочетании АГ и ИБС показано применение β-блокаторов, антагоснистов кальция и блокаторов РААС. В частности, показаниями к применению β-блокаторов (ББ) у пациентов с АГ и ИБС являются стабильная ИБС (ББ – препараты первой линии для влияния на симптомы стенокардии, оказывающие выраженный антиишемический эффект), перенесенный ИМ (ББ назначаются в течение 3 лет после перенесенного острого коронарного синдрома всем пациентам с нормальной фракцией выброса левого желудочка), систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса ≤40%) (ESC Guidelines, 2016; Rosendorf C. et al., 2015).

Антагонисты кальция (АК) также характеризуются мощным антиангинальным действием, в связи с чем широко применяются при сочетании АГ с ИБС. Исследование CAMELOT (1997 пациентов с ИБС, 60% из них – с АГ) показало достоверное преимущество амлодипина над плацебо (на 31%) в отношении снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и потребности в реваскуляризации (Nissen T.E. et al., 2004).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) способны улучшать прогноз при стабильной ИБС, а также обладают дополнительными преимуществами при таких коморбидных состояниях: сахарный диабет, дисфункция левого желудочка (фракция выброса ≤40%), хроническая болезнь почек. Исследование EUROPA (n=12 218), в котором сравнивали периндоприл с плацебо, выявило достоверное снижение относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ и остановки сердца на 20% в группе лечения; испытание HOPE (n=9297) показало подобные результаты для рамиприла: в группе лечения риск кардиоваскулярной смерти, ИМ и инсульта снизился на 22% по сравнению с плацебо (Fox K.M. et al., 2003; Yusuf S. et al., 2000).

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) в многочисленных клинических испытаниях (VALUE, VALIANT, TRANSCEND) продемонстрировали снижение частоты ИМ, инсультов и сердечной недостаточности, а также уменьшение показателей общей и кардиоваскулярной смертности по сравнению с плацебо и препаратами других групп (амлодипин, каптоприл).

Валсартан – один из наиболее распространенных представителей БРА – влияет на многие пути реализации АГ и ИБС, в т.ч. активацию РААС, дисфункцию эндотелия, оксидативный стресс. Валсартан снижает не только периферическое, но и центральное АД, что было продемонстрировано в исследовании VICTORY. Под влиянием валсартана брахиальное САД снизилось на 20,9 мм рт. ст., периферическое ДАД – на 13,8 мм рт. ст., а центральные показатели САД и ДАД – на 19,7 и 14 мм рт. ст. соответственно (VICTORY statistical analysis report, 2015).

В свою очередь, комбинация валсартана и амлодипина обладает более широким действием, охватывая абсолютное большинство патогенетических звеньев кардиоваскулярной патологии (рис. 1). Препарат Валодип (KRKA, Словения) представляет собой комбинацию амлодипина и валсартана в различных дозировках: 5 мг/80 мг, 5 мг/160 мг и 10 мг/160 мг. Наличие трех вариантов соотношения действующих веществ позволяет оптимально подобрать дозировку для каждого пациента в зависимости от комплекса индивидуальных факторов.

Кроме антигипертензивных средств, призванных минимизировать суммарный кардиоваскулярный риск путем снижения АД, препаратами, направленными

Продолжение на стр. 18.

Оптимальные подходы к лечению пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

Продолжение. Начало на стр. 17.

Рис. 1. Комбинация валсартан/амлодипин: возможные механизмы улучшения прогноза пациентов с АГ и ИБС

на улучшение прогноза при сочетании АГ с ИБС, являются ацетилсалициловая кислота (АСК) и/или клопидогрель, статины и блокаторы РААС (ИАПФ или БРА) (European Society of Cardiology Guidelines, 2016). В тактике назначения антитромбоцитарных препаратов таким больным средством выбора является АСК, а клопидогрель применяется при ее непереносимости. Однако рекомендации Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2013) указывают, что терапия препаратами АСК должна назначаться только после достижения контроля АД.

Что касается статинотерапии, применяется стратегия «лечение до цели», согласно которой пациенты группы очень высокого риска должны достичь уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) <1,8 ммоль/л и/или снижения на ≥50%. При невозможности достижения целевого уровня ХС ЛПНП следует снизить исходный показатель на 50% (рекомендации Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемий, 2016).

Известно, что различные статины характеризуются разной эффективностью, в частности розувастатин обеспечивает мощное снижение уровня ХС ЛПНП в сравнительно небольших дозах. Например, 20 мг розувастатина обеспечивает такой же гиполипидемический эффект, как 40 мг аторвастатина (табл. 3). При этом использование более низких дозировок статинов позволяет улучшить безопасность лечения, так как побочные эффекты статинов являются дозозависимыми.

Таблиця 3. **Средние показатели относительно снижения уровня ХС ЛПНП в результате лечения статинами**

	Дневная доза				
	5 мг	10 мг	20 мг	40 мг	80 мг
Правастатин	15%	20%	24%	29%	33%
Симвастатин	23%	27%	32%	37%	42%
Аторвастатин	31%	37%	43%	49%	55%
Розувастатин	38%	43%	48%	53%	58%

Примечание: ячейки, выделенные цветом. указывают наиболее эффективные режимы терапии, которые могут снизить уровень ХС вдвое, независимо от характеристик пациентов, в том числе от исходного уровня ХС.

Из препаратов розувастатина значительный интерес представляет Роксера (KRKA, Словения), которая имеет самый широкий спектр дозировок, включая промежуточные дозы 15 мг и 30 мг (рис. 2). Широчайший спектр дозировок Роксеры позволяет оптимизировать лечение в зависимости от индивидуальных потребностей каждого пациента. Особого внимания заслуживает дозировка Роксеры 15 мг, позволяющая достичь снижения ХС ЛПНП на 50% – одной из целей лечения пациентов с ИБС. На данный момент Роксера является наиболее исследованным генерическим розувастатином. Одно из клинических исследований ROSU-PATH продемонстрировало преимущества стартового назначения Роксеры в дозе 15 мг по сравнению с дозой 10 мг, что проявлялось как более высокой степенью снижения ХС ЛПНП, так и более частым достижением пациентами целевых уровней холестерина, т. е. незначительное увеличение дозы розувастатина привело к значительному увеличению эффективности лечения. При этом безопасность лечения обеими дозами не отличалась. Поэтому для пациентов очень высокого риска, к которым относятся все больные с ИБС, дозировку 15 мг можно рассматривать как оптимальную дозу для начала статинотерапии (рис. 3).

В наше время значительное внимание научно-практического медицинского сообщества привлекает вопрос приверженности к лечению и его влияния на эффективность терапии. На показатель приверженности влияют не только классы назначаемых препаратов, но и порядок их назначения. Так, в ретроспективном анализе базы данных PHARMetrics Integrated Outcomes было показано, что в случае назначения статина первым, до антигипертензивного препарата, приверженность к терапии составляла 23%, в случае обратной последовательности (антигипертензивное средство, далее статин) она была несколько выше – 29%, а одномоментное назначение этих средств обеспечивало еще более высокий показатель приверженности пациентов к лечению – 38% (Chapman R.H. et al., 2003).

Не вызывает сомнения, что фиксированные комбинации способствуют улучшению комплайенса по сравнению с теми же препаратами, назначенными по отдельности. Все исследования антигипертензивной терапии, оцененные в метаанализе A.K. Gupta и соавт. (2015), показали безусловное преимущество фиксированных комбинаций, назначение которых в среднем улучшает показатели приверженности к лечению на 29%.

Таким образом, АГ и ИБС являются крайне распространенными в Украине и мире коморбидными состояниями. Такие пациенты относятся к категории очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, что требует особого внимания лечащего врача к такому больному, а именно достижения и поддержания целевых уровней АД и ХС ЛПНП, что возможно исключительно в рамках высокой приверженности к лечению. Возможностями для дальнейшей оптимизации терапии больных с АГ и ИБС являются использование фиксированных комбинаций (ИАПФ/БРА+АК), одномоментное назначение антигипертензивных препаратов и статинов, а также применение медикаментов в форме полипилл. Комбинация валсартана с амлодипином (Валодип, KRKA, Словения) обеспечивает влияние на большинство элементов патогенеза АГ и ИБС, эффективно снижая АД и обеспечивая органопротекцию. Оптимальной стартовой дозой для статинотерапии у больных с указанной выше коморбидностью является 15 мг розувастатина.

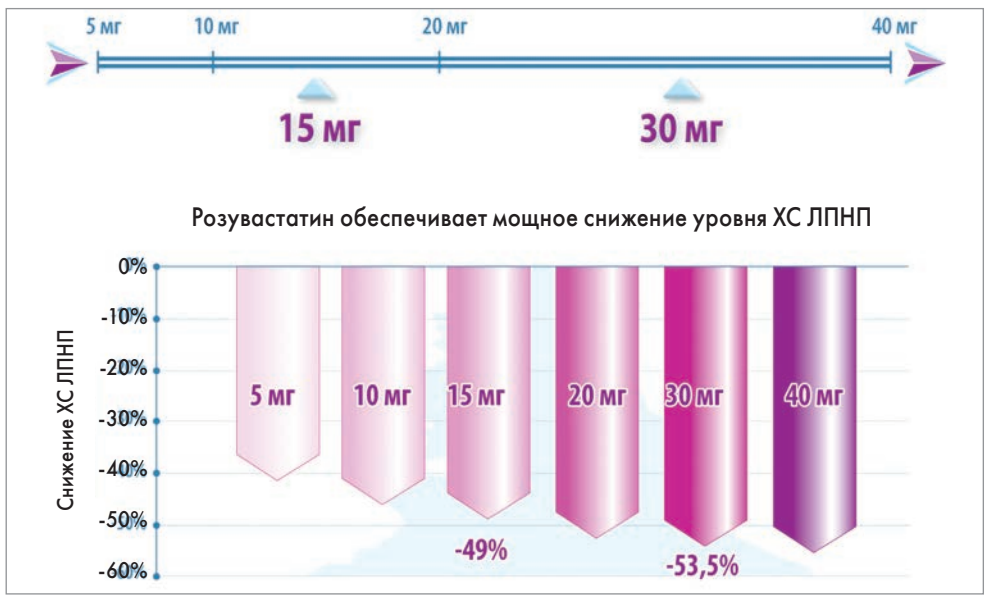


Рис. 2. Промежуточные дозы Роксеры (розувастатина) для большей эффективности

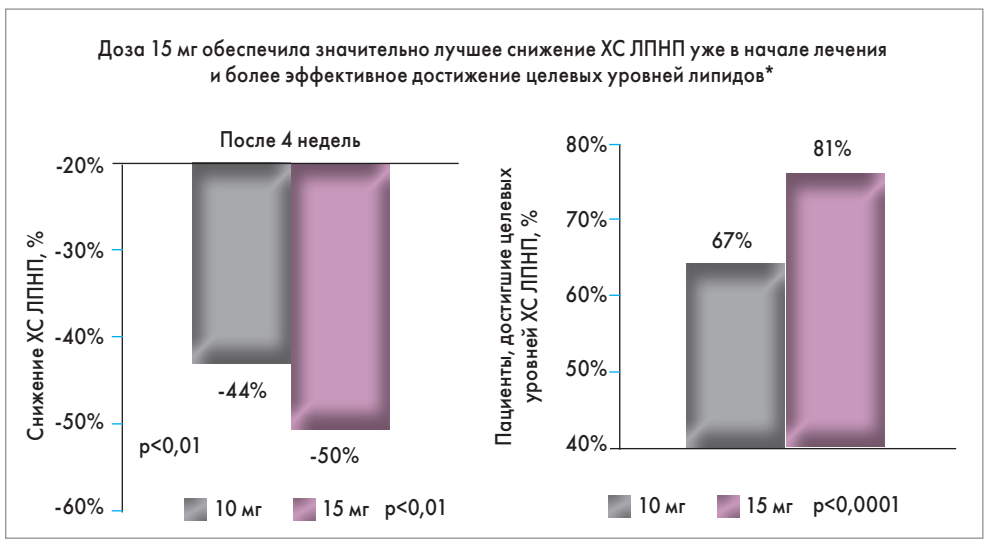


Рис. 3. Роксера 15 мг – значительное увеличение эффективности при минимальном увеличении дозы (Smrekar J., 2015)

*Примечание: *В сравнении с дозой 10 мг.*

Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень[1,2]

АТОРИС

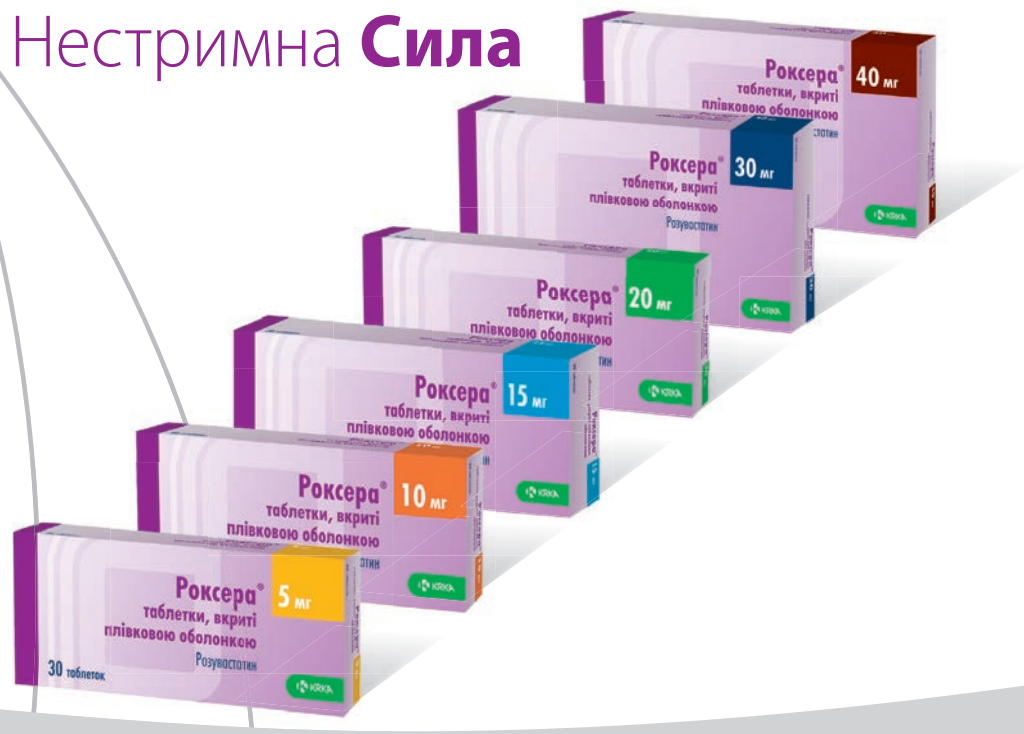
таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг *аторвастатин*

Надійний шлях до мети

Роксера®

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

Нестримна **Сила**



Аторис. Склад. 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг або 60 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТС С10А А05. **Показання.** Гіперліпідемія. (Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10-17 років)). Попередження серцево-судинних захворювань і ускладнень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого ґенезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів. Під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. З боку психіки: кошмарні сновидіння, безсоння. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія. З боку обміну речовин та харчування: гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія. З боку нервової системи: головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані, носова кровотеча. Інфекції та інвазії: назофарингіт. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку органів зору: затьмарення зору, порушення зору. З боку органів слуху: дзвін у вухах, втрата слуху. З боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперглікемія. З боку травної системи: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. Гепатобіліарні порушення: гепатит, холестаз, печінкова недостатність. З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. З боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, шиї, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія. Загальні порушення: нездужання, пірексія, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинкінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30-46%), ХС ЛПНЩ (41-61%), аполіпопротеїну В (34-50%) та ТГ (14-33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпіди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 9 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Загальний стан. Астенія. З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. З боку ендокринної системи. Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). З боку нервової системи. Головний біль, запаморочення. З боку травної системи. Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Свербіж, висип та кропив'янка. З боку скелетно-м'язової системи. Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. З боку нирок. Протеїнурія. З боку печінки. Збільшення рівня трансаміназ. Лабораторні показники. Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинкінази. Також можливе підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450, який не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток в упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d. d., Novo mesto, 2015 (http://www.krka.biz/en/) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38).

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

KRKA

Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

J.L. Anderson, D.A. Morrow, США

Острый инфаркт миокарда

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМспST/ОИМбпST) или без такового – распространенная ургентная кардиологическая патология, сопровождающаяся потенциально значимым риском заболеваемости и смертности. На протяжении последних трех десятилетий уровень лечения ОИМ существенно повысился и продолжает эволюционировать. Представленный вниманию читателя обзор фокусируется на первоначальной клинической картине и внутрибольничной терапии ОИМ 1 типа.

Дефиниция и типы ОИМ

ОИМ представляет собой миокардиальный некроз, вызванный нестабильным ишемическим синдромом. На практике это заболевание диагностируется и оценивается на основании данных клинического осмотра, электрокардиографии (ЭКГ), биохимического обследования, инвазивного и неинвазивного визуализирующих исследований, патоморфологической оценки.

ОИМ классифицируется на основании наличия/отсутствия подъема сегмента ST на ЭКГ и подразделяется на шесть типов. Инфаркт:

- обусловленный атеротромбозом коронарных сосудов (1 тип);
- обусловленный несоответствием кровоснабжения потребностям миокарда и не являющийся результатом острого атеротромбоза (2 тип);
- ставший причиной внезапной смерти без возможности подтверждения данного факта биомаркерами или данными ЭКГ (3 тип);
- связанный с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ; 4а тип);
- ассоциированный с тромбозом коронарного стента (4b тип);
- спровоцированный аортокоронарным шунтированием (АКШ; 5 тип).

Эпидемиология

Эпидемиологическая характеристика ОИМ претерпела значительные изменения за последние 30-40 лет. С 1987 г. стандартизированный показатель заболеваемости ОИМ или фатальной ишемической болезнью сердца (ИБС) в США снизился до 4-5% в год. В то же время ежегодно регистрируется примерно 550 тыс. впервые выявленных случаев ОИМ и 200 тыс. случаев его рецидива. Во всем мире ИБС занимает лидирующие позиции в бремени заболеваний, оцененном на основании количества утраченных лет жизни с поправкой на длительность инвалидизации. Одновременно с этим глобальное бремя кардиоваскулярных заболеваний и ОИМ сместилось в страны с низким/средним уровнем дохода – >80% смертей вследствие кардиоваскулярных причин во всем мире.

Патобиологические особенности и факторы риска

Обычно инициирующим механизмом ОИМ является разрыв или эрозия нестабильной нагруженной липидами атеросклеротической коронарной бляшки, приводящая к попаданию в циркулирующую кровь высокотромбогенных ядер и матриксного материала бляшки. В наш век достаточно успешной гиполипидемической терапии доля случаев, в которых первопричиной заболевания является эрозирование бляшки, значимо возрастает по сравнению с количеством случаев инфаркта из-за разрыва бляшки.

Полная окклюзия тромбом, как правило, приводит к развитию ОИМспST. Частичная окклюзия или окллюзия при наличии коллатерального кровообращения становится причиной возникновения ОИМбпST или нестабильной стенокардии (острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКС бпST).

Первичный медицинский осмотр, диагностическая сортировка и стратификация риска

Пациентов с ОИМ могут беспокоить типичный дискомфорт в грудной клетке ишемического типа или одышка, тошнота, необъяснимая слабость или совокупность этих симптомов. Если имеются подозрения в отношении ОКС, пациента следует немедленно доставить в отделение скорой помощи для обследования (рекомендация Американского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца, American College of Cardiology – American Heart Association (ACC-AHA): класс рекомендации I, уровень доказательности C). Выполняют ЭКГ в 12 отведениях и оценивают наличие ишемических изменений. Обследование необходимо выполнить менее чем за 10 мин после поступления пациента в отделение скорой помощи (рекомендация ACC-AHA: 1C),– проводится также измерение уровня кардиального тропонина в крови (рекомендация ACC-AHA: IA). На основании анализа данных анамнеза и ЭКГ проводится быстрая диагностическая сортировка с классификацией случая как ОИМспST, возможный или вероятный ОКСбпST и неишемическая боль в грудной клетке, что диктует принятие первых шести ключевых терапевтических решений (табл. 1). Серийное определение биомаркеров выполняется с целью дифференциации ОКСбпST на ОИМбпST или нестабильную стенокардию.

Последовательное определение уровня кардиального тропонина является предпочтительным биомаркером для дифференциации ОИМбпST от нестабильной стенокардии и заболеваний, отличных от ОКС. При соответствующем клиническом контексте ОИМ диагностируется на основании повышения или снижения уровня тропонина, по крайней мере, по одному значению, превышающему 99-й перцентиль в здоровой контрольной популяции (верхняя граница нормы). Это повышение или снижение уровня тропонина особенно важно, поскольку данный тест является наиболее чувствительным среди всех внедренных.

Высокочувствительные методы оценки уровня тропонина (сегодня доступные только за пределами США) повышают диагностическую чувствительность и дают возможность оперативно, в течение 1-2 ч, исключить ИМ; они включают аналитические подходы, способные снять подозрение в отношении развития ОИМ после получения всего одного образца. Однако подобное тестирование имеет низкую клиническую специфичность в отношении ОИМ; высокочувствительный анализ определяет наличие тропонина у многих здоровых людей, а повышенный его уровень наблюдается при ряде заболеваний, отличных от ОИМ, включая миокардит и другие причины повреждения миокарда; сердечную, почечную и респираторную недостаточность, инсульт или внутричерепное кровотечение, септический шок и хроническое структурное заболевание сердца. Учитывая существующие методы оценки уровня тропонина, дополнительное определение уровня креатинкиназы МВ или миоглобина, распространенное в практическом здравоохранении, является излишним и более не рекомендуется (рекомендация ACC-AHA: IIIA).

При первоначальной оценке риска у пациента с подозрением на ОКС следует рассмотреть два варианта развития событий: первый – что возникший синдром на самом деле является ОКС, и второй – если диагноз подтвердился, существует риск раннего неблагоприятного исхода, который связан с имеющимися клиническими проявлениями, а не с факторами риска ИБС. Две валидизированные модели были разработаны для оценки указанного риска: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) и Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), они доступны онлайн и могут использоваться при оказании первичной медицинской помощи (рекомендация ACC-AHA: IIaB).

Первичная медицинская помощь

Догоспитальная помощь

Остановка сердца на догоспитальном этапе и расширение зоны некроза – основные факторы в ОИМ-ассоциированной заболеваемости и смертности. Именно эти факторы делают быстрый первичный осмотр, назначение курса лечения и срочную госпитализацию основными элементами первичной медицинской помощи. Оценка ЭКГ на данном этапе с последующим сообщением диагноза ОИМспST в стационар, а также предпочтительная транспортировка пациента в лечебное учреждение, где имеется все необходимое для проведения ЧКВ, в том числе соответствующее оборудование и опытные специалисты, дает шансы на достижение лучших клинических исходов. Эта стратегия поможет сэкономить примерно 15 мин времени, но не снизит стоимость лечения; процент ложной активации протокола ОИМспST остается достаточно высоким и составляет 36%.

В исследовании ATLANTIC изучалась результативность приема ингибитора рецепторов $P2Y_{12}$ тикагрелора на догоспитальном этапе у пациентов с ОИМспST. Лечение было эффективным, но не улучшало коронарную перфузию перед проведением ЧКВ. Два рандомизированных исследования догоспитальной индукции терапевтической гипотермии у реанимированных пациентов, перенесших остановку сердца во внебольничных условиях, с первоначальной фибрилляцией желудочков продемонстрировали, что быстрая инфузия больших объемов охлажденных жидкостей, вводимых парамедиками, умеренно снижает температуру тела ко времени прибытия в стационар, но не улучшает исходы на момент выписки по сравнению с внутрибольничным охлаждением.

Отделение интенсивной терапии и раннее стационарное лечение

Первоначальное лечение ОКС включает в себя постельный режим с ЭКГ-мониторингом и быструю инициацию антитромботической терапии. Выраженность симптомов обусловливает другие особенности общего ухода (табл. 2).

Несмотря на то что рутинная оксигенотерапия до сих пор широко распространена, имеющиеся на сегодняшний день научные данные не подтверждают целесообразность ее применения у пациентов с нормальным уровнем кислорода в крови. Таким образом, назначение кислорода рекомендуется только у пациентов с гипоксемией (насыщение кислорода <90%), респираторным дистресс-синдромом или другими факторами риска гипоксемии (табл. 2).

Сублингвальный прием нитроглицерина первоначально показан для устранения ишемического дискомфорта; его применение может быть продолжено в виде внутривенной инфузии при продолжающемся ишемическом дискомфорте, застойной сердечной недостаточности (СН) или неконтролируемой гипертензии. Терапия β-блокаторами остается предметом дискуссий, но в целом их применение поддерживается при инициации терапии в течение первых 24 ч после госпитализации. Пероральный прием, как правило, безопасен, внутривенная терапия резервируется для стойкой гипертензии. Назначения β-блокаторов следует избегать, если у пациента имеются факторы риска кардиогенного шока. Инициация или продолжение высокоинтенсивной статинотерапии основывается на благоприятном плейотропном, а также гиполипидемическом действии и улучшении сердечно-сосудистых исходов. Кроме того, применение ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензиногена играет важную роль в лечении ОКС, особенно у пациентов с передним ОИМ, дисфункцией желудочков или СН. При отсутствии противопоказаний такая терапия начинается в течение 24 ч после госпитализации. Пациенты, ранее перенесшие ОИМ, также являются кандидатами для назначения ингибиторов альдостерона (рекомендация ACC-AHA: IA).

Выбор терапевтической стратегии
Лечение ОИМспST

Ургентная реперфузия ишемизированного миокарда, находящегося в процессе становления инфаркта, вот уже 30 лет является наиболее важным шагом в лечении ОИМспST и первичной терапевтической целью. Коронарная реперфузия осуществляется посредством первичного ЧКВ (ангиопластики или стентирования) или внутривенной фибринолитической терапии. Оперативное проведение ЧКВ (целевые значения: ≤90 мин с момента первого медицинского контакта) – предпочтительная стратегия для стационара, где возможно проведение ЧКВ при ОИМспST с началом симптоматики в течение предшествующих 12 ч (рекомендация ACC-AHA: IA) и при ОИМспST с кардиогенным шоком, вне зависимости от времени (рекомендация ACC-AHA: IB). Преимуществами первичного ЧКВ в сравнении с фибринолизом являются низкие показатели раннего летального исхода, повторного инфаркта, внутричерепного кровотечения. Однако если ЧКВ задерживается более чем на 120 мин, фибринолитическая терапия должна быть проведена при условии отсутствия противопоказаний (рекомендация ACC-AHA: IA) с последующим рассмотрением перевода больного в течение 3-24 ч в лечебные учреждения, где возможно проведение ЧКВ (рекомендация ACC-AHA: IB). Благодаря широкому применению реперфузионной терапии для лечения ОИМспST показатели 30-дневной смертности значительно снизились – с более чем 20% до менее чем 5%.

Недавно внесенные изменения в терапию ОИМ в основном включают в себя лечение в лаборатории катетеризации сердца. Имплантация стентов с лекарственным покрытием или непокрытого металлического стента поддерживается руководствами по лечению ОИМспST. Второе поколение стентов с лекарственными покрытиями доказало свою ключевую роль в ЧКВ. В 2013 г. сетевой анализ, включивший 22 исследования с участием больных ОИМспST (n=12 548), выявил доказательства очевидного улучшения исходов в связи с переходом от использования простых металлических стентов первого поколения к стентам второго поколения – с лекарственным покрытием. Кобальт-хромовые эверолимус-выделяющие стенты имеют наиболее благоприятные профили безопасности и эффективности, ассоциированные с уменьшением показателей кардиальной смертности, ОИМ, тромбоза стента по сравнению с аналогичными профилями металлических стентов без лекарственного покрытия.

Существующее противоречие в отношении процедуры ЧКВ при ОИМспST заключается в подходе к лечению стеноза инфаркт-независимой коронарной артерии. Проведение ЧКВ при инфаркт-независимом стенозе было противопоказано на основании данных обсервационных исследований, имевших систематическую ошибку отбора. В 3 недавно проведенных рандомизированных исследованиях с выборками среднего размера (n=296-627) было зафиксировано уменьшение ишемически-обусловленной реваскуляризации и переменное влияние на риски рецидива ИМ и смерти при проведении ЧКВ при инфаркт-независимом стенозе. В 2015 г. систематический обзор 5 исследований (n=1568) подтвердил снижение риска повторной реваскуляризации (ОР 0,36; 95% ДИ 0,27-0,48), выявил низкий риск нефатального ИМ (ОР 0,58; 95% ДИ 0,36-0,93) с неопределенным влиянием на риск летального исхода (ОР 0,82; 95% ДИ 0,53-1,26). На основании этих доказательных данных ЧКВ при инфаркт-независимом стенозе может рассматриваться в качестве первичной процедуры у гемодинамически стабильных пациентов или как многоэтапная процедура (рекомендация ACC-AHA: IIbB).

Более ранние исследования показали превосходство мануальной аспирации тромбов при первичном ЧКВ, однако результаты более поздних испытаний не подтвердили эти данные. В одном широкомасштабном исследовании (n=10 732) было доказано, что мануальная аспирация не оказывала значимого влияния на риск летального исхода вследствие кардиоваскулярных причин, развития ИМ, тяжелой СН в течение 180 дней по сравнению с традиционным ЧКВ (без аспирационной тромбэктомии; отношение рисков, ОтР 0,99); риск инсульта к 30-му дню возрастал при выполнении мануальной аспирации (0,7 vs 0,3%). Аналогично, в метаанализе 17 исследований (n=20 960) аспирационная тромбэктомия не подтвердила свое превосходство в уменьшении риска летального исхода или повторного инфаркта (ОтР 0,90; p=0,11). Сегодня рутинная аспирация тромбов во время проведения ЧКВ не рекомендуется, а избирательное использование этого метода рассматривается как недостаточно обоснованное (рекомендация ACC-AHA: IIbC).

Чтобы исключить неблагоприятные исходы из-за возникновения кровотечений при ЧКВ, рекомендуется использовать лучевой доступ для проведения коронарной ангиографии и ЧКВ, особенно у пациентов с ОИМспST, для которых очень характерно возникновение кровотечений из мест доступа. Метаанализ 12 рандомизированных исследований, сравнивавших лучевой и феморальный доступы при ЧКВ в лечении ОИМспST, показал, что использование лучевой артерии ассоциировано с более низкой частотой развития кровотечений из мест доступа (2,1 vs 5,6%), больших кровотечений (1,4 vs 2,9%), летального исхода (2,7 vs 4,7%), несмотря на то что процедура длилась чуть больше 2 мин. В самом последнем и широкомасштабном исследовании пациентов с ОИМспST/ОИМбпST (n=8404) рандомизировали для лучевого или феморального доступа. Лучевой доступ был ассоциирован с уменьшением неблагоприятных клинических событий к 30-му дню, что приводило к снижению числа летальных исходов, больших кровотечений, он также продемонстрировал преимущества при обоих типах ОИМ. Одной из проблем, связанных с быстрым внедрением радиального доступа в общую практику, является преодоление кривой обучения для достижения результатов, наблюдаемых в клинических исследованиях.

Продолжение на стр. 22.

Таблица 1. **Шесть первоначальных диагностических и терапевтических решений, касающихся пациентов с болью в грудной клетке и возможным ОКС**

1. Провести стратификацию ОКС (ОИМспST, ОИМбпST, возможная или вероятная нестабильная стенокардия, неишемическая патология) на основании данных анамнеза болезни, обследования, ЭКГ, результатов определения уровня кардиального тропонина.
2. Оценить риск кардиоваскулярной смерти или рецидива ишемии (высокий, средний, низкий) на основании клинических данных, результатов ЭКГ, определения уровня тропонина; могут использоваться шкалы для определения совокупного риска (TIMI или GRACE).
3. Инициировать основной уход: ограничить активность, назначить аспирин, нитроглицерин и статин, рассмотреть целесообразность назначения кислорода, β-блокатора или морфина.
4. Выбрать инвазивную или неинвазивную (противоишемическую) первоначальную стратегию; выбор раннего инвазивного лечения основывается на риске и предпочтениях пациента.
5. Выбрать второй антитромбоцитарный препарат и добавить к аспирину (ингибитор $P2Y_{12}$ или ингибитор рецепторов гликопротеина IIb/IIIa); выбор основывается на риске тромбообразования, кровотечения, времени проведения инвазивной стратегии, вероятной потребности в хирургической реваскуляризации.
6. Выбрать антикоагулянтный препарат (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс или бивалирудин) в соответствии с первоначальной терапевтической стратегией (инвазивной или неинвазивной) и с учетом риска кровотечения.

Примечания: шкала TIMI – тромболизис при ИМ; GRACE – Глобальный регистр острых коронарных событий.

Таблица 2. **Подход к фармакотерапии при раннем стационарном лечении пациентов с ОКСбпST**

Терапевтическая цель	Вмешательство
Несоответствие коронарного кровотока потребностям миокарда	*Оксигенотерапия:* дополнительно использовать кислород, только если насыщение кислородом <90%. *Аналгетики:* внутривенное введение морфина (1-5 мг; можно повторить через 5-30 мин при необходимости) может быть целесообразно у пациентов с персистирующей ишемической болью. *Нитраты:* принять нитроглицерин сублингвально (0,3-0,4 мг; при необходимости можно повторить через 5 мин, 2 раза) при ишемической боли и внутривенное введение нитроглицерина при персистирующей ишемии, СН или гипертензии. *β-Блокаторы:* прием перорального β-блокатора следует начать в первые 24 ч, если нет признаков СН, состояний с низким сердечным выбросом, риска инсульта или других противопоказаний. *Блокаторы Ca^{2+}-каналов:* блокатор Ca^{2+}-каналов (недигидропиридиновый) следует использовать при персистирующей ишемии, когда β-блокаторы неэффективны, противопоказаны или имеют неприемлемые побочные эффекты
Коронарный тромб	*Антитромбоцитарная терапия:* принять пероральный аспирин (первоначальная доза 162-325 мг, затем 81-325 мг/сут неопределенно долго) и ингибитор $P2Y_{12}$. *Антикоагулянтная терапия:* назначить внутривенное введение антикоагулянтного препарата всем пациентам вне зависимости от выбранной стратегии
Нестабильная атерома или прогрессирование заболевания	*Статинотерапия:* инициировать или продолжить высокоинтенсивную пероральную статинотерапию (40-80 мг аторвостатина или 20-40 мг розувастатина при госпитализации, затем ежедневно) для понижения уровня холестерина. *ИАПФ:* прием ИАПФ следует рекомендовать всем пациентам с ФВ ЛЖ <0,40%, а также больным гипертензией, сахарным диабетом, стабильным хроническим заболеванием почек; ИАПФ могут также назначаться всем другим пациентам с кардиальной или иной сосудистой патологией

Примечания: ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3. **Инвазивная и неинвазивная противоишемическая стратегия у пациентов с ОКСбпST**

Переменная	Инвазивное вмешательство			Неинвазивная противоишемическая стратегия
	Немедленное	Раннее	Отложенное	
Время	До 2 ч	До 24 ч	25-72 ч	Зависит от спонтанной или спровоцированной ишемии
Показания	Рефрактерная стенокардия, впервые выявленная СН, впервые возникшая / прогрессирующая митральная регургитация, рецидивирующая стенокардия на фоне максимальной медикаментозной терапии	Высокий риск (шкала GRACE>140), увеличение уровня тропонина, новая депрессия сегмента ST	Средний риск (шкала GRACE>140, TIMI ≥2), ФВ ЛЖ <40%, постинфарктная стенокардия, сахарный диабет, почечная недостаточность, ранее перенесенное АКШ, недавнее ЧКВ (6 мес)	Низкий риск (шкала TIMI 0-1), женщины с низким риском и тропонин-негативные пациентки, предпочтения пациента/врача при отсутствии признаков высокого риска, недоступность интервенционных центров или высококвалифицированных специалистов

J.L. Anderson, D.A. Morrow, США

Острый инфаркт миокарда

Продолжение. Начало на стр. 20.

Лечение ОКСбпST

Учитывая остаточное кровоснабжение в ишемизированной зоне при ОКСбпST, ургентность и подход к реваскуляризации отличаются от таковых при ОИМспST. После установления подтвержденного или вероятного диагноза ОКСбпST пациента дифференцируют для выбора инвазивной или неинвазивной противоишемической стратегии (например, инициальная медикаментозная терапия с ангиографией резервируются для спонтанной или спровоцированной ишемии).

Инвазивная стратегия способствует улучшению исходов и рекомендована большинству пациентов; потребность в неотложной ангиографии (выполняемой с целью реваскуляризации) зависит от наличия/отсутствия признаков высокого риска (табл. 3).

Если первоначальная медикаментозная терапия стабилизирует гемодинамическое состояние пациента и купирует ишемический дискомфорт, то ангиография может быть выполнена на протяжении 12-24 ч. Более пролонгированный подход (с ангиографией, выполненной в течение 25-72 ч) является выбором для пациентов с непосредственно низким риском. У пациентов в нестабильном состоянии, а также у больных ОИМспST выполняется ургентное ЧКВ.

Неинвазивная противоишемическая стратегия предназначена для больных с низким риском рецидива ишемии (особенно у женщин с низким риском и других пациентов, у которых проведение ангиографии ассоциировано с чрезмерным риском), пациентов стационаров, где интервенционные вмешательства не проводятся, а также на основании предпочтений пациента/врача. Фибринолитическая терапия может оказать негативное влияние на состояние пациентов с ОКСбпST, поэтому им она противопоказана. При проведении ангиографии наиболее распространенной методикой является ЧКВ, но, с учетом анатомии коронарных артерий и клинических данных, может быть принято решение о выполнении АКШ вместо ЧКВ или отказе от проведения вмешательства. Прохождение инфаркт-независимых артерий должно осуществляться с теми же предосторожностями, что и у больных ОИМспST. Действительно, из-за того что инфаркт-зависимые артерии трудно достоверно идентифицировать у пациентов с ОКСбпST, часто выполняется одновременное многососудистое ЧКВ, если пациент является гемодинамически стабильным.

Антитромботическая терапия

Принимая во внимание роль коронарного тромбоза в развитии ОИМ, особое место в лечении ОКС отводится антитромботической терапии.

Антитромбоцитарные препараты

Аспирин, не покрытый кишечнорастворимой оболочкой, в дозе 162-325 мг, рекомендуется при первом медицинском контакте всем пациентам с ОКС (рекомендация ACC-AHA: IA). Нагрузочная доза аспирина заменяется ежедневной поддерживающей дозой (81-325 мг), назначаемой на неопределенный срок (рекомендация ACC-AHA: IA). Однако поддерживающая доза аспирина (81 мг) требует назначения тикагрелора или, предпочтительно, прасугреля; точная доза клопидогреля остается неопределенной. В широкомасштабном исследовании CURRENT-OASIS 7, имевшем факторный дизайн, пациентов с ОКС рандомизировали для приема двойной дозы клопидогреля (нагрузочная доза 600 мг в 1-й день с последующим приемом 150 мг/сут на протяжении 6 дней, затем – 75 мг/сут), стандартной дозы клопидогреля (нагрузочная доза 300 мг, затем – 75 мг/сут), а также высоких (300-325 мг/сут) или низких (75-100 мг/сут) доз аспирина. Номинальное преимущество наблюдалось у пациентов, перенесших ЧКВ согласно протоколу и получавших двойную дозу клопидогреля и высокую дозу аспирина на протяжении 1 нед (p=0,03 для взаимодействия).

В дополнение к аспирину всем пациентам высокого риска рекомендуются пероральные ингибиторы $P2Y_{12}$ (клопидогрель, прасугрель, тикагрелор). Больным ОИМспST, перенесшим первичное ЧКВ, нагрузочную дозу следует давать как можно раньше или во время ЧКВ с последующим ежедневным приемом поддерживающей дозы на протяжении 1 года (рекомендация ACC-AHA: IA). Результаты двух рандомизированных исследований не смогли подтвердить целесообразность рутинного первичного применения прасугреля или тикагрелора перед своевременным ЧКВ у пациентов с ОКС. Поскольку прасугрель и тикагрелор – более мощные препараты, чем клопидогрель, при проведении первичного ЧКВ им может быть отдано предпочтение. Клопидогрель назначается в дополнение к фибринолитической терапии, его прием продолжается после ее окончания еще на протяжении минимум 14 дней (рекомендация ACC-AHA: IA) и максимум в течение 1 года (рекомендация ACC-AHA: IC). При ОКСбпST клопидогрель или тикагрелор показаны пациентам, стратифицированным для проведения ранней инвазивной или неинвазивной противоишемической стратегии (рекомендация ACC-AHA: IB). Прасугрель является препаратом выбора при ОКСбпST, который ведется посредством раннего инвазивного подхода во время стентирования (рекомендация ACC-AHA IB). Тикагрелор и прасугрель более эффективны, чем клопидогрель, и широко назначаются пациентам без высокого риска кровотечения (например, больным без отягощенного анамнеза по инсульту или транзиторной ишемической атаке) (рекомендация ACC-AHA: IB).

Роль ингибиторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa (старый класс антитромбоцитарных препаратов, вводимых внутривенно) в лечении ОКС несколько ограниченна, но при необходимости они могут быть применены для обеспечения быстрого наступления антитромбоцитарного действия (до того, как пациент поступит в лабораторию катетеризации сердца) или в качестве профилактики и лечения перипроцедурных тромботических осложнений. Кангрелор, короткодействующий внутривенный ингибитор $P2Y_{12}$, недавно стал доступен в качестве дополнения к ЧКВ для уменьшения риска перипроцедурных ишемических событий у пациентов, ранее не принимавших ингибитор $P2Y_{12}$ или ингибитор рецепторов гликопротеина IIb/IIa. По быстроте наступления/окончания действия кангрелор превосходит клопидогрель в том случае, когда не было преднагрузки клопидогрелем; но кангрелор не сравнивался с прасугрелем, тикагрелором или ингибиторами рецепторов гликопротеина IIb/IIa.

Антикоагулянтные препараты

Введение парентерального антикоагулянтного препарата (нефракционированного гепарина, эноксапарина, бивалирудина, фондапаринкуса) рекомендуется у пациентов с ОКС (рекомендация ACC-AHA: IA). Монотерапия фондапаринуксом не позволяет достичь адекватной антикоагуляции для поддержания ЧКВ, но он используется в медикаментозной терапии, особенно при высоком риске кровотечения. Эффективность эноксапарина несколько превосходит таковую нефракционированного гепарина, особенно при использовании неинвазивной стратегии. При неинвазивном лечении ОКС антикоагулянты назначаются как минимум на протяжении двух дней, желательно – на протяжении всего периода госпитализации (до 8 дней) или до выполнения ЧКВ.

Антикоагулянты, как правило, отменяют после неосложненного ЧКВ. В настоящее время является дискуссионным вопрос: что выбрать – бивалирудин или гепарин? Ранее проведенные исследования продемонстрировали, что бивалирудин уменьшает риск большого кровотечения по сравнению с гепарином или эноксапарином в сочетании с ингибитором рецепторов гликопротеина IIb/IIa. Однако в этих же исследованиях зафиксирован рост числа ишемических событий при приеме бивалирудина, а также частоты случаев острых тромбозов стентов у пациентов с ОИМспST. В исследовании HEAT-PPCI сравнивалась эффективность неотложного применения ингибиторов рецепторов гликопротеина IIb/IIa с таковой стандартных доз гепарина. Было отмечено, что частота развития кровотечения в обоих случаях была сопоставимой, а риск ишемического исхода при использовании гепарина, в отличие от приема бивалирудина, уменьшался. Сложность интерпретации полученных данных заключаются в их расхождении с результатами, полученными в китайском исследовании. Подбор интенсивности и длительности антикоагулянтной терапии в соответствии с профилем риска пациента представляется более важным, чем выбор антикоагулянтного препарата.

Комбинированная пероральная антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапия

Учитывая ограниченность доказательств и экспертных мнений, действующие руководства рекомендуют комбинировать антитромбоцитарную терапию с пероральной антикоагулянтной терапией и антагонистами витамина К у пациентов с ОИМспST и высоким риском фибрилляции предсердий, механическими клапанами сердца, венозной тромбоэмболией, гиперкоагуляционными состояниями. В положениях руководств содержится утверждение, что тройная терапия (антагонист витамина К, двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелем) должна быть как можно более кратковременной из-за высокого риска кровотечения. Одноцентровое исследование WOEST (n=563; 28% из которых имели ОКС) продемонстрировало, что пероральный антикоагулянт в сочетании с клопидогрелем без аспирина уменьшает риск развития клинически значимого кровотечения по сравнению с сочетанием перорального антикоагулянта, клопидогреля и аспирина (ОтР 0,36; 95% ДИ 0,26-0,50) без увеличения частоты тромботических событий.

В недавнем исследовании PIONEER AF-PCI приняли участие 2124 больных с фибрилляцией предсердий (50% из которых имели ОКС), перенесших ЧКВ и стентирование. В указанном исследовании эффективность низких доз ривароксабана (15 мг/сут) в сочетании с ингибитором $P2Y_{12}$ (прежде всего клопидогрелем в дозе 75 мг/сут) без аспирина на протяжении 12 мес или очень низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 р/сут) в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией в течение 1; 6 или 12 мес сравнивалась с таковой стандартной терапии (антагонист витамина К с двойной антитромбоцитарной терапией на протяжении 1; 6 или 12 мес). Частота случаев возникновения клинически значимого кровотечения была значительно ниже при любом режиме приема ривароксабана по сравнению со стандартной терапией (ОтР для низких доз 0,59; 95% ДИ 0,47-0,76; ОтР для очень низких доз 0,63; 95% ДИ 0,50-0,80; p<0,001 в обоих случаях). Уровень смертности от кардиоваскулярных причин, ИМ, инсульта был сопоставимым между группами.

Эта современная доказательная база, накопленная в ходе клинических исследований, указывает на новые дополнительные возможности по улучшению клинических исходов у пациентов с ОИМ, имеющих показания для назначения пероральной антикоагулянтной терапии.

Будущие направления

Несколько новых терапевтических подходов, таких как уменьшение воспаления, минимизация реперфузионного повреждения, индукция миокардиальной регенерации, уменьшение неблагоприятного ремоделирования, продолжают активно изучаться, но ни один из них, за исключением ингибирования ангиотензин-превращающего фермента, до сих пор не доказал преимущества в условиях неотложной медицинской помощи. В связи с увеличением показателя кратковременной выживаемости после перенесенного ОИМ, обусловленным использованием современных методов лечения, основной причиной последующей долгосрочной заболеваемости и смертности является развитие СН. Очень высокие показатели смертности (>40%) у пациентов с кардиогенным шоком после ОИМ остаются проблемой, заслуживающей особого внимания и требующей решения. ОИМ продолжает оказывать существенное влияние на здоровье населения планеты и является одним из глобальных вызовов для здравоохранения.

Статья печатается в сокращении.

Anderson J.L., Morrow, D.A. Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2017; 376: 2053-2064.

Перевела с англ. ***Татьяна Можина***

І.В. Сисоєнко: «Маємо вчитися там, де найкращий результат, повертатися додому і працювати, щоб досягти успіху в нашій державі»

Ізраїль – країна, якій попри війну, теракти, фінансову підтримку переважно оборонної галузі й жорстку економію коштів вдалося створити одну з найбільш ефективних і дієвих систем охорони здоров'я у світі та стати потужним центром медичного туризму. Про дива, які під силу ізраїльським фахівцям, складають легенди.
У липні з метою обміну досвідом щодо формування законодавчого базису, принципів менеджменту в системі охорони здоров'я та розвитку реабілітаційних технологій Ізраїль відвідала Ірина Володимирівна Сисоєнко, заступник голови Комітету ВР з питань охорони здоров'я.

Екстрена медична допомога: чіткість і системність – понад усе!

У рамках візиту І.В. Сисоєнко ознайомилася з роботою служби екстреної медичної допомоги. За словами пані Ірини, ця служба працює «як годинник». Діяльність чітко структуровано, буквально по секундах, що дозволяє уникнути затримок і втрати дорогоцінного часу: одразу після доставки пацієнта транспортують у відповідний блок, за допомогою пересувної апаратури йому виконують необхідні діагностичні процедури і т. ін. Надзвичайну увагу приділяють захисту здоров'я та життя як хворих, так і персоналу закладу. За дотриманням правопорядку в лікарні слідкують охоронці, до того ж зазвичай поблизу медичних установ розташовані відділи поліції.

Проблему непрофільних/необґрунтованих викликів бригади екстреної медичної допомоги, вкрай актуальну для України, в Ізраїлі вирішують за допомогою фінансових важелів: пацієнт оплачує такі послуги з власної кишені (вартість – близько 250-300 євро). Саме тому за відсутності загрози життю й потреби у невідкладному втручанні пацієнти здебільшого самостійно звертаються в приймальне відділення, доправляючись туди на власному авто або на таксі.

Здобутки у сфері реабілітації: закономірність, а не щасливий випадок

Під час візиту І.В. Сисоєнко також ознайомилася з роботою реабілітаційного центру «Левінштейн» – одного з лідерів галузі та піонерів у впровадженні новітніх технологій. «Місце другого народження», «шанс повернутися до життя», «дім надії» – так називають заклад пацієнти, які отримують тут лікування. Серед них – постраждалі під час військових операцій, відомі актори, телеведучі, спортсмени, звичайні люди.

Довідка «ЗУ»

«Левінштейн» (Loewenstein), найбільший в Ізраїлі автономний реабілітаційний центр (наразі в ньому 300 ліжок, найближчим часом очікується, що їхня кількість зросте до 450), був заснований у 1958 р. Заклад розташований у м. Раанана, у 20 хвилинах їзди на північ від Тель-Авіва.

У центрі проходять відновлювальне лікування дорослі та діти віком від 3 років, які постраждали в результаті цивільних і військових аварій, стихійних лих, терористичних актів; жертви дорожньо-транспортних пригод; люди з обмеженими можливостями; особи з інвалідністю внаслідок хірургічних втручань (ампутації кінцівок), інсульту, хвороби Паркінсона, розсіяного склерозу, черепно-мозкових травм, пухлин і т. ін. (у т.ч. хворі, які перебувають у стані коми). Результативність реабілітації після черепно-мозкових травм (повернення до свідомості) – 80%, це один із найвищих показників у світі.

У центрі працюють 630 співробітників і 180 волонтерів.

Нещодавно «Левінштейн» отримав міжнародну акредитацію JCI, набравши 99,2 бала зі 100 можливих.

Філософія центру – «Максимум руху, максимум незалежності і соціальна адаптація».

Технологічне оснащення закладу вражає. Серед процедурних кабінетів – тренажерна зала, оснащена 5 модулями, які працюють за програмою Mindfit, призначеною для розвитку когнітивних навичок; роботизований тренажерний комплекс «Локомат»; кімната мультисенсорної стимуляції «Снузлін»; комп'ютерна програма Head Controlled Mouse (дає можливість працювати з комп'ютером особам з паралічем верхніх кінцівок за рахунок рухів шиї); лабораторія ерготерапії з унікальними пристроями, серед яких і розробки пацієнтів; музична студія; учбовий автомобіль. Навіть доріжки для прогулянок мають лікувальне призначення: вони створені ландшафтними дизайнерами «за рецептом» медиків – гладенькі та покриті гравієм, з підйомами та спусками чітко визначеної довжини і ширини, щоб хворі опановували навички пересування різними поверхнями. До харчування підхід теж максимально персоналізований: дієту призначають з урахуванням захворювання, індивідуальної переносимості (цукру, глютену тощо), здатності ковтати, уподобань і звичок пацієнта.

Розробки колективу в різних областях медичної реабілітології відомі, без перебільшення, усій медичній спільноті. Створена ерготерапевтами закладу Система діагностики когнітивних порушень після ушкоджень мозку LOTCA (Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment) використовується в більшості провідних світових центрів; Шкала функціональної оцінки хворих з ушкодженнями спинного мозку SCIM (Spinal Cord Independence Measure) визнана найкращою системою оцінки функціонального стану хворих у сфері спінальної реабілітації, а Шкала комунікації з пацієнтами, які демонструють мінімальну реакцію, є унікальним інструментом оцінки потенційної можливості реабілітації осіб у вегетативному стані або в стані мінімальної свідомості.

Фахівці центру «Левінштейн» переконують: те, що для хірургів, ортопедів, неврологів,– фінал, для реабілітологів – лише початок. Для кожного пацієнта розробляється індивідуальна програма відновлення за участю мультидисциплінарної команди. Це лікарі, медичні сестри, фізіотерапевти, спеціалісти з терапії працею, логопеди, психологи, соціальні працівники.

За допомогою співробітників центру хворі долають непростий шлях – від повної безпорадності до можливості знову тримати виделку, самостійно підніматися, стояти, ходити, говорити, грати в теніс і навіть брати участь у марафонських забігах. Зазвичай на це потрібні тижні або місяці, іноді – роки, та в більшості випадків центр «Левінштейн» пацієнти покидають самостійно, без сторонньої допомоги. Наприклад, показник відновлення здатності рухатися за наявності спінальних травм тут становить 95%.

«ЗУ»-цитатник

Неможливо зрозуміти Ізраїль, не ознайомившись з особливостями функціонування важливих закладів, до яких, безумовно, відноситься і клініка «Левінштейн». Я не впевнений, що ще десь у світі є подібний інститут чи заклад з порятунку людей, для яких це останній шанс: вони не мають надії, віри в майбутнє, проте через деякий час, всупереч усім прогнозам, стають на ноги, починають говорити і ходити. Це наче відродження із мертвих.

Одна річ – врятувати пораненого солдата, постраждалого з тяжкою травмою, інша – подарувати їм високу якість життя. Від імені всього народу і від щирого серця хочу подякувати співробітникам центру «Левінштейн» – лікарям і медичним сестрам, які віддані своїй роботі і повертають хворих до життя!

Шимон Перес, політичний діяч, президент Ізраїлю 2007-2014 рр., колишній пацієнт центру

Особливістю клініки є мультидисциплінарний підхід: під час консиліуму присутні як лікарі, так і медичні сестри, кожен має можливість висловити власну думку щодо стратегії лікування. Усі рішення приймаються колегіально й обговорюються, а не виконуються в наказовому порядку. Це передбачає певні особливості обміну досвідом: щоб опанувати нюанси реабілітаційного процесу, недостатньо знань і навичок лише лікаря, на навчання до Ізраїлю має приїхати команда спеціалістів, у тому числі медичні сестри.

«Левінштейн» – ще й відомий академічний центр. У партнерстві з Тель-Авівським університетом, іншими вищими навчальними закладами на його базі здійснюють навчання та професійний тренінг студентів (майбутніх реабілітологів); регулярно проводять курси підвищення кваліфікації; організовують тематичні семінари та конгреси.

«Потреба в реабілітації перевищує наявну пропозицію, тому передача технологій, навчання медичних працівників є однією з форм взаємодії фахівців «Левінштейну» з представниками інших держав. Наразі узгоджено план партнерства установи з українськими фахівцями. Зокрема, відбулася телефонна розмова за участю співробітників центру «Левінштейн» і представників Українського науково-дослідного інституту протезування, протезобудування і відновлення працездатності (м. Харків). Ізраїльські експерти відповідали на дискусійні запитання, надали фахові поради українським лікарям. Також вдалося досягти домовленості про подальше навчання наших медиків експертами з Ізраїлю,– зазначила І.В. Сисоєнко.– Ми маємо вчитися там, де найкращий результат, повертатися додому і працювати, щоб досягти успіху в нашій державі. Безсумнівно, необхідно здобувати знання, переймати досвід й опановувати новітні технології (особливо в тих сферах, де Україна ще не досягла успіху), «привозити» їх додому й імплементувати у вітчизняну практику задля кращого майбутнього пацієнтів. Я докладатиму максимум зусиль, аби якнайшвидше створити заклад відповідного рівня й можливостей у нашій країні».

Підготувала ***Ольга Радучич***

Милдронат®: механизмы действия и области применения

Проблема своевременной диагностики и медикаментозного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы – одна из актуальнейших в современной медицине, поскольку эти заболевания по-прежнему являются причиной высокого уровня смертности, существенного снижения качества жизни и инвалидизации пациентов. Несмотря на важность для благоприятного терапевтического исхода коррекции поведенческих факторов риска, в подавляющем большинстве случаев такой исход может обеспечить только эффективная лекарственная терапия.

Наш корреспондент побеседовала с **руководителем отдела сердечной недостаточности ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины» (г. Киев), доктором медицинских наук, профессором Леонидом Георгиевичем Воронковым**.

? Леонид Георгиевич, сегодня препарат Милдронат® (АО «Гриндекс», Латвия) известен каждому практикующему врачу. А когда он впервые появился в арсенале профильных специалистов?

– Первая публикация о лекарственном средстве Милдронат® (международное непатентованное название – мельдоний) появилась 30 лет назад – в 1987 г. Это лекарственное средство было создано группой исследователей Латвийского института органического синтеза, возглавляемой профессором И.Я. Калвиньшем. Первоначально внимание ученых было сфокусировано на способности препарата защищать миокард от ишемического повреждения. Однако по мере дальнейшего изучения препарата были накоплены данные, позволяющие рассматривать его как фармакологический биорегулятор более широкого спектра действия, оказывающий терапевтические эффекты при целом ряде патологических состояний, относящихся к разным разделам медицины.

? Каким образом осуществляются эффекты препарата Милдронат®?

– Препарату присущ не имеющий аналогов бинарный механизм действия, в основе которого лежит угнетение синтеза карнитина – ключевого регулятора энергетического обмена клеток миокарда и скелетных мышц. Милдронат® конкурентно ингибирует активность фермента под названием γ-бутиробетаингидроксилаза (ГББГ), стимулирующего образование карнитина из γ-бутиробетаина (ГББ). Это приводит к подавлению биосинтеза карнитина, вследствие чего его концентрация в плазме крови и различных тканях организма снижается. Параллельным эффектом препарата является свойство уменьшать реабсорбцию карнитина в почках. Именно со снижением внутриклеточной концентрации карнитина связано защитное действие препарата Милдронат® по отношению к миокарду и скелетным мышцам, находящимся в условиях кислородного голодания и энергодефицита. Милдронат® – единственный фармакологический препарат, блокирующий образование карнитина. Кроме того, сопутствующим эффектом блокады ГББГ является повышение в организме концентрации ГББ и стимуляция продуктами его метаболизма (этиловый и метиловый эфиры) активности эндотелиальной NO-синтазы – фермента, ответственного за синтез эндотелием молекул оксида азота (NO). В свою очередь, NO принадлежит ключевая роль в обеспечении нормальной функции эндотелия, заключающейся в антитромбогенной и антипролиферативной активности, а также адекватной вазодилатации.

? Таким образом, ключевым моментом в действии препарата Милдронат® является блокада биосинтеза карнитина. Какую роль это вещество играет в энергообмене миокарда?

– L-карнитин является природной субстанцией, по структуре родственной витаминам группы В. Впервые он был выделен из мышечной ткани В.С. Гулевичем и Р.П. Кринбергом в 1905 г. Карнитин поступает в организм с пищей, а также синтезируется в печени и почках из ГББ, а в дальнейшем транспортируется в другие органы. Физиологическая роль карнитина состоит в переносе длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) внутрь митохондрий, где они, подвергаясь окислению, служат источником энергии для мышечных клеток (Северин Е.С., 2004). Со временем выяснилось, что блокирование биосинтеза карнитина может оказывать лечебные эффекты.

? Как изменяется энергообмен миокарда при ишемии?

– Двумя основными источниками аденозинтрифосфата (АТФ) для миокарда являются ЖК и глюкоза. Хотя преимущественно энергообеспечение деятельности сердца осуществляется через ЖК, глюкоза требует для своего окисления меньше кислорода (Opie L.H., 2004). При несоответствии кровоснабжения миокарда его энергетическим потребностям интенсивное окисление ЖК становится энергетически/функционально нецелесообразным и опасным с точки зрения выживания кардиомиоцитов (КМЦ) (Liu Q. et al., 2002; Lopaschuk G. et al., 2010).

? В чем заключается терапевтическое влияние препарата на ишемизированный миокард?

В условиях кислородного голодания кардиомиоцитов (КМЦ) Милдронат® снижает концентрацию карнитина в миокарде и тем самым ограничивает возможность его использования для транспорта длинноцепочечных ЖК в митохондрии, соответственно, предотвращая их накопление и повреждающее действие на митохондриальные структуры. В результате этого улучшается процесс биосинтеза энергии и устраняется чрезмерная выработка митохондриями свободных радикалов.

Таким образом, Милдронат® угнетает потенциально неблагоприятный путь энергообразования – окисление ЖК и одновременно активирует другой, биологически более приемлемый для ишемизированной клетки, – окисление глюкозы. Это защищает КМЦ и нормализирует синтез АТФ, чему соответствует предупреждение каскада патогенных биохимических реакций, обусловливающих повреждение и функциональную несостоятельность КМЦ, находящихся в ишемизированной зоне (Kizimoto T. et al., 1996; Dambrova M. et al.,2002).

? Каким образом реализуется NO-зависимый механизм действия препарата Милдронат®?

– Блокада препаратом ГББГ ведет к увеличению концентрации ГББ, эфиры которого воздействуют на холинергические мускариновые рецепторы эндотелия. Это стимулирует синтез оксида азота, регулирующего кровоток, активность иммунных клеток, целостность и стабильность сосудистой стенки. Важно, что NO-стимулирующий эффект препарата Милдронат® проявляется в различных сосудистых бассейнах, т. е. является универсальным.

? Влияет ли Милдронат® на атерогенез?

– На данный момент в процессе экспериментальных исследований с участием животных установлено, что на фоне продолжительного приема препарата снижается размер атеросклеротических бляшек в аорте, а также наблюдается более низкая концентрация холестерина в тканях сосудов (Vilskerts R. et al., 2009; Окуневич И.В., Рыженков В.Е., 2002). Применение препарата Милдронат® ведет к снижению окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), являющемуся ключевым звеном атерогенеза (Stocker R., Kearney J.F., 2004). Это действие препарата было подтверждено в клинических исследованиях (Шабалин А.В. и соавт., 2006).

Еще больший интерес вызывает механизм антиатерогенного эффекта препарата Милдронат®, заключающийся в следующем: обмен четвертичных аминов, в т. ч. карнитина, завершается метаболизацией в кишечнике до триметиламина, а в дальнейшем – в печени до триметиламиноксида (ТМАО), обладающего мощным атерогенным действием. В свою очередь, ТМАО участвует в транспорте холестерина, ускоряя атерогенез. Доказано, что концентрация ТМАО в плазме крови коррелирует с риском сердечно-сосудистых событий (Wang Z. et al., 2014; Tang W. et al., 2013). Концентрация карнитина в плазме крови также прямо ассоциируется с риском кардиоваскулярных катастроф (Koeth R.A. et al., 2013). Милдронат® является средством, способствующим снижению концентрации ТМАО путем ингибирования синтеза его предшественника триметиламина кишечной микробиотой (Kuka J. et al., 2014). Существует возможность, что в будущем карнитинредуцирующая терапия с помощью препарата Милдронат® станет одной из основных стратегий торможения развития и прогрессирования атеросклероза.

? Современная медицина рассматривает эндотелий как отдельный орган, влияющий на работу сердечно-сосудистой системы. Как Милдронат® действует на функции эндотелия?

– Посредством каскада биохимических процессов Милдронат® стимулирует выработку эндотелием NO – ключевой молекулы вазодилатации. В клинических исследованиях было показано достоверное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации под влиянием препарата у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), цереброваскулярными заболеваниями (Хлебодаров Ф.Е. и соавт., 2009; Dzerve V. et al.,2005; Воронков Л.Г. и соавт., 2015). Кроме того, NO тормозит пролиферацию и миграцию клеток, лежащие в основе формирования атеросклеротической бляшки, что дополнительно объясняет антиатерогенное действие препарата. В будущем необходимы исследования, в которых изучалось бы влияние препарата Милдронат® на прогрессирование коронарного и каротидного атеросклероза.

? Пациенты с ИБС с целью контроля состояния часто вынуждены принимать большое количество препаратов. Целесообразно ли добавлять к базисной терапии Милдронат®?

– Использование данного препарата в дополнение к стандартной фармакотерапии стабильной ИБС позволяет получить аддитивный эффект в отношении защиты миокарда от ишемического повреждения, чему у таких пациентов сопутствует повышение порога возникновения стенокардии при физической нагрузке. Кроме того, вазодилататорный эффект препарата Милдронат® обеспечивает дополнительное преимущество – улучшение нарушенной перфузии, что было подтверждено при помощи сцинтиграфии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией (Сергиенко И.В. и соавт., 2005).

? Проводились ли клинические исследования эффективности применения препарата Милдронат® при ИБС?

– За последние 25 лет была накоплена значительная база данных по поводу клинико-фармакодинамических эффектов этого препарата. Приведу результаты лишь двух важных исследований. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность приема препарата в дозе 500 мг 2 р/сут у 60 пациентов со стабильной стенокардией. После 6 нед лечения в группе основной терапии отмечалось достоверное возрастание времени выполнения нагрузочного теста по сравнению с группой плацебо (p=0,02), а также существенное снижение потребности в нитроглицерине (Кутишенко Н.П. и соавт., 2005).

В исследовании И.В. Сергиенко и соавт. (2005) у 30 пациентов со стабильной стенокардией к стандартной терапии был добавлен Милдронат® (1000 мг/сут). Спустя 6 нед авторы отметили статистически достоверное снижение количества ангинозных приступов в неделю (на 28%; p=0,0001), уменьшение потребности в приеме нитратов, увеличение времени до появления депрессии сегмента ST при проведении велоэргометрического теста наряду с ростом пороговой мощности выполняемой нагрузки. Это сопровождалось уменьшением глубины дефекта перфузии миокарда (согласно данным перфузионной сцинтиграфии).

? В большинстве исследований оценивается влияние препаратов на качество жизни больных. Существуют ли подобные данные в отношении препарата Милдронат®?

– Такие данные есть. Милдронат® достоверно улучшает качество жизни больных с ИБС по всем пяти шкалам Сиэтлского опросника (Михно М.М. и соавт., 2014). Подобные результаты были получены и для пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

? Особая категория пациентов семейного врача – лица пожилого и престарелого возраста. Есть ли особенности применения препарата у этого контингента больных?

– Действие препарата Милдронат® у этой когорты больных изучалось особенно тщательно. А.В. Шабалин и соавт. (2006) считают, что подавление препаратом окисления ЛПНП обусловливает целесообразность назначения этого лекарственного средства пожилым пациентам.

? А насколько оправданно применение данного препарата у больных, перенесших реваскуляризацию?

– К сожалению, число таких пациентов растет, поэтому важность послеоперационной консервативной тактики их ведения повышается. Эта обязанность лежит прежде всего на врачах общей практики – семейной медицины. Обследование 149 пациентов со стабильной стенокардией, перенесших аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство, показало, что добавление препарата Милдронат® к стандартной терапии ведет к улучшению общей и локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ), а также меньшей выраженности его послеоперационной дисфункции, обусловленной эффектом реперфузии миокарда. Кроме того, у больных, принимавших Милдронат®, наблюдалось снижение содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов наряду с активацией ферментов антиоксидантной защиты (Гордеев И.Г. и соавт., 2009).

? Какова оптимальная доза препарата Милдронат®?

– В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы MILSS I с участием пациентов со стабильной терапией напряжения II-III функционального класса изучались 4 режима применения этого препарата: 50; 150; 500 и 1500 мг 2 р/сут. Результаты показали, что по окончании курса лечения продолжительность выполнения физической нагрузки статистически достоверно увеличилась только в группах приема препарата в дозах 500 и 1500 мг. Наибольший прирост этого показателя наблюдался в группе приема 500 мг 2 р/сут (в подгруппе пациентов старше 70 лет продолжительность выполнения тредмил-теста заметно увеличилась только в этой группе). Это позволило авторам исследования сделать вывод о целесообразности назначения препарата Милдронат® в дозе 500 мг 2 р/сут. (Dzerve V., 2011).

? Переносимость физических нагрузок – базисное понятие в оценке эффективности лечения ИБС. Существуют ли плацебо-контролируемые исследования этого аспекта действия препарата Милдронат®?

– Международное испытание MILSS II (n=278), длившееся 12 мес, сравнивало стандартную базисную терапию ИБС с аналогичной схемой лечения в сочетании с препаратом Милдронат® (500 мг 2 р/сут). В конце срока наблюдения в группе приема препарата наблюдалось достоверное увеличение продолжительности

выполнения нагрузки на 10% по сравнению с исходным показателем и на 13% – по сравнению с плацебо (p=0,009). Анализ длительности выполнения нагрузки до появления депрессии сегмента ST показал, что в группе приема препарата Милдронат® она возросла на 13,6% по сравнению с исходной; при этом разница с группой плацебо составила 13,9% (p=0,01). Достоверное преимущество препарата над плацебо было показано и в отношении достигнутой мощности нагрузки (p=0,008). Таким образом, Милдронат® является важным компонентом терапии ИБС, позволяющим значимо улучшить переносимость физических нагрузок.

Назначается ли Милдронат® больным ХСН и каков его эффект у этой когорты пациентов?

– Несомненно, механизм оптимизации энергообмена в миокарде под воздействием данного препарата позитивно влияет на структурно-функциональное состояние сердца при ХСН. Длящиеся более 20 лет клинические исследования препарата Милдронат® в условиях недостаточности кровообращения показали, что прием этого препарата ассоциируется с уменьшением функционального класса сердечной недостаточности у постинфарктных пациентов и снижением суммарного количества экстрасистол за сутки (Карпов Р.С. и соавт., 2000). Результаты исследовательской работы, выполненной В.А. Визиром и А.Е. Березиным (2012), показали, что включение препарата в стандартную схему терапии больных с ИБС и ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (в среднем – около 30%) на протяжении 3 мес ведет к достоверному увеличению ФВ и улучшению локальной сократимости ЛЖ.

Есть ли доказательства эффективности препарата Милдронат® при поражении иных органов сосудистого генеза, в частности цереброваскулярных заболеваниях?

– Да, и достаточно убедительные. Механизм нейропротекторного действия препарата обусловлен его центральными холинергическими эффектами. Кроме того, уже упомянутая стимуляция препаратом Милдронат® NO-синтазы в эндотелиальных клетках мозга ведет к улучшению кровообращения мозга со снижением ответа на вазоконстрикторные стимулы (Бекетов А.И. и соавт., 2000). Дополнительную роль в нейропротекции играет антиоксидантное действие препарата (Вишневский А.Ф. и соавт., 2000). Вышеперечисленные эффекты благоприятно воздействуют на когнитивные функции (улучшают внимание, память) и способствуют стабилизации эмоционально-волевой сферы (Дзяк Л.А., Голик В.А., 2003; Суслина З. и соавт., 2007).

Имеются ли данные, которые подтверждали бы результативность препарата при ишемическом инсульте (ИИ)?

– Уже в первых клинических исследованиях препарата Милдронат® в области неврологии было подтверждено его позитивное влияние при ИИ. Внутривенное введение этого препарата в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием сопровождалось улучшением показателей церебральной гемодинамики и более быстрым восстановлением неврологических функций (Винничук С.М., 1991; Эниня Г.И. и соавт., 1991). По данным ультразвуковой допплерографии, у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения Милдронат® улучшает кровоток в ишемизированных участках мозга (Савченко А., Захарова Н., 2007).

Каковы результаты назначения препарата Милдронат® при дисциркуляторной энцефалопатии?

– При этом распространенном патологическом состоянии назначение препарата по 500 мг/сут в течение 3 мес позволяет достичь улучшения параметров ходьбы, равновесия и устойчивости (Дамулин И.В. и соавт., 2006). Уже упомянутое позитивное влияние препарата на когнитивные функции также вносит свой вклад в улучшение общего клинического состояния больных с этой патологией.

А чем объясняется назначение препарата Милдронат® при сахарном диабете (СД)?

– В основе СД 2 типа, на долю которого приходится примерно $^{9}/_{10}$ всех случаев диабета, лежит нарушенный биологический ответ периферических тканей на инсулин (инсулинорезистентность). Для таких пациентов характерны патологические изменения метаболизма миокарда (диабетическая кардиомиопатия), сходные с теми, которые наблюдаются в условиях ограничения коронарного кровотока, свойственного ИБС. При СД 2 типа увеличивается концентрация свободных ЖК в крови, что связано с повышенной активностью жировой ткани. Снижая концентрацию ЖК в миокарде и ограничивая тем самым карнитинзависимый транспорт их в митохондрии, Милдронат® предотвращает перегрузку последних активированными формами ЖК и препятствует угнетению внутриклеточного транспорта глюкозы. На экспериментальной модели СД у мышей было показано повышение экспрессии инсулиновых рецепторов и инсулинзависимых белков-глюкозотранспортеров в миокарде под влиянием препарата Милдронат® (Соколовска Е., Калвиньш И., 2013). Есть данные, что последний механизм может лежать в основе свойственного препарату мягкого гипогликемизирующего эффекта. Речь идет об увеличении захвата глюкозы скелетными мышцами, являющимися в силу своей значительной массы ($^{1}/_{3}$ массы тела человека) и высоких энергозатрат главным «потребителем» ее в организме. Сахароснижающее действие препарата Милдронат®, добавляемого к базисной терапии метформином либо глибенкламидом, обеспечивает дополнительное снижение уровня глюкозы на 11,85%, гликозилированного гемоглобина – на 9,14% (Лобанова М.В. и соавт., 2009), что, безусловно, повышает роль препарата как компонента комплексной патогенетической терапии СД 2 типа.

Сколько должен длиться курс приема препарата Милдронат®?

– Исследований, в которых оценивалась бы сравнительная эффективность двух стратегий приема препарата – постоянного и курсового, – не существует. Согласно Инструкции по медицинскому применению, Милдронат® назначается в дозе 1 г в сутки на протяжении 4-6 недель, 2-3 курса в год. Вместе с тем для некоторых категорий пациентов даже короткий курс приема данного препарата демонстрировал позитивный результат. Так, некоторые исследования показывают, что при диабетической ретинопатии 10-дневное применение этого средства внутривенно и парабульбарно улучшает зрение, уменьшает ишемические зоны в сетчатке, снижает выраженность макулярного отека (Ботабекова Т.К. и соавт., 2004).

Существуют ли новые области применения препаратаМилдронат®?

– Учитывая механизм действия этого препарата, он может стать одним из компонентов комплексной терапии окклюзирующей атеросклеротической болезни периферических артерий и сенильной деменции, а также, возможно, использоваться в качестве кардиопротектора у онкобольных в период прохождения ими сеансов химиотерапии. Сейчас ведутся активные исследования действия препарата Милдронат® при этих патологиях, и уже получены некоторые позитивные результаты. Например, проспективное двойное слепое контролируемое рандомизированное исследование (В.Я. Дзерве и соавт., 2011) выявило, что назначение препарата больным с заболеваниями периферических артерий ведет к увеличению дистанции, пройденной при тредмил-тесте до появления симптомов перемежающейся хромоты.

При каких же заболеваниях рекомендуется назначать Милдронат®?

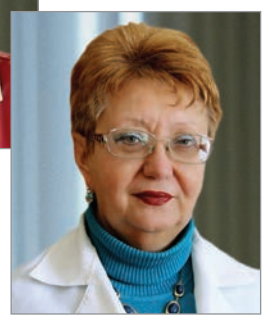
– Согласно медицинской инструкции к препарату Милдронат® (АО «Гриндекс», Латвия) показаниями к его применению являются заболевания сердца и сосудистой системы, в т. ч. стабильная стенокардия нагрузки, ХСН (I-III функциональный класс по классификации NYHA), кардиомиопатии, функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы; острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения; сниженная работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение; период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

О.В. Срібна, к.м.н., **О.О. Кваша,** д.м.н., **І.П. Смирнова,** д.м.н., ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Вплив електронних систем доставки нікотину на ризик розвитку серцево-судинних захворювань: оцінка толерантності до фізичних навантажень

О.В. Срібна



О.О. Кваша

Незважаючи на неоднозначність відношення до електронних систем доставки нікотину (ЕСДН) з боку експертів у галузі охорони здоров'я та міжнародних організацій, що займаються проблемами куріння, кількість користувачів цими пристроями у світі невпинно зростає [2-7]. Так, згідно з опублікованими даними, поширеність користування електронними сигаретами (ЕС) у 27 країнах Європейського союзу в період з 2012 по 2014 рік. зросла з 7,2 до 11,6% [2].

Опитування, проведені в США, показали, що від 3,7 до 4,9% осіб >18 років користуються ЕСДН, у Великій Британії – 4% [5, 8, 13, 23]. Курили в минулому чи курять ЕС 8,5% дорослих мешканців Канади [6]. Вивчення мотивації щодо причини використання ЕСДН свідчить про те, що більшість користувачів обрали ці пристрої з метою відмови від куріння (від 57 до 97%), зниження інтенсивності куріння (від 58 до 92%), зменшення шкоди для здоров'я, зумовленої курінням (52%), для запобігання виникненню синдрому відміни (77%) та рецидиву куріння (77%) [1, 3, 10, 13, 15]. Слід враховувати, що вік, рівень освіти та статків, статус куріння опитаних суттєво впливають як на відношення до застосування ЕСДН, так і на можливість їх застосування. Згідно з даними дослідження J.M. Johnson [17], перехід до застосування ЕСДН характерний для осіб з помірно високим та високим ступенем нікотинової залежності. Останніми роками ставлення медичних працівників до використання цих девайсів змінюється. Проведені опитування показують, що медичні сестри та лікарі все частіше схиляються до використання ЕСДН з позицій концепції зниження ризику [17, 18, 19].

Це повідомлення – одне з низки статей щодо результатів дослідження впливу використання ЕСДН на показники серцево-судинної системи (ССС) [22]. Наразі активно вивчаються можливості застосування ЕСДН як альтернативи традиційному курінню в осіб, які не можуть або не мають бажання відмовитися від тютюну.

Наведено дані щодо показників толерантності до фізичного навантаження при використанні ЕСДН. Загальновідомо, що фізичне навантаження як фізіологічний стрес може виявити відхилення показників серцево-судинної системи, які не є очевидними в стані спокою, отже, саме тест із фізичним навантаженням використовується для визначення адекватності діяльності ССС [12, 13].

Мета дослідження – оцінити основні клініко-інструментальні характеристики, динамічні зміни толерантності до фізичного навантаження в курців при використанні ЕСДН (6-місячне спостереження).

Детальна характеристика учасників дослідження та методика його проведення описані в раніше опублікованому матеріалі [22].

Згідно з протоколом дослідження для оцінки толерантності до фізичного навантаження (ФН) обстежуваним на початку та через 6 міс програми проводилася проба з дозованим ФН. Тест виконували на тредмілі Valiant (Lode, Нідерланди) з електрокардіографом Cardio PC Professional (Innomed Medical, Угорщина) згідно з уніфікованим протоколом Bruce до досягнення субмаксимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС; 90% від очікуваної максимальної ЧСС), розрахованої відповідно до статі, віку та маси тіла обстежуваного [12]. Проводилося вимірювання ЧСС в уд./хв, систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску в мм рт. ст. у спокої та на піку фізичного навантаження. Очікувану максимальну ЧСС (оч$ЧСС_{max}$, уд./хв) за віком визначали за формулами:

оч$ЧСС_{max}$ = 208 - (0,7×вік) для чоловіків;
оч$ЧСС_{max}$ = 206 - (0,88×вік) для жінок [12, 16].

Одними з найбільших показових результатів в аналізі переносимості ФН є потужність та час виконання навантаження до досягнення субмаксимальної ЧСС. Потужність виконаного навантаження оцінювали в МЕТ (показник метаболічного еквіваленту). Згідно з отриманими даними найбільший приріст потужності виконаного навантаження відзначено в групах використання iQOS та сумісного застосування iQOS і сигарет (6,54 та 5,91% відповідно) (табл.). Динаміка покращення цього показника в групі використання ЕС є не такою виразною, але нами відзначено, що серед тих, хто протягом 6 міс спостереження використовував тільки ЕС, показник потужності виконаного фізичного навантаження зріс у 4,4 раза порівняно з обстеженими з незмінною інтенсивністю куріння.

При аналізі шести груп найбільший час виконання ФН через півроку спостереження також відзначено в групі iQOS: 10 хв проти 8 хв 38 с у курців із незмінною інтенсивністю куріння, приріст часу виконання навантаження найбільший у групі комбінованого використання iQOS та сигарет (+6,53%), серед тих, хто використовував тільки ЕС,– Δ+4,66%.

Розрахунковий показник метаболічного еквіваленту (MET_N) визначали за формулою: MET_N=VO_{2max}/3,5 [14]. Толерантність до ФН (ТФН) визначалася шляхом співвідношення показників досягнутого і розрахункового метаболічних еквівалентів (MET/MET_N). Показник <0,6 вказує на дуже низьку (ТФН=4), 0,6-0,75 – низьку (ТФН=3), 0,75-0,9 – середню (ТФН=2), понад 0,9 – високу працездатність (ТФН=1) [21]. На початку дослідження у всіх учасників відзначено високу працездатність (MET/MET_N >0,9), однак через 6 міс спостереження приріст ТФН був у 2,3 раза більшим серед тих, хто використовував лише iQOS, та вдвічі – серед споживачів ЕС, ніж у обстежених, які продовжували курити з незмінною інтенсивністю (табл.).

У ранніх фазах ФН серцева діяльність посилюється через зростання об'єму циркулюючої крові, що згідно з механізмом Франка-Старлінга опосередковується через ЧСС, саме тому гемодинамічне забезпечення ФН характеризується двома показниками: хронотропним резервом (ХР), що відображає серцевий компонент функціонального резерву, та інотропним резервом (ІР) міокарду – судинний компонент функціонального резерву [13]. ХР оцінювали за двома показниками: досягнутий ХР (досХР) та очікуваний ХР (очХР), що розраховували за формулами:

досХР = (до$сЧСС_{max}$ - $ЧСС_{спок}$)/$ЧСС_{спок}$;
очХР= (оч$ЧСС_{max}$ - $ЧСС_{спок}$)/$ЧСС_{спок}$,

тобто отримували співвідношення різниці ЧСС на піку навантаження і ЧСС у спокої до ЧСС у спокої [12].

Як найбільш показовий в оцінці зміни ХР розраховували іХР = досХР/очХР. Максимальна динаміка цього показника відзначена в групах використання систем електронного нагріву тютюну – як ізольовано, так і сумісно із сигаретами (10,87 та 13,98% відповідно) – та серед користувачів лише ЕС (8,99%). Відзначене збільшення показника іХР, що вважається індикатором позитивного прогнозу щодо розвитку кардіоваскулярних подій, оскільки саме низький іХР асоціюється з підвищеним ризиком смерті серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [13].

Таблиця. **Динаміка показників ТФН (за результатами 6 міс спостереження)**

Показники	Групи											
	I		II		III		Тільки iQOS		Тільки ЕС		Продовжують курити з тією ж інтенсивністю	
	Старт	Через 6 міс	Старт	Через 6 міс	Старт	Через 6 міс	Старт	Через 6 міс	Старт	Через 6 міс	Старт	Через 6 міс
$ЧСС_{спок}$ (уд./хв)	82,00±2,54	83,84±3,23	81,65±2,89	78,89±3,00	85,61±2,69	88,11±3,07	77,33±4,10	84,33±8,16	81,80±4,67	79,22±4,90	86,36±3,06	83,93±3,87
до$сЧСС_{max}$ (уд./хв)	163,10±2,59	171,90±2,97	170,45±3,12	170,78±3,12	160,61±2,55	162,22±3,36	164,67±2,58	162,22±3,36	171,30±1,41	176,56±3,59	158,43±2,85	159,29±3,91
$САТ_{спок}$ (мм рт. ст.)	123,20±3,71	122,89±3,79	131,75±3,02	131,11±3.85	138,11±4,03	132,89±3,62	125,83±8,28	123,83±10,09	129,30±5,45	122,89±4,16	134,21±4,32	130,64±4,18
$САТ_{max}$ (мм рт. ст.)	173,00±4,87	170,32±4,32	189,70±6,56	187,61±5,80	189,94±8,07	184,89±6,92	187,83±8,96	165,50±8,2	180,40±6,64	178,00±5,11	191,21±9,99	185,94±8,50
$ДАТ_{спок}$ (мм рт. ст.)	82,40±2,81	84,42±2,66	89,50±2,82	88,00±2,18	91,00±3,15	92,33±3,97	77,50±2,90	78,67±3,45	90,90±4,09	84,07±2,32	94,29±5,26	94,00±4,96
$ДАТ_{max}$ (мм рт. ст.)	92,50±2,20	95,11±2,77	91,15±2,59	93,94±2,43	99,83±3,27	99,99±2,80	91,17±5,49	88,5±4,54	96,6±2,63	91,78±3,97	99,29±4,02	98,71±3,32
Виконане навантаження, МЕТ	11,00±0,30	11,69±0,33	10,67±0,48	10,89±0,49	10,33±0,54	10,44±0,55	11,15±0,42	11,93±0,70	10,76±0,29	11,26±0,33	10,04±0,61	10,17±0,63
MET_N	10,48±0,25	10,52±0,23	11,46±0,29	11,26±0,30	11,06±0,24	10,94±0,22	10,74±0,22	10,68±0,21	11,57±0,41	11,43±0,45	10,86±0,26	10,71±0,24
Індекс MET/MET_N (N=1)	1,05±0,03	1,12±0,04	0,93±0,03	0,97±0,04	0,93±0,04	0,95±0,04	1,04±0,05	1,12±0,08	0,94±0,04	1,00±0,04	0,92±0,05	0,95±0,05
досХР	1,03±0,07	1,11±0,10	1,14±0,08	1.22±0,10	0,91±0,07	0,99±0,07	1,07±0,15	1,15±0,24	1,15±0,12	1,30±0,16	0,86±0,06	0,94±0,08
очХР	1,28±0,07	1,20±0,09	1,34±0,09	1,39±0,10	1,08±0,07	1,15±0,08	1,42±0,16	1,24±0,23	1,36±0,14	1,42±0,15	1,03±0,08	1,11±0,09
Індекс досХР/очХР	0,80	0,93	0,85	0,88	0,84	0,86	0,82	0,92	0,84	0,92	0,84	0,85
досІР	49,80±4,58	47,42±3,98	57,95±4,80	56,50±3,23	55,22±7,13	52,0±6,81	62,0±10,84	41,67±5,44	51,10±3,40	55,11±3,62	57,0±9,0	55,0±7,71
до$сVO_{2max}$ (мл/кг/хв)	33,57±1,69	36,34±1,62	31,59±1,94	32,54±2,18	29,32±1,97	29,60±2,05	34,39±3,45	36,03±3,13	31,25±1,42	33,30±2,45	28,16±2,17	29,04±2,30
Час навантаження (с)	558,0±24,30	596,8±23.2	543±32,4	553,3±35,2	510,0±36,4	530,0±37,7	547,8±47,5	600±43,8	540,0±23,7	566,7±36,2	488,6±42,1	490,6±44,3

Визначався також досягнутий IP міокарду, що являє собою різницю між досягнутим САТ на фоні максимального виконаного ФН і САТ у спокої: досIP = $САТ_{max}$ - $САТ_{спок}$.

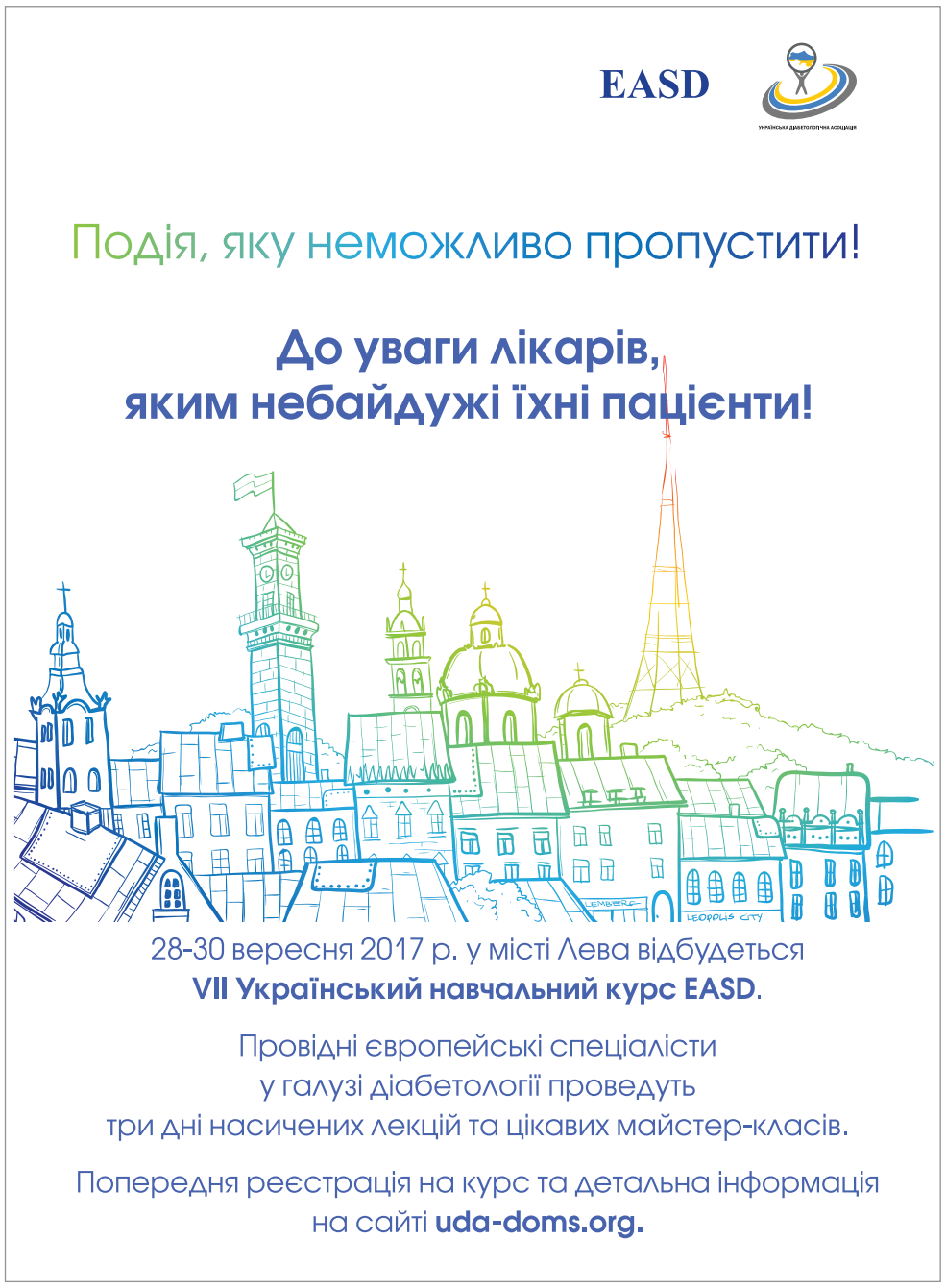
Значне зменшення цього показника (на 32,79%), що спостерігалося серед обстежених, які перейшли від куріння сигарет до ізольованого застосування iQOS, на наш погляд, зумовлено виразною вазодилатацією під час виконання ФН. Це, у свою чергу, повністю корелює з даними щодо покращення потікзалежної вазодилатації (ПЗВД) у цих обстежених та характеризує позитивну динаміку компенсаторних механізмів [22], хоча під час інтенсивного навантаження превалює загальна вазоконстрикція системи кровообігу, виключаючи навантажувальну мускулатуру, а також мозковий та кардіальний кровообіг, внаслідок максимальної стимуляції симпатичної нервової системи та зниження парасимпатичної активності [13].

Однією з величин, що аналізуються при проведенні проби з фізичним навантаженням, є оцінка максимального об'єму споживання кисню (VO_{2max}). Для жінок цей показник визначався за формулою: VO_{2max} = (4,38×тнав.$_{хв}$ - 3,9; для чоловіків – VO_{2max} = 14,8-(1,379×тнав.$_{хв}$)+0,451×t^2нав.$_{хв}$) - (0,012×t^3нав.$_{хв}$) [13]. Цей показник відображає кількість кисню, що споживається при виконанні ФН та, відповідно, бере участь у клітинному метаболізмі. Його розрахункове значення залежить від статі, віку, фізичного стану, спадковості та клінічного статусу ССС [12, 13]. VO_{2max} залежить від серцевого викиду та максимуму артеріовенозної різниці за pO_2 [12, 13]. Серцевий викид характеризують ударний об'єм (УО) та ЧСС; оскільки УО збільшується з підвищенням рівня навантаження, VO_{2max} в основному залежить від ЧСС, при цьому внесок максимальної артеріовенозної різниці за pO_2 під час ФН становить 15-17% досягнутого VO_{2max} [12, 13]. Найбільший приріст протягом 6 міс спостереження досягнутого VO_{2max} відзначено в групі сумісного використання систем електронного нагріву тютюну та сигарет (+7,62%), ізольованого застосування iQOS (+4,55%) та ЕС -Δ- -а%. Динаміка отриманих результатів свідчить про позитивні фізіологічні зміни серед обстежених, які змогли частково чи повністю відмовитися від куріння: збільшення об'єму максимального споживання кисню при ФН – показник покращення інотропної функції міокарду. Одним з показників, що підтверджує цей висновок, є також приріст часу виконання тредміл-тесту: у групі сумісного використання iQOS та сигарет +6,53%, серед обстежених, які відмовилися від куріння та застосовували лише електронні системи доставки нікотину, у групі iQOS +8,7%, ЕС – Δ4,71%.

Аналізуючи отримані дані в цілому, слід констатувати, що використання ЕСДН при повній або частковій відмові від куріння покращує толерантність до ФН, що є сприятливою прогностичною ознакою стосовно профілактики захворювань серцево-судинної системи.

Література

1. Adriaens K., Van Gucht D., Declerck P., Baeyens F. Effectiveness of the electronic cigarette: An eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints. Int J Environ Res Public Health 2014; 11 (11): 11220-11248. doi: 10.3390/ijerph111111220.
2. Beard E., West R., Michie S., Brown J. Association between electronic cigarette use and changes in quit attempts, success of quit attempts, use of smoking cessation pharmacotherapy, and use of stop smoking services in England: time series analysis of population trends. BMJ 2016; 354: i4645 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4645.
3. Benowitz N.L., Burbank A.D. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. Trends Cardiovasc Med 2016; 26 (6): 515-523. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.001.
4. Brown J., Beard E., Kotz D., Michie M., West R. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study. Addiction 2014; 109 (9): 1531-1540 DOI: 10.1111/add.12623.
5. Brown J., West R., Beard E., Michie S., Shahab L., McNeill A. Prevalence and characteristics of e-cigarette users in Great Britain: findings from a general population survey of smokers. Addictive Behaviours 2014; 39 (6): 1120-1125. 10.1016/j.addbeh.2014.03.009.
6. Bullen C., Howe C., Laugesen M., McRobbie H. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. Lancet 2013; 382 (9905): 1629-1637. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61842-5.
7. Caponnetto P., Campagna D., Cibella F. et al. EffiCiency and Safety of an eLectroniccigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. PLoSOne 2013; 8 (6): e66317. doi: 10.1371/journal.pone.0066317.
8. Etter J.F., Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. Addiction 2011; 106 (11): 2017-2028. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03505.x.
9. Farsalinos K.E., Spyrou A., Stefopoulos C. et al. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between experienced consumers (vapers) and na ve users (smokers). Sci Rep. 2015; 5: 11269. doi: 10.1038/srep11269.
10. Filippidis F.T., Laverty A.A., Gerovasili V., Vardavas C.I. Two-year trends and predictors of e-cigarette use in 27 European Union member states. Tob Control 2016 pii: tobaccocontrol-2015-052771. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2015-052771. [Epub ahead of print].
11. Fiore M.C., Schroeder S.A., Baker T.B. Smoke, the chief killer-strategies for targeting combustible tobacco use. N Engl J Med. 2014; 370 (4): 297-299. doi: 10.1056/NEJMp1314942.
12. Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P. et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention.Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013 Aug 20; 128 (8): 873-934.
13. Fletcher G.F., Balady G.J., Amsterdam E.A. et al. Exercise Standarts for Testing and Training a Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Assoctiation. Circulation. 2001; 104: 1694-1740.
14. Goldenson N.I., Kirkpatrick M.G., Barrington-Trimis J.L. et al. Effects of sweet flavorings and nicotine on the appeal and sensory properties of e-cigarettes among young adult vapers: application of a novel methodology. Drug and Alcohol Dependence 2016; 168: 176-180, doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.09.014.
15. Goniewicz M.L., Hajek P., McRobbie H. Nicotine content of electronic cigarettes, its release in vapour and its consistency across batches: regulatory implications. Addiction 2014; 109 (3): 500-507. doi: 10.1111/add.12410.
16. Gulati M., Shaw L.J., Thisted R.A. et al. Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the st. James women take heart project. Circulation. 2010; 122: 130-137.
17. Johnson J.M., Muilenburg J.L., Rathbun S.L. et al. Elevated Nicotine Dependence Scores among Electronic Cigarette Users at an Electronic Cigarette Convention.J Community Health. 2017 Jul 5. doi: 10.1007/s10900-017-0399-3. [Epub ahead of print].
18. Kalkhoran S., Alvarado N., Vijayaraghavan M. et al. Patterns of and reasons for electronic cigarette use in primary care patients. J Gen Intern Med. 2017 Jul 14. doi: 10.1007/s11606-017-4123-x. [Epub ahead of print].
19. Kanchustambham V., Saladi S., Rodrigues J. et al. The knowledge, concerns and healthcare practices among physicians regarding electronic cigarettes. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2017 Jul 13; 7 (3): 144-150. doi: 10.1080/20009666.2017.1343076. eCollection 2017 Jul.
20. Ofei-Dodoo S., Kellerman R., Nilsen K. et al. Family Physicians' Perceptions of Electronic Cigarettes in Tobacco Use Counseling. J Am Board Fam Med. 2017 Jul-Aug; 30 (4): 448-459. doi: 10.3122/jabfm.2017.04.170084.
21. Жарінов О.Й., Куць В.О., Тхор Н.В. Навантажувальні проби в кардіології. Навчальний посібник. – К.: Мед. світу, 2006.– 89 с.
22. Кваша Е.А., Срибная О.В., Смирнова И.П. и соавт. Оценка влияния электронных систем доставки никотина на риск сердечно-сосудистых заболеваний на основе функции эндотелия и определяющих её факторов / Здоров'я України.– № 11-12/2017. – С. 38-39.
23. Электронные системы доставки никотина: доклад ВОЗ / Electronic Systems transmit nicotine. WHO report. – М., 2014.



Современные подходы к контролю кардиоваскулярного риска у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа

J. Blacher

24-26 мая в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине», во время которой были рассмотрены наиболее актуальные вопросы диагностики и лечения артериальной гипертензии (АГ) и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В рамках секции «Антигипертензивная терапия: современные тренды» доклад на тему «Гипертензия и диабет: подходы к контролю кардиоваскулярного риска» представил **экс-президент Французского общества гипертензии, профессор Jacques Blacher (г. Париж, Франция)**.

Гипертензия и диабет: эпидемиология

В последние годы распространенность АГ и ожирения во всем мире растет, при этом контроль артериального давления (АД) в популяции постепенно улучшается. Крупное эпидемиологическое исследование NHANES выявило, что доля контролированной АГ в США с 25,0% (1999-2000 гг.) увеличилась до 33,1% (2003-2004 гг.). Данные NHANES 2005-2006 гг. показывают, что целевого АД <140/90 мм рт. ст. достигли около 44% взрослых пациентов с АГ, а в 2007-2008 гг. – 50,1%, что демонстрирует позитивную динамику в достижении контроля АД.

В то же время во всем мире наблюдается тенденция к увеличению частоты сахарного диабета (СД): доля лиц с коморбидностью АГ и СД увеличилась с 11,9% (1988-1994 гг.) до 19,8% (2007-2008 гг.), т. е. диабетом страдает приблизительно каждый 5-й больной с гипертензией. Учитывая это, все терапевты и кардиологи, занимающиеся лечением АГ, должны быть осведомлены о врачебной тактике при СД и подходах к лечению такого сочетания заболеваний.

Какое давление важнее контролировать: систолическое или диастолическое?

Важным вопросом при подборе антигипертензивной терапии является то, какое давление следует учитывать: систолическое (САД), диастолическое (ДАД) или пульсовое? Однозначного ответа на вопрос нет, поскольку это зависит от индивидуальных особенностей пациента. Тем не менее следует отметить, что в возрасте >60 лет большую роль играет систолическое и пульсовое АД, а в возрасте <50 лет – диастолическое (Franklin S., 2001).

Измерение АД обычно проводится на уровне плечевой артерии в связи с удобством этого метода. Однако осложнения АГ, как правило, возникают на уровне аорты, венечных, мозговых и почечных сосудов. В связи с этим необходимо обращать внимание на показатель амплификации пульсового давления (соотношение пульсового АД на плечевой артерии и центрального пульсового АД). В работе M. Safar и соавт. (2002) было показано, что наиболее достоверным предиктором возникновения сердечно-сосудистых и почечных осложнений является именно амплификация центрального пульсового АД.

Метаанализ исследований MICRO-HOPE, CAPPP, INSIGHT, VALUE, HOT, UKPDS, STOP-2, RENAAL и других, включавших лиц >50 лет, показал, что достичь целевого ДАД <90 мм рт. ст. значительно легче, чем нормализовать САД (Mancia G., Grassi G., 2002). Кроме того, с возрастом жесткость артерий увеличивается, что значительно усложняет снижение САД. С трудностями достижения именно целевого САД терапевты и кардиологи сталкиваются каждый день.

Влияние СД на сердечно-сосудистый и почечный риск

Не вызывает сомнения, что СД снижает ожидаемую продолжительность жизни. Согласно исследованию O.H. Franco и соавт. (2007), мужчины и женщины в возрасте ≥50 лет, страдающие СД, живут в среднем на 7,5 и 8,2 года меньше, чем лица без диабета. Большинство пациентов с СД умирают преждевременно вследствие ССЗ. Существует множество исследований, подтверждающих связь СД 2 типа с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений, кардиоваскулярной и общей смертности.

Следует также учитывать, что у пациентов с СД увеличивается риск почечных осложнений. Во многих странах АГ и СД являются основными причинами развития терминальной стадии хронической болезни почек. Исследование UKPDS (n=4031) показало, что через 20 лет наблюдения у 75% пациентов с СД развивается микро- и макроальбуминурия, снижение клиренса креатинина, удвоение уровня креатинина в сыворотке крови или сочетание этих признаков поражения почек.

Таким образом, в процессе лечения пациентов с АГ и СД необходимо снижать не только сердечно-сосудистый риск, но и вероятность осложнений со стороны почек.

Лечение пациента с СД – сложный комплексный процесс, который должен включать и гипогликемическую, и гиполипидемическую терапию, и модификацию образа жизни, однако основной стратегией по борьбе с почечными осложнениями является нормализация САД и ДАД. Сама по себе антигипертензивная терапия сопровождается уменьшением протеинурии и улучшением гломерулярной фильтрации, пропорциональными снижению АД. В то же время ряд антигипертензивных препаратов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а также, возможно, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, обладают дополнительным нефропротекторным эффектом, не зависящим от их антигипертензивного действия (Maki D.D. et al., 1995).

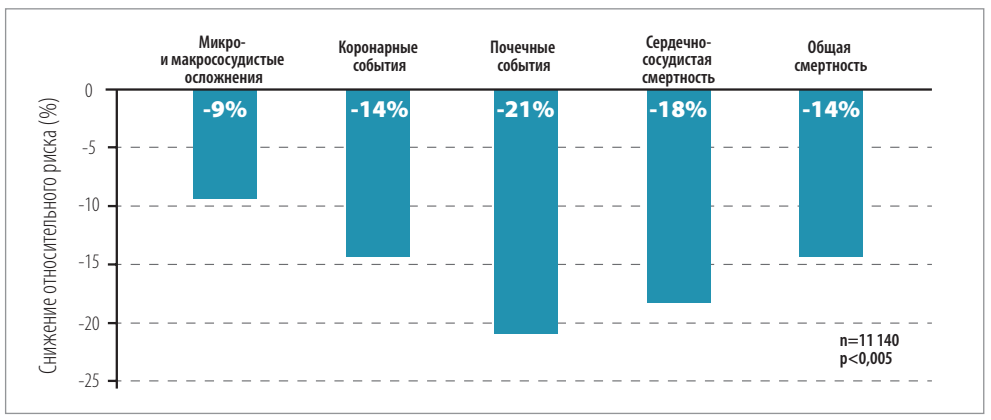


Рис. 1. Снижение риска почечных, сердечно-сосудистых осложнений и смертности в группе активной терапии периндоприлом и индапамидом в исследовании ADVANCE

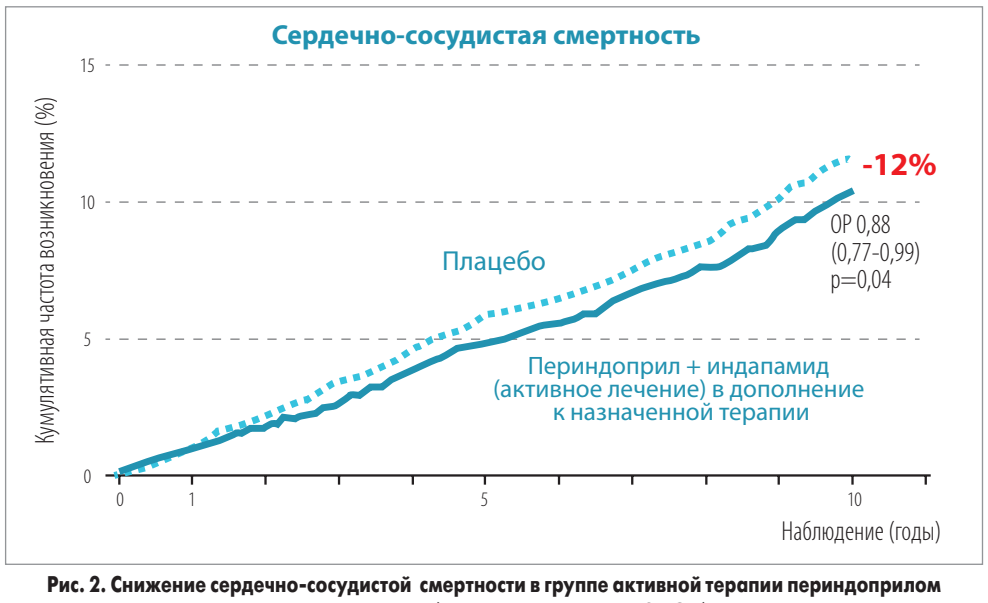


Рис. 2. Снижение сердечно-сосудистой смертности в группе активной терапии периндоприлом и индапамидом (исследование ADVANCE-ON)

Препараты выбора для снижения АД при СД

Международные рекомендации Eighth Joint National Committee (JNC8), опубликованные в США в 2014 г., указывают, что пациентам с АГ, включительно с популяцией больных СД, следует принимать ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), тиазидоподобные диуретики, блокаторы кальциевых каналов. Рекомендации Американской ассоциации сердца (2014) несколько отличаются от предыдущих, поскольку предлагают использовать для пациентов с СД ИАПФ или сартаны, тиазидные диуретики, антагонисты кальция и β-блокаторы. В том же году были опубликованы рекомендации Американского общества гипертензии, согласно которым препаратами выбора при сочетании АГ и СД выступают ИАПФ или БРА, а у пациентов негроидной расы возможно также начинать терапию с блокаторов кальциевых каналов и тиазидных диуретиков. Учитывая некоторые отличия в существующих рекомендациях, основой для выбора антигипертензивного препарата является его доказательная база.

На данном этапе известно, что при АГ и СД необходимо не просто снизить уровень АД: важно прицельно блокировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), снижая неблагоприятное действие ангиотензина II (вазоконстрикция, усиление агрегации тромбоцитов, активация симпатической нервной системы, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, повышение продукции коллагена (Burnier M., Brunner H., 2000). Поэтому препаратами выбора для пациентов с АГ и СД являются блокаторы РААС – ИАПФ и БРА.

Выбор блокатора РААС: ИАПФ или БРА?

В отличие от сартанов класс ИАПФ оказывает влияние на показатели смертности у пациентов с СД. Рандомизированное контролированное исследование ASCOT является одним из немногих, в котором было показано снижение общей смертности в группе активной терапии: в группе амлодипина и периндоприла отмечалось уменьшение этого показателя на 11% по сравнению с группой атенолола и тиазидного диуретика. Подобные результаты были получены во всех исследуемых подгруппах, в т. ч. среди лиц с СД (Dahlof B. et al., 2005).

Сартаны способны дозозависимо снижать частоту развития диабетической нефропатии, что было подтверждено результатами исследований IRMA 2 и IDNT (Parving H.H. et al., 2001; Lewis E.J. et al., 2001). Так, в IDNT было продемонстрировано преимущество ирбесартана в сравнении с амлодипином в профилактике возрастания концентрации креатинина

крови и возникновения терминальной стадии почечной недостаточности. Однако следует отметить, что в большинство исследований с БРА включались пациенты с начальной стадией болезни почек, т. е. без выраженной протеинурии.

В ходе исследований RENAAL и IDNT было показано, что, несмотря на полученную с сартанами нефропротекцию, с годами скорость клубочковой фильтрации (СКФ) продолжала снижаться. Физиологическое снижение СКФ с возрастом составляет всего 1 мл/мин/1,73 м²/год, но у пациентов с АГ и СД даже в условиях блокады РААС это уменьшение было более значительным (Weber M.A., Giles T.D., 2006). Из этого можно сделать вывод, что для полноценной нефропротекции у большинства пациентов одной блокады РААС недостаточно.

Защита пациентов с СД от микро- и макрососудистых осложнений включает в себя несколько компонентов – контроль гликемии, контроль АД (доказано в UKPDS), применение антиагрегантов (HOT), использование статинов (HPS, CARDS). Возможно ли обеспечить еще более надежную защиту от осложнений таким пациентам? Ответ на этот вопрос был получен в исследовании ADVANCE, в котором 11 140 пациентов с СД 2 типа были рандомизированы в группу периндоприла в комбинации с индапамидом (в Украине оригинальная фиксированная комбинация периндоприла и индапамида зарегистрирована и присутствует на фармацевтическом рынке под названиями Нолипрел аргинин®, Нолипрел аргинин Форте®, Нолипрел Би-Форте®) или группу плацебо. Следует отметить, что на момент включения в исследование пациенты в обеих группах получали адекватное лечение и уже принимали антигипертензивную терапию, включавшую также ИАПФ или БРА. Результаты исследования показали, что в группе периндоприла/индапамида наблюдалось достоверное снижение частоты макро- и микрососудистых осложнений (на 8 и 9% соответственно). Еще более важным результатом ADVANCE является снижение общей смертности на 14% в группе Нолипрела Форте, а значит, повышение продолжительности жизни при лечении этой комбинацией. Лечение Нолипрелом Форте сопровождалось также статистически достоверным снижением кардиоваскулярной смертности на 18%, риска коронарных осложнений – на 14%, почечных событий – на 21% и возникновения новых случаев микроальбуминурии – на 21% (рис. 1.) (Patel A. et al., 2007).

Через 6 лет после окончания исследования ADVANCE (ADVANCE-ON, общий период наблюдения – 10 лет) снижение смертности в группе пациентов, на протяжении всего периода испытания принимавших периндоприл/индапамид, оставалось достоверным на момент завершения наблюдения (рис. 2).

Сравнение результатов ADVANCE с данными исследований сартанов показывает, что применение последних не сопровождается уменьшением общей и кардиоваскулярной смертности, а также не всегда снижает частоту появления осложнений со стороны почек (Ruilope et al., 2011). Эти же авторы отмечают, что ИАПФ, в отличие от БРА, обеспечивают как первичную, так и вторичную профилактику осложнений со стороны почек.

Сегодня активно продолжается сравнение этих двух классов ингибиторов РААС. Метаанализ G. Savarese и соавт. (2013), включавший 108 212 пациентов с АГ без сердечной недостаточности, показал, что оба класса антигипертензивных препаратов снижают риск возникновения СД 2 типа и инсультов, однако только ИАПФ достоверно уменьшают риск инфаркта миокарда, частоту возникновения новых случаев сердечной недостаточности и уровень общей смертности.

Какой показатель АД следует считать целевым для больных с СД?

В исследовании UKPDS было продемонстрировано значительное отличие в частоте достижения конечных точек среди пациентов с показателями САД 135 и 145 мм рт. ст. Некоторые авторы предлагали снижать САД у этого контингента больных до 120 мм рт. ст., однако оказалось, что такая тактика не дает значимых преимуществ в улучшении прогноза пациентов. Оптимальным уровнем САД считается 135 мм рт. ст., хотя французские рекомендации указывают в качестве целевого показателя САД 130-140 мм рт. ст. для всех пациентов с единственным исключением – лица >80 лет, для которых установленное целевое САД несколько выше (150 мм рт. ст.). В свою очередь, в исследовании ADVANCE среднее АД в группе сравнения составило 140,3/77 мм рт. ст., а в группе активного лечения – 134,7/74,8 мм рт. ст., что подтверждает эффективность комбинации Нолипрела Форте в достижении целевого уровня АД для пациентов с СД.

Таким образом, основные стратегии профилактики ССЗ у пациентов с СД включают отказ от курения, повышение физической активности, адекватное питание, поддержание индекса массы тела в границах нормы, контроль гликемии, достижение целевого АД, контроль уровня липидов крови, применение антитромбоцитарной терапии.

Осложнения АГ и СД представлены в основном сердечно-сосудистыми и почечными событиями. Наиболее важной частью терапевтической тактики для снижения риска этих событий является антигипертензивная терапия, причем преимущество отдается ингибиторам РААС как препаратам первого выбора. Однако для достижения целевого САД на уровне 130-140 мм рт. ст. большинство пациентов нуждается в применении нескольких антигипертензивных препаратов, предпочтительно в виде фиксированной комбинации. На сегодня наивысшим уровнем доказательности обладают комбинации ИАПФ и тиазидоподобного диуретика – периндоприл + индапамид*, а также ИАПФ и блокатора кальциевых каналов (периндоприл + амлодипин; беназеприл + амлодипин).

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

АГ та ЦД 2 ТИПУ

ЄДИНА ОРИГІНАЛЬНА АГ КОМБІНАЦІЯ,
що одночасно
ЗАХИЩАЄ НИРКИ 1-3 *
ЗНИЖУЄ СМЕРТНІСТЬ 1-3 *

Висновок зроблено на основі: **1.** Garcia-Donaire J. A. A review of renal, cardiovascular and mortality endpoints in antihypertensive trials in diabetic patients. / J. A. Garcia-Donaire, [et al.] // Blood Press. — 2011. — Vol. 20: 322-334. **2.** Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Published Online September 7, 2007 (DOI: 10.1016/S0140-6736(07)613038). **3.** Galan B. Lowering Blood Pressure Reduces Renal Events in Type 2 Diabetes. J Am Soc Nephrol, 20: 883–892, 2009.

* У дослідженні використовувалася оригінальна комбінація периндоприлу тертбутиламіну 4 мг з індапамідом 1,25 мг. Біоеквівалентність оригінального периндоприлу аргініну 2,5; 5; 10 мг і оригінального периндоприлу тертбутиламіну 2; 4; 8 мг доведена, представлена і затверджена у процесі реєстрації.

Інформація про препарат Ноліпрел®
Склад: *НОЛІПРЕЛ® форте/НОЛІПРЕЛ® форте: 1 таблетка містить 5 мг периндоприлу аргініну, що відповідає 3,395 мг периндоприлу, та 1,25 мг індапамідуДопоміжні речовини: лактоза моногідрат та інші. **Фармакотерапевтична група:** Комбінації препарати інгібітора ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ). Периндоприл та диуретики. Код АТХ С09В А04. **Фармакологічні властивості:** НОЛІПРЕЛ® аргінін форте/НОЛІПРЕЛ® форте чинить дозозалежну антигіпертензивну дію на систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск у здорових пацієнтів/пацієнтів з артеріальною гіпертензією будь-якого віку, які знаходяться у положенні як лежачи, так і стоячи. НОЛІПРЕЛ® БІ-ФОРТЕ – це комбінація ад'юванту АПФ периндоприлу аргініну та індапаміду, що характеризується доповнювальною синергізмом. **Показання*:** НОЛІПРЕЛ® аргінін форте/НОЛІПРЕЛ® форте: Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів. Показаний у разі необхідності додаткового контролю артеріального тиску при застосуванні периндоприлу як монотерапії. НОЛІПРЕЛ® БІ-ФОРТЕ: Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які потребують застосування периндоприлу аргініну у дозі 10 мг та індапаміду у дозі 2,5 мг. **Протипоказання*:** Гіперчутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого інгібітора АПФ, до будь-яких інших сульфонамідів або до будь-якої допоміжної речовини. Ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібітором АПФ. Уродинамічні або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушеними функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв./1,73 м²). Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями. Значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв.) для НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ. Порушення функції нирок тяжкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв.) для НОЛІПРЕЛ® БІ-ФОРТЕ. Печінкова енцефалопатія. Порушення функції печінки тяжкого ступеня. Гіпокаліємія. Деякі лікарські засоби не слід призначати в комбінації з неантиаритмічними препаратами, що можуть спричинити розвиток парокси зимальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (Див. Взаємодії). Вагітність або планування вагітності. Період годування грудьми. Через відсутність достатнього клінічного досвіду у лікарські засоби не слід застосовувати пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, і пацієнтам з неконтрольованою серцевою недостатністю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*:** *Обмежене застосування протипоказане:* аліскірен (у пацієнтів з цукровим діабетом або з порушеними функції нирок); екстракорпоральні методи лікування: діаліз або гемофільтрація з використанням певних мембран із високою гідравлічною проникністю може призвести до підвищення ризику розвитку анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня. Слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів. *Обмежене застосування не рекомендоване:* літій, аліскірен (у інших пацієнтів), супутня терапія інгібітором АПФ і блокаторами рецепторів ангіотензину (транзитерн, амлодипі), калій (солі), радіокардіотрат, інгібітори тіли (сиролімус, еверолімус, темсиролімус). *Обмежене застосування, що потребує особливої уваги:* інші антигіпертензивні лікарські засоби (нітрати, блокатори кальцієвих каналів, тіазидні або петльові діуретики), трициклічні антидепресанти, нейролептики, лікарські засоби, які спричиняють гіперкаліємію, антигістамінні засоби та вазодилататори, алопуринол, цитостатики, імунодепресанти засоби, системні кортикостероїди або пролайнідазид, амфотерицин В (парентерально), преднізолон, інсулін, калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен), метформін, йодовмісні рентгенконтрастні засоби, кальцій (солі), циклоспорин, тимолол, карбамазепін, алопуринол, прокаїнамід, цитостатичні засоби, кортикостероїди, тетракозактид (системні дії). **Особливості застосування*:** Особливі застереження. Літій, калійзберігаючі засоби, добавки або заміники солі, що містять калій; подвійна блокада ренін–ангіотензин–альдостеронової системи (РААС); внаслідок одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину **I** або аліскірену не рекомендована у зі тому з підвищеним ризиком виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниженням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Пацієнтам з діабетичною нефропатією не слід застосовувати одночасно інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину **II**.Нейропенічні агранулоцитоз/тромбоцитопенічні/анемія: слід застосовувати дане обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом. Рекомендується періодично контролювати кількість нейтрофілів у крові. Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (ангіоедема): необхідно терміново припинити прийом препарату та встановити медичний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. Ангіоневротичний набряк, при якому з набряком портам, може призвести до летального наслідку. Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізації: повідомлялося про поодинокі випадки тривалих анафілактоїдних реакцій, що загрожували життю, у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час десенсибілізації отрути. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією після проведення десенсибілізації та уникатіли призначення під час проведення імунотерапії препаратами, що містять бджолину отруту. Одним у пацієнтів, які потребують застосування як інгібітора АПФ, так і десенсибілізації, таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення прийому інгібітору АПФ щонайменше за 24 години перед початком десенсибілізуючої терапії. Анафілактоїдні реакції під час аферезу плазмотерапія ниркової цільності (ПНЦ): У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ під час проведення аферезу ЛНЦ з використанням декстрану сульфату, рідко повідомлялося про виникнення небезпечних для життя анафілактоїдних реакцій. Цих реакцій можна уникнути, якщо тимчасово утриматися від терапії інгібітором АПФ перед проведенням кожного аферезу. *Пацієнти після трансплантації нирки:* Досвід призначення периндоприлу аргініну пацієнтам після нещодавно пересадженої нирки відсутній. *Печінкова недостатність:* У пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки під час лікування інгібіторами АПФ підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Застосування дуретиків може бути спричинено фактором. Зниження функції нирок може супроводжуватись лише незначними змінами рівня креатиніну у сироватці крові навіть у пацієнтів із однобічним стенозом ниркової артерії. *Первинний альдостеронізм.* Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не відповідають на лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, які діють шляхом пригнічення ренін–ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати даний препарат не рекомендується. *Артеріальна гіпотензія.* Повідомлялося про виникнення симптоматичних артеріальної гіпотензії у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю та у супутньою ниркової недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії у пацієнтів з вірогідними у пацієнтів із більш тяжкими ступенями серцевої недостатності, які приймають петльові діуретики у великих дозах. Ймовірність гіпотензії може збільшуватися у пацієнтів з гіпонатріємією або без неї. *Аортальний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія.* Слід застосовувати обережно для осіб з ідіопатичною аортальним стенозом або гіпертрофічною кардіоміопатією. Інфаркт міокарда або інсульт. *Ішемічна хвороба серця.* Якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом або іншою антигіпертензивною терапією виникає надмірне зниження артеріального тиску можна обмежитися короткочасним припиненням лікування, після чого відбудеться поступове підвищення артеріального тиску. Печінкова енцефалопатія: слід уникати прийому препарату рекомендовано приймати. **Запобіжні заходи*.** Порушення функції нирок. При наявності ниркової недостатності тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв. для НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ, кліренс креатиніну < 60 мл/хв. для НОЛІПРЕЛ® БІ-ФОРТЕ) лікування препаратом протипоказане. Якщо у деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без наявних ознак порушення функції нирок результати лабораторних досліджень крові демонструють ознаки функціональної ниркової недостатності, лікування препаратом необхідно припинити з можливістю його відновлення у меншій дозі або лише одного з його складових. Таким пацієнтам необхідно проводити частий моніторинг рівня калію та креатиніну в крові: через 2 тижні від початку лікування та далі кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Цей препарат не слід застосовувати пацієнтам із значними двобічними стенозами ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючою нирки. *Артеріальна гіпотензія/ дефіцит води та електролітів:* у пацієнтів з високими артеріальним тиском, при наявності стенозу ниркових артерій, застійної серцевої недостатності або цирозу печінки з набряками та асцитом лікування слід розпочинати з меншої дози з поступовим її збільшенням. *Атеросклероз:* пацієнтам з ішемічною хворобою серця або недостатністю кровообігу препарат слід застосовувати з особливою обережністю, розпочинаючи лікування з меншої дози. *Ренопаралітична гіпертензія:* Якщо Ноліпрел® аргінін Форте (Ноліпрел® Бі-Форте) призначений пацієнтам із наявним стенозом ниркової артерії або з підозрою на нього, лікування необхідно розпочинати в умовах стаціонару з низької дози і під контролем рівня калію в крові. *Серцева недостатність / серцева недостатність тяжкого ступеня:* лікування пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (IV клас) слід розпочинати під медичним наглядом з зниженої початкової дози. Пацієнтці з цукровим діабетом: лікування пацієнтів з нецукровим цукровим діабетом (спокоїнна терапія до підвищення рівня калію в крові) необхідно розпочинати під медичним наглядом зі зниженої початкової дози. Необхідно ретельно контролювати рівень глюкози у крові. *Расова особливість:* Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негорідного раси з гіпертензією, ніж в осіб іншою раси. При виникненні ангіоневротичного набряку частіше повідомлялося у пацієнтів негорідної раси, які застосовували інгібітори АПФ, порівняно з представниками іншої раси. *Хірургічне втручання/анестезія:* лікування рекомендується припинити за 1 добу до відсутнього втручання. *Стеноз аортального або мітрального клапанів / гіпертрофічна кардіоміопатія:* пацієнтам з обструкцією виходу з лівого шлуночка слід з обережністю застосовувати інгібітори АПФ. *Печінкова недостатність:* Пацієнтам, у яких під час прийому інгібіторів АПФ розвинулася жовтяниця з підвищеними рівнем печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібітору АПФ та забезпечити відповідний медичний нагляд. Рідко застосування інгібіторів АПФ асоціювалося з виникненням синдрому, що розпочинається з холестатичної жовтяниці та прогресує до швидконекротичного некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. *Гіперкаліємія:* до факторів ризику розвитку виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, літ. похилі. Тому, цукровий діабет, інтеркуренті стани, особливо дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками, добавками або заміниками солі, що містять калій. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, іноді летальні аритмії. Якщо одночасне застосування вищезазначених лікарських засобів вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та з частим контролем рівня калію в сироватці крові. *Рівень натрію у крові.* Перед початком лікування та згодом через регулярні проміжки часу слід визначати рівень натрію у плазмі крові. Контроль слід проводити частіше у пацієнтів літнього віку та хворих на цирроз печінки. Гіпонатріємія у пацієнтів з гіпонатріємією може призвести до виснаження компенсаторного метаболічного алкалозу: частота та виразність цього ефекту незначні. *Рівень кальцію в крові.* лікування слід припинити та провести моніторинг функції паращитоподібних залоз. *Печінкова кислота.* У пацієнтів із підвищеним рівнем сечової кислоти в крові можливе збільшення кількості нападів подагри. *Спортсмени:* необхідно пам'ятати, що цей препарат містить діючу речовину, що може спричинити позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю. *Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома:* лікування вказаних захворювань припиненням прийому лікарського засобу. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може бути необхідним тимчасове припинення прийому лікарського засобу або хірургічного лікування. **Застосування у період вагітності або годування грудьми*:** Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, імовірність завантіли. Протипоказаний у період годування грудьми. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*:** у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані з зниженням артеріального тиску. Як наслідок, здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами може погіршитись. **Спосіб застосування та дози*:** Для перорального застосування. Рекомендована доза лікарського засобу становить 1 таблетку на добу, бажано вранці перед їдою. Ковтають літнього ану. Для НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ: Лікування необхідно розпочинати, враховуючи показники артеріального тиску та функцію нирок. Для НОЛІПРЕЛ® БІ-ФОРТЕ: Слід визначити рівень креатиніну плазми крові з урахуванням віку, маси тіла та статі. Лікування препаратом НОЛІПРЕЛ® БІ-ФОРТЕ можна розпочинати у разі нормальної функції нирок та після відновлення відповіді артеріального тиску на терапію. *Порушення функції нирок.* Для НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ: У разі наявності порушень функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.), лікування препаратом протипоказане. Для пацієнтів із порушеннями функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв.) рекомендується розпочинати лікування із застосуванням адекватних доз окремих компонентів препарату. Для НОЛІПРЕЛ® БІ-ФОРТЕ: У разі наявності порушень функції нирок тяжкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв.), лікування препаратом протипоказане. НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ: пацієнтів з кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв. не потребують корекції дози. Значайне медичне спостереження має включати частий моніторинг рівня креатиніну та калію у плазмі крові. **Діти*:** не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків. Безпека та ефективність не встановлені. **Передозування* Побічні реакції*:** запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, порушення зору, вертиго, дзвін у вухах, дисфагія, нудота, блювання, свербіж, висипання, судоми м'язів та слабкість, рідкісні: плеснутливості, головними чином дерматологічні, у пацієнтів, схильних до розвитку алергічних та астматичних реакцій, і макулопапульозні висипання. Часто: плеснутливість, запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, порушення зору, вертиго, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія (і прояви, пов'язані з гіпотензією), кашель, задишка, біль в абдомінальній ділянці, запор, діарея, диспепсія, нудота, блювання, свербіж, висипання, судоми м'язів та слабкість, рідкісні: макулопапульозні висипання, судоми м'язів, астенія. *Нечасто:* еозинофілія, тромбоцитопенія, зміни настрою, порушення сну, сонливість, непритомність, парестезії, тахікардія, васкуліт, бронхоспазм, сухість у роті, кропивниця, ангіоневротичний набряк, пурпура, гіперемія, рідкісні фотосенсибілізації, лихоманка, артралгія, міалгія, ниркова недостатність, еректильна дисфункція, біль у грудях, недомагання, периферичний набряк, пірексія, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня білірубіну в крові, підвищення рівня печінкових ферментів. *Дуже рідко:* ретракторіопатоз, алергічна анемія, панцитопенія, гіпокаліємія, спутаність свідомості, внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів, які належать до групи високого ризику, можливе виникнення інфаркту міокарда; розмаїтість гіпоглікемія, панкреатит, гепатит, порушення функції печінки, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, гостра ниркова недостатність, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту. *Частота невідома:* зниження рівня калію в крові до стану гіпокаліємії, зокрема серйозної у деяких пацієнтів групи високого ризику; у разі печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії; можливе погіршення існуючого тортого системного червоного вовчаку; підвищення рівня сечової кислоти в крові, підвищення рівня калію в крові. **Упаковка:** по 14 або 30 таблеток у контейнері для таблеток; по 1 контейнеру для таблеток у коробці з картону. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Заявник*:** ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЄ, 50, рю Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франція.
**За детальною інформацією звертатись до повної інструкції для медичного застосування препаратів НОЛІПРЕЛ® аргінін ФОРТЕ (затвердженою наказом МОЗ України № 823 від 06.11.2014 р., р/п № UA/15650/01/02; НОЛІПРЕЛ® БІ-ФОРТЕ (затвердженою наказом МОЗ України № 1225 від 10.11.2016 р.), р/п № UA/15650/01/01; р/п № UA/10248/01/01.*

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна»:
01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24. Тел. (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96.
Для додаткової інформації відвідайте сайт: www.servier.ua

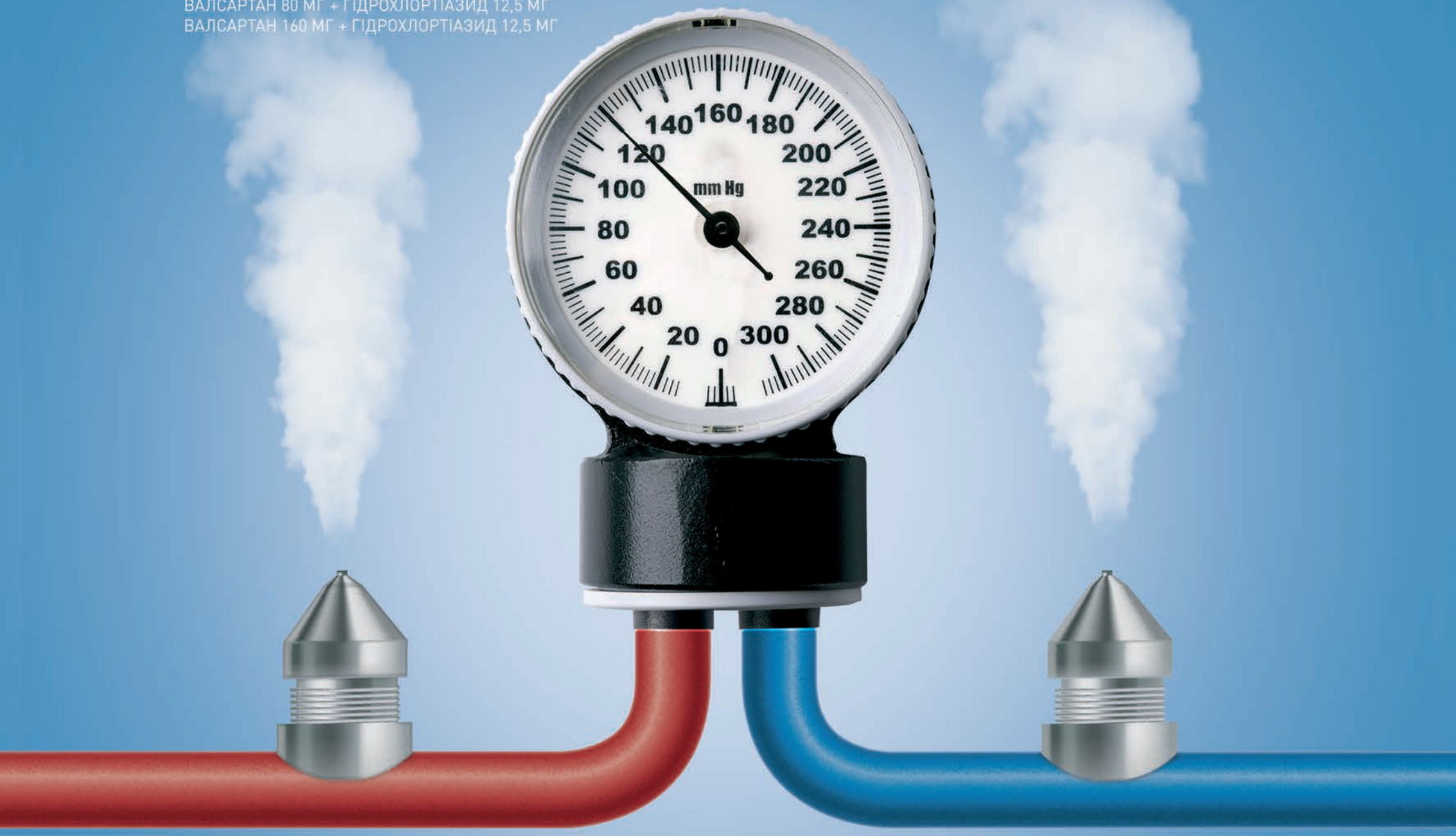
SERVIER

* *В Украине оригинальная фиксированная комбинация периндоприла и индапамида зарегистрирована и присутствует на фармацевтическом рынке под названиями Нолипрел аргинин®, Нолипрел аргинин Форте®, Нолипрел Би-Форте®.*

ДІОКОР

ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

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



- **ЕФЕКТИВНО ЗНИЖУЄ ТИСК ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ[1]**
- **ЗАБЕЗПЕЧУЄ ОРГАНОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ[2]**
- **НЕ МАЄ ЕФЕКТУ «ВИСЛИЗАННЯ»[3]**

ПРЕПАРАТ РОКУ 2016

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

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

ЗАТВЕРДЖЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.05.2013, No 454; Реєстраційне посвідчення No UA/8318/01/02, No UA/8318/01/01. ЗМІНИ ВНЕСЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 04.09.2015 No 578. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 / ДІОКОР 160 (DIOCOR80) / (DIOCOR160). Діюча речовина: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160). Лікарська форма: таблетки. Фармакотерапевтична група: комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II, валсартан та діуретики. Код АТХ С09DA03. Фармакологічні властивості: діокор –антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тіазидний діуретик. Валсартан — активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу АТ1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових канальців. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення із сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання: артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонаміду. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м^2). Побічні реакції: тахікардія, артеріальна гіпотензія, васкуліти, нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синкопе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертиго, середній отит, порушення зору, назофарингіт, кашель, закладеність носа, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, задишка, фаринголарингеальний біль, синусит, діарея, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, гастроентерит, нудота, гіперкаліємія, зневоднення, полакіурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж, реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судоми м'язів, розтягнення м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астенія, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівнів білірубіну, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показника гематокриту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом.
Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

DIOC-PIM-022016-001

acino

Швейцарська якість, українська ціна

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

ФАРМАСТАРТ

Г. Сімоний, Метаболічний центр, Навчальна клініка Університету св. Емерика, м. Будапешт, Угорщина

Ефективність фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну (Хартил®-АМ) в пацієнтів з гіпертензією і діабетом

Розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) продовжує зростати в усьому світі, зокрема в Угорщині. Захворюваність і смертність серед пацієнтів з ЦД приблизно в 4 рази вищі порівняно із загальною популяцією. Діабет часто поєднується з артеріальною гіпертензією (АГ). У Фрамінгемському дослідженні АГ зустрічалась у 1,5 рази частіше в пацієнтів з ЦД порівняно з популяцією без діабету. Згідно з Угорським реєстром гіпертензії, 80% пацієнтів з ЦД мають підвищений артеріальний тиск (АТ). У дослідженні UKPDS після 8 років спостереження було продемонстровано, що в учасників з ЦД 2 типу більш інтенсивний контроль АТ (144/82 vs 154/87 мм рт. ст.) знижує ризик інсульту на 44%, мікросудинних ускладнень на 37%, ускладнень діабету на 24% і смерті від діабету на 32%.

Сучасна настанова Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіології (ESH/ESC) рекомендує цільовий рівень АТ <140/85 мм рт. ст. У пацієнтів з АГ і ЦД фармакотерапію слід починати з комбінації двох антигіпертензивних препаратів, які діють протягом 24 год. Прийом ліків 1 р/добу покращує прихильність пацієнтів до лікування і зменшує добові коливання АТ. Ці позитивні ефекти посилюються в разі застосування фіксованих комбінацій.

У підгрупі пацієнтів з ЦД – учасників дослідження HOPE – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) раміприл знижував кумулятивний ризик кардіоваскулярних подій на 25%, зокрема інфаркту міокарда на 22% й інсульту – на 25%. Крім того, лікування раміприлом асоціювалось зі зниженням розвитку нефропатії на 24% і ретинопатії, що потребувала лазеротерапії, на 22%.

Комбінація ІАПФ і блокаторів кальцієвих каналів (БКК) протягом багатьох років успішно застосовується в антигіпертензивній терапії. БКК проявляють легкий діуретичний ефект, підвищуючи активність симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). ІАПФ зменшують ці ефекти, а також попереджують набряк гомілки – побічне явище дигідропіридинових БКК. Обидва класи препаратів є метаболічно нейтральними і не викликають побічних ефектів з боку центральної нервової системи.

В угорському проспективному дослідженні IV фази RAMONA оцінювали ефективність і безпеку фіксованої комбінації раміприлу й амлодипіну в різних дозах у раніше лікованих пацієнтів з легкою або середньої тяжкості АГ (n=6423), які не досягли цільового рівня АТ на тлі попередньої антигіпертензивної терапії. На завершальному етапі дослідження середній АТ (157/91 мм рт. ст. на момент включення) знизився на 26,4/11,8 мм рт. ст. Завдяки лікуванню фіксованою комбінацією раміприлу/амлодипіну 52,4% пацієнтів досягли цільового АТ. Враховуючи тісний взаємозв'язок між АГ і ЦД, було окремо проаналізовано ефективність, безпеку і переносимість фіксованої комбінації раміприлу й амлодипіну, а також метаболічні параметри в підгрупі пацієнтів – учасників дослідження RAMONA, які мали супутній ЦД.

Методи

Популяція дослідження і збір даних

У дослідження RAMONA включали пацієнтів віком ≥18 років з легкою або середньої тяжкості АГ, яким не вдалося досягти цільового АТ (<145/80 мм рт. ст.) на тлі попередньої антигіпертензивної терапії. Критерії виключення: відсутність інформованої згоди; низький комплаєнс; гіперчутливість до досліджуваних препаратів; вторинна гіпертензія; вагітність; злоякісне новоутворення з низькою очікуваною тривалістю життя; погано контрольований діабет; значні лабораторні відхилення (зокрема, гіперкаліємія); інші протипоказання до призначення раміприлу або амлодипіну. Дослідження проводилось відповідно до стандартів Гельсінської декларації і було схвалено локальним комітетом з етики.

Вимірювання АТ і лабораторні тести

Протягом 4 міс спостереження пацієнти здійснювали 3 візити в клініку (у 1-й день – візит 1; через 1 міс – візит 2; через 4 міс – візит 3), під час яких вимірювали АТ за допомогою валідованих сфігмоманометрів (2 вимірювання з інтервалом 2 хв). Кожен пацієнт отримував 1 з 4 фіксованих комбінацій раміприлу/амлодипіну (Хартил®-АМ, Egis, Угорщина; 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг відповідно) залежно від вихідних рівнів АТ і з можливою титрацією дози за рішенням лікаря.

Лабораторні параметри (загальний аналіз крові з формулою, аналіз сечі, показники ниркової і печінкової функції, електроліти, глюкозу крові, холестерин сироватки, сечову кислоту, тригліцериди, креатинкіназу) визначали на візитах 1 і 3.

Статистичний аналіз

Вихідні характеристики наведені у вигляді середніх ± стандартне відхилення для безперервних змінних і у вигляді числових значень (відсотків) для категорійних змінних. Усі дані аналізувала незалежна статистична компанія Web2 Research Kft. (м. Будапешт, Угорщина) із застосуванням програмного забезпечення SAS ver. 9.3 (SAS Institute Inc., США). Різницю вважали статистично значимою при $p<0,05$.

Результати

Вихідні характеристики

Загалом у дослідженні RAMONA взяли участь 9169 пацієнтів, з них 6423 повністю завершили спостереження. Із цих 6423 пацієнтів 1276 (19,9%) мали діабет. Середній вік пацієнтів з ЦД становив 64,2±10,0 років, чоловіків було 707 (55,4%). На момент включення індекс маси тіла (ІМТ) становив 30,1±5,1 кг/м^2, АТ – 157,5/91,3±9,6/7,6 мм рт. ст. Тривалість АГ становила 12,7±8,4 року. До початку лікування раміприлом/амлодипіном легку АГ мали 514 (40,3%) хворих, АГ середньої тяжкості – 762 (59,7%) пацієнта.

Серед 1276 пацієнтів з діабетом у 1255 (98,4%) були присутні додаткові фактори кардіоваскулярного ризику, зокрема дисліпідемія – у 1077 хворих (84,4%), вік (чоловіки >55 років, жінки >65 років) – у 826 (64,7%), ожиріння (ІМТ ≥30 кг/м^2) – у 586 (45,9%), куріння – у 298 (23,4%), сімейний анамнез (ранній гострий інфаркт міокарда) – у 277 (21,7%) і гіперурикемія – у 269 (21,1%) пацієнтів. Ураження органів-мішеней мали 622 (48,7%) хворих, зокрема гіпертрофію лівого шлуночка – 415 (32,5%), атеросклероз сонних артерій – 285 (22,3%), підвищений рівень креатиніну сироватки – 71 (5,6%), мікроальбумінурію – 117 (9,2%), швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м^2 – 106 (8,3%) пацієнтів.

Ефективність фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну

Після 4 міс лікування (візит 3) цільового АТ (первинна кінцева точка) було досягнуто у 891 (69,8%) пацієнта. Раніше ці хворі мали неконтрольований АТ, незважаючи на прийом різноманітних антигіпертензивних препаратів (β-блокаторів, БКК, діуретиків тощо) (табл. 1). У таблиці 2 наведено дози раміприлу/амлодипіну, які отримували пацієнти.

Артеріальний тиск знизився зі 157,5/ 91,3±9,6/7,6 мм рт. ст. (візит 1) до 130,9/ 79,6±7,4/5,9 мм рт. ст. (візит 3), що відповідало значному зниженню на 16,6/12,3% ($p<0,0001$). На візитах 2 і 3 цільового АТ досягли 32,3 і 69,8% пацієнтів відповідно ($p<0,0001$), при цьому вірогідність досягнення цільового АТ була дозозалежною. На візиті 3 цільовий АТ відзначався у 24,1; 21,8; 20,5 і 1,8% пацієнтів, які отримували раміприл/амлодипін 10/10, 5/5, 10/5 і 5/10 мг відповідно (табл. 3). Зниження АТ супроводжувалось змінами частоти серцевих скорочень. Цей показник знизився з 78,0±8,5 уд./хв (візит 1) до 72,9±6,0 уд./хв (візит 3), що відповідало значному зниженню на 5,1±7,5 уд./хв ($p<0,0001$).

Як вторинні кінцеві точки в дослідженні визначалися безпека і метаболічні ефекти лікування фіксованою комбінацією раміприлу/амлодипіну в підгрупі пацієнтів з ЦД. Стосовно ліпідного статусу: рівень загального холестерину знизився з 5,5±1,13 ммоль/л (візит 1) до 5,2±0,95 ммоль/л (візит 3; $p<0,0001$), холестерин ліпопротеїнів низької щільності – з 3,2±0,93 до 3,0±0,77 ммоль/л ($p<0,0001$), тригліцеридів – з 2,2±1,14 до 2,0±1,97 ммоль/л ($p<0,0001$), при цьому концентрація холестерину ліпопротеїнів високої щільності підвищилася з 1,3±0,42 до 1,35±0,3 ммоль/л ($p=0,0001$).

Таблиця 1. **Антигіпертензивні препарати, які пацієнти з АГ і ЦД (n=1276) отримували до включення в дослідження**

Препарати	n (%)
Бета-блокатори	757 (59,3)
Діуретики	409 (31,3)
БРА	156 (12,2)
ІАПФ	798 (36,2)
α_1-Агоністи	98 (7,7)
БКК	588 (46,1)
Препарати центральної дії	111 (6,6)

Примітка: БРА – Блокатори рецепторів ангіотензину II

Таблиця 2. **Дози раміприлу/амлодипіну у вигляді фіксованої комбінації за трьома візитами, n (%)**

Раміприл/амлодипін	Візит 1	Візит 2	Візит 3
5/5 мг	502 (39,3)	372 (29,2)	358 (28,1)
5/10 мг	72 (5,6)	67 (5,3)	66 (5,2)
10/5 мг	338 (26,5)	381 (29,9)	374 (29,3)
10/10 мг	364 (28,5)	456 (35,7)	478 (37,5)

Таблиця 3. **Дози раміприлу/амлодипіну у вигляді фіксованої комбінації у пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ на візитах 2 і 3, n (%)**

Раміприл/амлодипін	Візит 2	Візит 3	p
Всі дози	412 (32,3)	891 (69,8)	<0,0001
5/5 мг	150 (11,8)	278 (21,8)	<0,0001
5/10 мг	23 (1,8)	44 (3,4)	<0,0001
10/5 мг	120 (9,4)	261 (20,5)	<0,0001
10/10 мг	119 (9,3)	308 (24,1)	<0,0001

Рівень глюкози крові натще знизився з 7,2±1,88 ммоль/л (візит 1) до 6,7±1,38 ммоль/л (візит 3; p<0,0001), рівень HbA1c – з 7,9±1,78 до 7,6±1,83% (p<0,0001). Інші лабораторні параметри суттєво не змінювались. В усіх застосованих дозах фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну добре переносилась, побічні реакції не спостерігались.

Обговорення

У 4-місячному проспективному спостережному клінічному дослідженні IV фази пацієнтів з АГ і ЦД фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну значно знизила АТ і покращила інші фактори кардіоваскулярного ризику. У хворих, які раніше отримували антигіпертензивну терапію, але не досягали цільового АТ (<145/80 мм рт. ст.), перехід на фіксовану комбінацію раміприлу/амлодипіну забезпечив зниження АТ в середньому на 26,6/1,7 мм рт. ст. і загальний контроль АТ 69,8%. Значне зниження АТ відзначалось вже після 1 міс прийому фіксованої комбінації. Це дуже важливо, оскільки в багатьох дослідженнях було продемонстровано, що частота відповіді після 1 міс лікування є предиктором зниження віддаленого ризику кардіоваскулярних подій і покращення виживаності в пацієнтів з АГ і ЦД.

Результати дослідження свідчать, що фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну може мати значні довгострокові переваги стосовно майбутніх кардіоваскулярних подій. Слід наголосити, що зафіксований показник досягнення цільового АТ можна ще покращити шляхом призначення максимальних доз раміприлу й амлодипіну в складі фіксованої комбінації (10/10 мг), оскільки цю дозу на візиті 3 отримували лише 37,5% пацієнтів.

Після 4 міс лікування покращились всі ліпідні параметри, що також є важливим у пацієнтів з АГ і ЦД. Крім того, спостерігались сприятливі зміни вуглеводного метаболізму, про що свідчило помірне, але статистично значиме зниження рівня глюкози і глікозильованого гемоглобіну. Протягом 4 міс терапії жодних побічних ефектів не реєструвалось.

У схожому 18-місячному проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні ATAR, виконаному в Бразилії, Miranda і співавт. (2008) вивчали ефективність і переносимість фіксованої комбінації раміприлу й амлодипіну. Пацієнтам з есенціальною АГ 1 або 2 стадії призначали раміприл/амлодипін 2,5/2,5 мг або монотерапію амлодипіном 2,5 мг з подальшою титрацією до 5/5 → 10/10 мг (раміприл/амлодипін) або 5 → 10 мг (амлодипін) залежно від рівня АТ. У цьому дослідженні середні рівні АТ, визначені за допомогою 24-годинного амбулаторного моніторингу, були значно нижчими в пацієнтів, які використовували фіксовану комбінацію раміприлу/амлодипіну, порівняно з хворими, які отримували монотерапію амлодипіном.

Сучасні рекомендації ESH/ESC наголошують на важливості інгібування активності РААС в лікуванні первинної АГ. Цього можна досягти шляхом призначення ІАПФ або БРА. Нещодавній метааналіз показав, що в пацієнтів з діабетом ІАПФ знижують загальну смертність, кардіоваскулярну смертність і частоту великих кардіоваскулярних подій, при цьому БРА не чинять позитивного впливу на такі кінцеві точки. Отже, ІАПФ слід вважати першою лінією терапії для зменшення надлишкових захворюваності і смертності в цій популяції. Комбінація ІАПФ з БКК дозволяє отримати синергічні антигіпертензивні ефекти і мінімізувати вірогідність побічних реакцій (зокрема, периферичних набряків, властивих дигідропіридиновим БКК). В антигіпертензивній гілці дослідження ASCOT (ASCOT-BPLA) комбінація ІАПФ і БКК була більш ефективною в зниженні ризику смерті і великих кардіоваскулярних подій порівняно з традиційною терапією β-блокатором і тіазидним діуретиком.

Серед недоліків проведеного дослідження слід зазначити відсутність рандомізації і нетривалий період спостереження. Проте його важливою перевагою є те, що докази ефективності і безпеки фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну були отримані в умовах реальної клінічної практики.

Таким чином, у пацієнтів з АГ і ЦД з високим кардіоваскулярним ризиком, які не досягали цільового АТ на тлі попередньої антигіпертензивної терапії багатьма класами препаратів, фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну (Хартил®-АМ, Egis) є високоефективною, добре переноситься і має додаткові сприятливі метаболічні ефекти.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Simonyi G. Benefits of Fixed Dose Combination of Ramipril/Amlodipine in Hypertensive Diabetic Patients: A Subgroup Analysis of RAMONA Trial. Chin Med J (Engl). 2016 May 20; 129(10): 1224-8.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

А.А. Мельник, к.б.н.

Гормон стресса копептин – новый нейроэндокринный биомаркер при остром инфаркте миокарда

В последнее время значительно вырос интерес исследователей к звену системы нейрогормональной регуляции – каскаду пептидов вазопрессина. Аргинин-вазопрессин (АВП), также известный как антидиуретический гормон, играет ключевую роль во многих физиологических и патофизиологических процессах в организме. Основная роль АВП заключается в сохранении воды почками (повышение АВП приводит к снижению объема выделяемой мочи), тем самым способствует осмотическому и кардиоваскулярному гомеостазу. Он также обладает гомеостатическим и эндокринным действием, оказывает влияние на нервную систему. Повышенное внимание к системе АВП прежде всего обусловлено открытием нового биомаркера, отражающего активность данной системы у больных с сердечно-сосудистой патологией. Этим биомаркером является копептин, который представляет собой С-терминальный гликопротеин, предшественник АВП. Впервые он был выделен в 1972 г. D. Holwerda из задней доли гипофиза свиньи. Копептин – это гликозилированный пептид с молекулярной массой 5000 Да из 39 аминокислот, основную часть которых составляет лейцин.

Синтез АВП и копептина

Про-АВП, предшественник пептида АВП, продуцируется и высвобождается путем 2 отдельных эндокринных механизмов, которые взаимодействуют на нейрональном уровне (рис. 1).

Первый механизм. Про-АВП продуцируется в крупноклеточных нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Во время аксонного транспорта про-АВП к задней доле гипофиза образуются АВП, нейрофизин II и копептин (рис. 2).

В результате каскада ферментативных реакций (под действием эндопептидазы, экзопептидазы, монооксигеназы и лиазы) про-АВП превращается в АВП, нейрофизин II и копептин. Процесс обычно завершается на уровне нейрогипофиза. Все три пептида в дальнейшем секретируются из нейрогипофиза под действием гемодинамической или осмотической стимуляции.

Второй механизм. Про-АВП синтезируется в парвоцеллюлярных нейронах гипоталамуса. Это область, где высвобождается кортикотропин-рилизинг-гормон. Образующийся при этом АВП попадает в гипофизарную портальную систему и действует на эндокринные клетки аденогипофиза.

Физиологические функции АВП/копептина

АВП представляет собой циклический нонапептид с внутримолекулярной дисульфидной связью между аминокислотами Cys4 и Cys9. Высвобождение АВП оказывает действие на клетки через взаимодействие с тремя рецепторами G-белка: сосудистым рецептором AV1R, почечным AV2R и нейроэндокринным AV3R. Для АВП наиболее распространенными и преобладающими являются рецепторы AV1R. Их физиологическое действие реализуется посредством активации Gq-белков и каскада фосфолипазы С/инозитол-3-фосфата/протеинкиназы С, что приводит к повышению уровня внутриклеточного кальция. Рецепторы локализованы в эндотелиальных клетках гладких мышц, клетках надпочечников, миометрии, мочевого пузыря, адипоцитов, гепатоцитов, тромбоцитов, медуллярных клетках почек, собирательных трубочек, селезенке, яичках и во многих структурах ЦНС. Через рецепторы AV1R ангиотензин-вазопрессин может индуцировать вазоконстрикцию артериол, сердечный ионотропизм, агрегацию тромбоцитов, стероидогенез в надпочечниках, печеночный гликогенолиз, пролиферацию кардиомиоцитов, гепатоцитов и клеток гладкой мускулатуры, маточные сокращения, перистальтику желудочно-кишечного тракта, центральную регуляцию артериального давления, частоту сердечных сокращений, температуру тела, эмоциональное обучение, социальную память.

Связывание АВП с рецепторами другого типа AV2R стимулирует антидиуретическое действие в почках. Они в основном расположены в клетках собирательных трубочек почек. При взаимодействии АВП с данными рецепторами происходит повышение активности внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ) через G-сигнальный путь. Это способствует синтезу мРНК, кодирующей синтез аквапорина 2, который стимулирует повышение проницаемости эпителия собирательных трубочек для воды и усиление ее обратного всасывания. Сосудистые эндотелиальные клетки содержат AV2R-рецепторы, играющие важную роль в механизмах коагуляции крови, т. к. увеличивают уровень в плазме фактора фон Виллебранда, фактора VIII и активатора плазминогена.

Третий тип АВП-рецептора – AV3R – располагается в передней доле гипофиза и участвует в секреции адренокортикотропного гормона. Помимо связывания со специфическими рецепторами, АВП способны взаимодействовать с окситоциновыми и определенными пуринергическими рецепторами, которые также являются членами суперсемейства G-протеиновых рецепторов. Окситоциновые рецепторы локализуются в эндотелии сосудистой стенки, и взаимодействие с ними приводит к вазодилатирующему действию.

Несмотря на важную роль в патогенезе заболеваний и высокую биологическую активность в организме, измерение и диагностическое использование АВП в качестве биомаркера связано с определенными трудностями. В первую очередь к ним относятся короткий период полураспада АВП (время полужизни в плазме 5-20 мин), быстрое выведение из организма (клиренс 600 мл/мин при концентрации в плазме 10 пг/мл), а также взаимодействие с тромбоцитами в крови (около 90% АВП связано с тромбоцитами), малый размер и, что немаловажно, нестабильность вне организма (не стабилен даже при -20 °С). В связи с этим активно исследуется родственный АВП пептид – копептин, который синтезируется в эквимолярных АВП количествах и отражает его природу и активность в организме. Необходимо отметить, что копептин достаточно стабильный пептид, его уровень сохраняется в сыворотке или плазме в течение нескольких дней после забора крови.

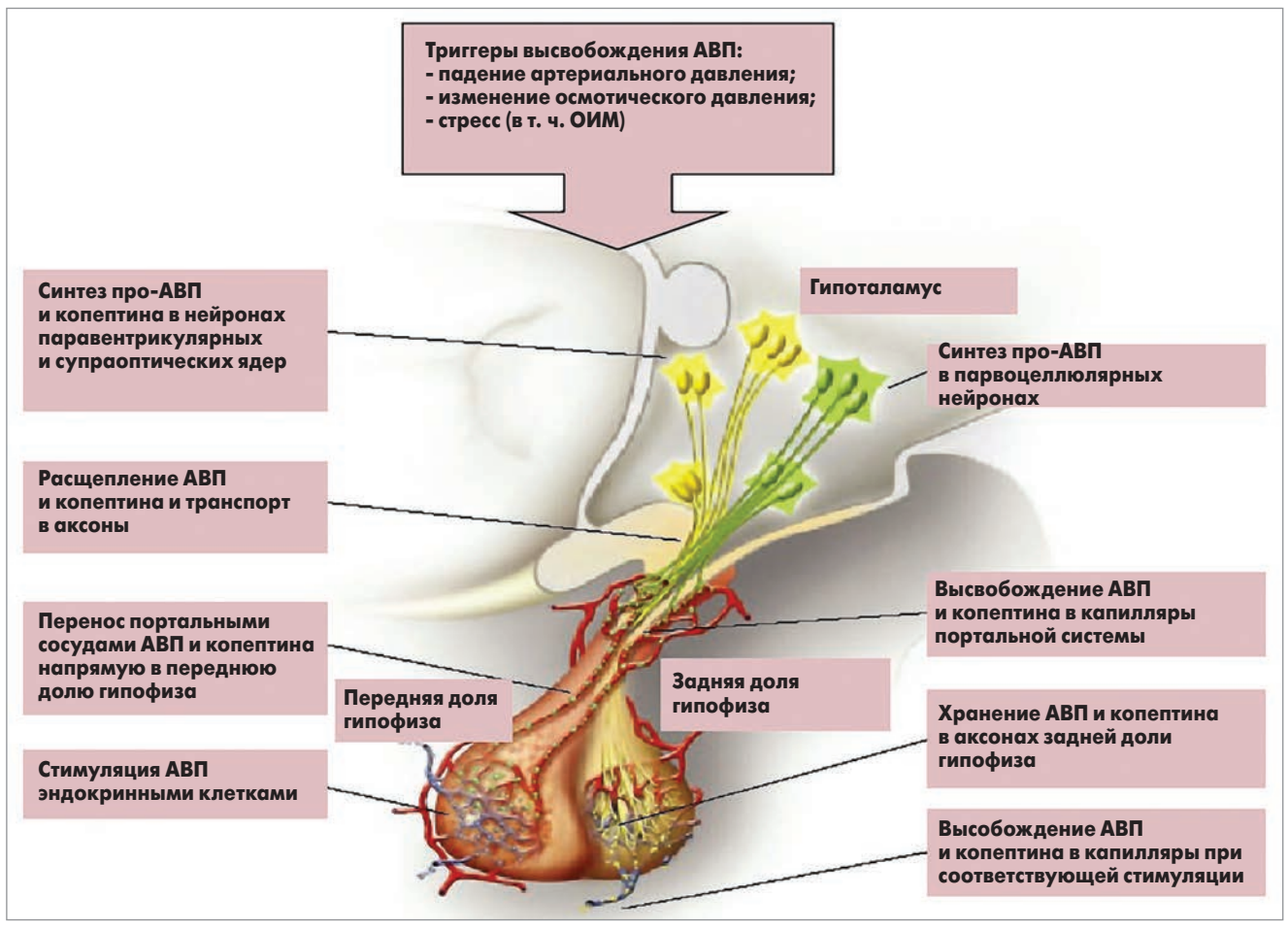


Рис. 1. Высвобождение АВП и копептина в гипоталамусе и гипофизе

Рис. 2. Про-АВП (пептид-предшественник АВП). Про-АВП содержит 164 аминокислоты (20 – сигнальная последовательность, 9 – АВП, 93 – нейрофизин II, 39 – копептин)

Клиническая биохимия копептина

Копептин высвобождается посредством тех же биологических медиаторов, которые характерны для АВП и регулируются исключительно на транскрипционном уровне. В ответ на физиологические и патофизиологические стимулы плазменный уровень копептина тесно связан с уровнем АВП. Нормальное значение копептина в плазме здоровых людей составляет 1,0-12,0 пмоль/л с медианой меньше 5 пмоль/л. Уровень копептина у мужчин несколько выше, чем у женщин, с разницей значения медианы 1,0 пмоль/л (20). Не выявлено значимого различия между концентрациями у разных возрастных групп.

В последние годы копептин рассматривается как перспективный биомаркер при многочисленных острых заболеваниях. Отмечена связь между повышенным уровнем копептина и неблагоприятным прогнозом у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, сепсисом, инсультом и острым панкреатитом. Исследования демонстрируют положительную связь между копептином и тяжестью заболевания. Копептину уделяется особое внимание как диагностическому маркеру у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Копетин при ОИМ

ОИМ является основной причиной смерти в промышленно развитых странах. Его распространенность также неуклонно растет в странах третьего мира. Основная причина развития ИМ – внезапное и быстрое прекращение кровоснабжения участка сердечной мышцы, которое может происходить из-за атеросклероза коронарных артерий, спазма коронарных сосудов на фоне атеросклероза или без него, тромбоза коронарных артерий. Непосредственной причиной смерти при ИМ обычно является остановка сердца, выражающаяся фибрилляцией желудочков или асистолией. В половине случаев смерть наступает в ближайшие 2 часа после появления первых признаков заболевания. Как правило, это происходит до того, как пациент доставлен в медицинское учреждение. Поэтому ранняя диагностика ОИМ (клиническая и лабораторная) имеет чрезвычайно важное значение. Это будет способствовать немедленному вмешательству, направленному на восстановление кровотока по окклюзированной коронарной артерии, и предотвращению преждевременной выписки пациентов с неподтвержденным ОИМ из отделения неотложной помощи.

Наиболее важными методами диагностики ОИМ являются электрокардиография (ЭКГ) и определение концентрации тропонина Т (cTnT) в сыворотке. Кардиальный тропонин Т превосходит по своей значимости для подтверждения ОИМ другие биомаркеры, включая миоглобин, креатинкиназу-МВ (СК-МВ), миелопероксидазу, сердечный белок, связывающий жирные килоты. Однако, несмотря на используемые функциональные методы диагностики и применяемые биомаркеры, необходимы более точные методы для подтверждения или исключения ОИМ. ЭКГ мало помогает для исключения ИМ, т. к. у 25-30% пациентов не выявлено существенных изменений на электрокардиограмме при наличии продолжающейся

острой сердечной недостаточности. Тем не менее ЭКГ необходима для идентификации пациентов с подъемом сегмента ST (STEMI – ST-elevation myocardial infarction) (рис. 3).

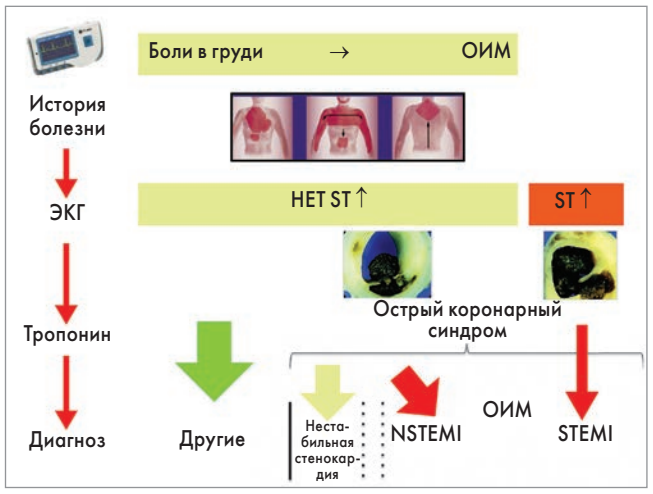


Рис. 3. Применение ЭКГ для идентификации пациентов с подъемом сегмента ST: подъем сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) отражает наличие острой окклюзии коронарной артерии; отсутствие подъема сегмента ST (Non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI) – наличие частичной окклюзии коронарной артерии

Раннее обнаружение ОИМ, особенно в случае STEMI, имеет решающее значение для быстрой инвазивной и агрессивной фармакологической реперфузионной терапии, что может уменьшить заболеваемость и смертность. Рекомендацией Американской кардиологической ассоциации / Американского колледжа кардиологии для менеджмента пациентов с острым STEMI является немедленное начало реперфузионной терапии с использованием чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и фибринолитических препаратов; для пациентов с NSTEMI – немедленная катетеризация для реваскуляризации нестабильного коронарного повреждения. У пациентов с ранними признаками ОИМ обычные кардиомаркеры, такие как CK-MB и cTnT, не способны быстро исключить данное заболевание. Это связано с тем, что их концентрация не увеличивается в течение первых часов. Поэтому для исключения ОИМ требуется мониторинг пациентов с серийным отбором проб для измерения концентрации cTnT между 6 и 9 часами.

Для повышения точности при подтверждении ОИМ применяется высокочувствительный сердечный тропонин (hs-cTnT), позволяющий измерять концентрацию аналита в 10 раз ниже предыдущего (cTnT). Однако несмотря на его способность к ранней диагностике ОИМ, существует т. н. промежуток слепого тропонина – от начала боли в груди до начала высвобождения тропонина (рис. 4).

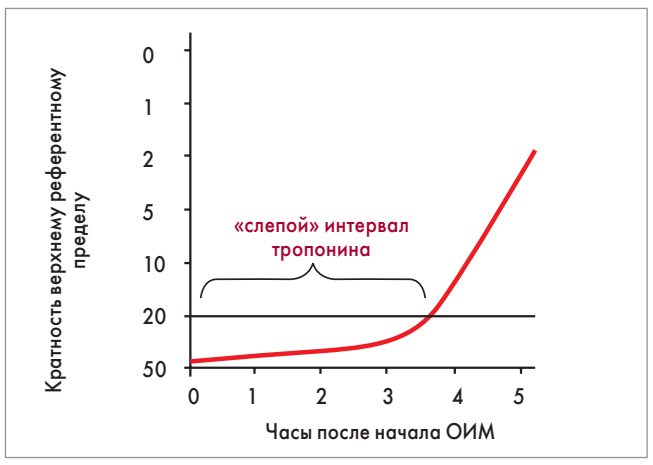


Рис. 4. Интервал «слепого» тропонина от начала ОИМ до момента высвобождения тропонина

Использование hs-cTnT позволяет выявить миокардиальное повреждение, которое включает в себя ишемию миокарда и физиологическое ремоделирование миоцита.

Таблица 1. **Методы определения концентрации копептина в сыворотке крови**

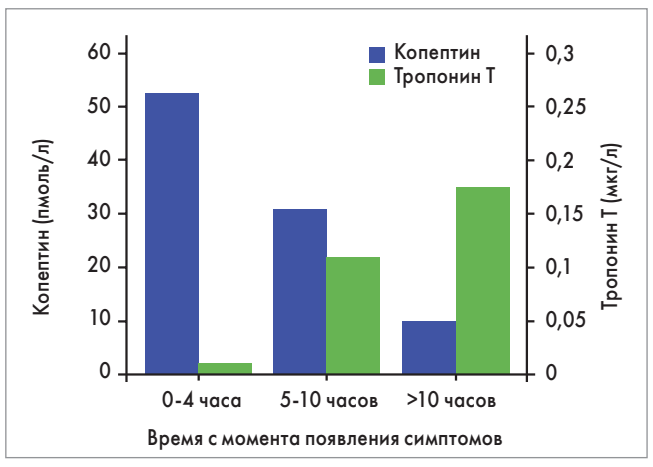
	BRAHMS KRYPTOR compact Plus	ИФА-ридер	ИФА-ридер	ИФА-ридер
Анализатор				
Компания-производитель	Thermo SCIENTIFIC	Elabscience®	USBiological Life Sciences	LSBio LifeSpan BioSciences, Inc.
Страна-производитель	США	Китай	США	США
Набор/тест-система	BRAHMS Copeptin proAVP	Human CPP (Copeptin) ELISA Kit	CPP (Copeptin) BioAssay™ ELISA Kit (Human)	Human Copeptin ELISA Kit
Принцип измерения	Технология TRACE – усиленное излучение криптата с временным разрешением	Метод ELISA	Метод ELISA	Метод ELISA
Время измерения	14 мин	4,5 часа	4,5 часа	4,5 часа
Образец	Сыворотка, плазма	Сыворотка, плазма	Сыворотка, плазма	Сыворотка, плазма
Область измерения	0,7-500 пмоль/л (без разведения) 0,7-2000 пмоль/л (с разведением)	7,77-500 пмоль/л	7,77-500 пмоль/л	7,77-500 пмоль/л

Таблица 2. **Комбинация копептина и тропонина для исключения ОИМ**

	Исключение ОИМ у пациентов с грудной болью	ОИМ? Необходимы повторные исследования	ОИМ? Да	Слишком поздно для определения копептина
Копептин	–	+	+	–
Тропонин	–	–	+	–

Это приводит к увеличению количества положительных результатов при поступлении пациентов по сравнению с менее чувствительным cTnT, что усложняет дифференцировку и дальнейшее ведение пациентов.

Если организм подвергается эндогенному стрессу, такому как ОИМ, это приводит к активации системы АВП и экскреции копептина в циркуляцию независимо от некроза клеток сердца. Кроме того, недостаточное заполнение левого желудочка, вызванное ОИМ, стимулирует барорецепторы сердца или прямое повреждение барорецепторов, которые впоследствии приводят к АВП и секреции копептина из задней доли гипофиза. После появления боли в груди концентрация копептина увеличивается в первые 4 часа, достигая своего пикового значения в 1-й день. На 2-й день копептин начинает медленно снижаться, достигая плато через 3-5 дней. Уменьшение концентрации копептина всего через день после ишемии миокарда может указывать на адаптацию к нейрогуморальному стрессу путем активации АВП после ОИМ. Копептин повышается в то время, когда другие биомаркеры еще не обнаружены (CK-MB, TnT и hs-cTnT достигают пиковых значений после 14 часов и возвращаются к своим нормальным показателям значительно медленнее). Копептин является более чувствительным маркером, чем hs-cTnT и миоглобин, в течение первых 4 часов обнаружения ОИМ. Чувствительность копептина составляет 75,2% (cut-off >9,8 пмоль/л), hs-cTnT – 43% (cut-off >0,03 мкг/л), миоглобина – 62,3% (cut-off >107 нг/мл). Однако для исключения ОИМ копептин не может заменить hs-cTnT. Комбинация копептина и hs-cTnT по сравнению с использованием только с hs-cTnT улучшает диагностическую точность при ОИМ, достигая чувствительности 85,1% и прогностической ценности отрицательного результата (Negative predictive value, NPV) 92,4% в течение 3 часов от начала боли в груди. Концентрация копептина <14 пмоль/л в сочетании с тропонином Т ≤0,01 мкг/л исключает ОИМ с чувствительностью 98,8% и NPV 99,7% (рис. 5).



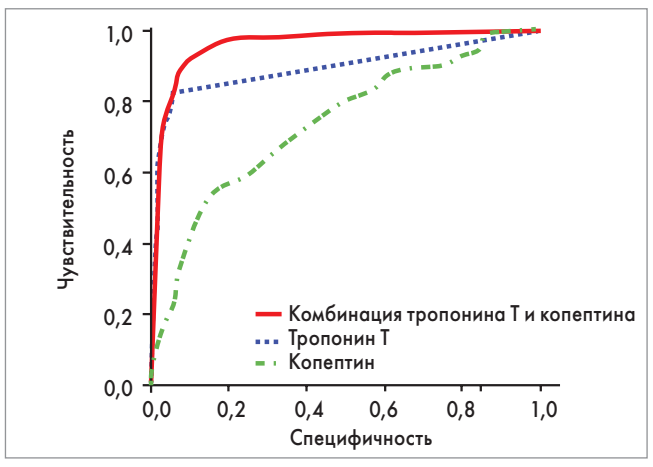


Рис. 5. Использование комбинации копептина и тропонина для улучшения диагностической точности при ОИМ

Стратегия использования нескольких биомаркеров (cTnT или hs-cTnT для обнаружения и количественного определения некроза миокарда и копептина для количественного определения эндогенного стресса) для оценки ОИМ имеет преимущества, т. к. включает различные патологические пути и имеет большее прогностическое значение. Использование обоих показателей необходимо для быстрого и точного исключения ОИМ при возникновении симптомов, без повторного измерения диагностических маркеров через 3, 6 и 9 часов.

Методы определения копептина

Для определения концентрации копептина используют иммунофлуориметрический метод (Time Resolved Amplified Cryptate Emission, TRACE) и иммуноферментный анализ (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) (табл. 1).

Таким образом, измерение концентрации копептина вместе с определением тропонина наряду с другими клиническими критериями позволяет проводить раннюю диагностику ОИМ. Отрицательный результат содержания копептина вместе с тропонином позволяет исключить ОИМ на ранней стадии развития симптомов (табл. 2).

Некоторые ограничения применения копептина как биомаркера

Важно отметить, что уровень такого биомаркера, как копептин, должен всегда оцениваться в контексте клинической ситуации. Во-первых, лекарственные препараты могут подавлять действие копептина. Например, в исследовании здоровых добровольцев копептин ингибировался при лечении преднизоном. Во-вторых, уровни копептина выше у пациентов с почечной недостаточностью.

Выводы

1. Копептин – биомаркер, определение которого дает возможность раннего исключения ОИМ.
2. Использование 2 биомаркеров (копептина и тропонина) позволяет более эффективно оценить риск возникновения острого коронарного синдрома.
3. Копептин существенно улучшает раннюю диагностику ОИМ (AUC при комбинации с тропонином 0,97).
4. Комбинация измерения уровней копептина и тропонина приводит к исключению ОИМ с чувствительностью 98,8%.
5. Уровни копептина и тропонина, а также результаты ЭКГ и другие клинические показатели, используемые в комплексе, могут сигнализировать о необходимости пребывания в лечебном учреждении и измерения уровня тропонина повторно через 6-8 часов у $^{2}/_{3}$ пациентов. Подобное изменение в клинической практике может привести как к существенному улучшению качества медицинской помощи, так и к повышению ее экономической эффективности.

Список литературы находится в редакции.

Современный взгляд на лечение рефрактерной артериальной гипертензии

По материалам научно-практической конференции «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине», 24-26 мая, г. Киев

Доклад **заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Веры Иосифовны Целуйко**, представленный в рамках данного мероприятия, был посвящен врачебной тактике при рефрактерной артериальной гипертензии (РАГ).

– Резистентной (рефрактерной) артериальная гипертензия (АГ) считается, когда назначение в адекватных дозах 3 антигипертензивных препаратов (АГП), одним из которых является диуретик, не обеспечивает достижения целевого уровня артериального давления (АД). Согласно данным разных авторов, частота РАГ колеблется в пределах от 5 до 18%. Различают истинную РАГ и псевдорезистентную АГ. Истинная РАГ действительно имеет место только у 5-10% пациентов, у которых АД не удается контролировать; в большинстве же случаев, ликвидировав причины псевдорезистентности, можно добиться эффективного снижения АД. Наиболее распространенными причинами РАГ являются низкая приверженность к лечению и нерациональный режим назначения медикаментов, именно они наблюдаются у 2/3 пациентов.

Врачебная тактика при подозрении на РАГ включает следующие шаги: подтверждение резистентности гипертензии (офисное АД >140/90 мм рт. ст. или >130/80 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом либо хронической болезнью почек (ХБП) на фоне приема в оптимальных дозах 3 АГП, один из которых диуретик; целевое офисное давление на фоне приема >4 АГП); исключение псевдорезистентности (определение приверженности к лечению, исключение АГ белого халата при помощи суточного или домашнего мониторирования АД); выявление и модификация факторов, влияющих на развитие АГ (ожирение, низкая физическая активность, чрезмерное употребление поваренной соли, дефицит клетчатки в рационе, злоупотребление алкоголем); скрининг вторичных причин АГ (синдром ночного апноэ, первичный гиперальдостеронизм, хроническая почечная недостаточность (ХПН), стеноз почечных артерий, феохромоцитома, синдром Кушинга, коарктация аорты). При подтверждении РАГ следует модифицировать фармакологическое лечение одним или несколькими из приведенных далее способов: усилить диуретическую терапию, добавить антагонисты рецепторов альдостерона, применить комбинацию нескольких средств с разными механизмами действия, назначить петлевые диуретики (пациентам с ХПН и больным, принимающим вазодилататоры).

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о значительной роли вторичного гиперальдостеронизма в развитии РАГ (Gaddam K.K. et al., 2008). У 20% пациентов с РАГ повышен уровень альдостерона, у 60% таких больных снижена активность ренина, и у 35% увеличено соотношение альдостерон/ренин. Анализ данных 2 тыс. пациентов выявил связь между уровнями альдостерона в крови и суточной моче со степенью ожирения, что обосновывает целесообразность применения антагонистов рецепторов альдостерона не только при РАГ, но и в случае гипертензии, связанной с повышенной массой тела (Dudenbostel T. et al., 2016).

Альдостерон является гормоном стероидной природы, который синтезируется преимущественно клубочковой зоной коркового вещества надпочечников под влиянием ангиотензина II. Этот гормон увеличивает реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах, параллельно снижая реабсорбцию калия и магния. В норме альдостерон определяет 10% реабсорбции натрия, однако в условиях продолжительной гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), наблюдающейся при АГ, хронической сердечной недостаточности и ХБП со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), способность альдостерона задерживать натрий и воду многократно возрастает (Delcayre C., Swynghedauw B., 2002; Lemarie C.A. et al., 2008; Guichard J.L. et al., 2013).

Альдостерон реализует обширный каскад неблагоприятных изменений в сердце и сосудах, в частности стимулирует синтез коллагена I и II типа с дальнейшим развитием миокардиального фиброза; потенцирует процессы локального воспаления в эндотелии средних и мелких венечных сосудов, а также в периваскулярных зонах миокарда; увеличивает количество рецепторов ангиотензина II 1 типа в сердечно-сосудистой системе, усиливая эффекты РААС; нарушает целостность эндотелия периферических сосудов, способствуя развитию и прогрессированию атеросклероза; угнетает эндотелийзависимую вазодилатацию путем блокады NO-синтазы и снижения чувствительности эндотелиоцитов к образовавшемуся оксиду азота; активирует апоптоз и ремоделирование сердца и сосудов (Brilla C.G. et al., 1992; Brown N.J., 2005).

Таким образом, гиперальдостеронемия при АГ обладает неблагоприятным клиническим значением, а именно: способствует развитию РАГ; увеличивает риск фибрилляции предсердий и других аритмий; стимулирует возникновение и прогрессирование сердечной недостаточности; индуцирует нарушение метаболизма инсулина в скелетных мышцах и появление метаболического синдрома; ухудшает NO-зависимую вазодилатацию; ведет к дисфункции сосудов и развитию атеросклероза (Bachud M. et al., 2006; Stas S. et al., 2007).

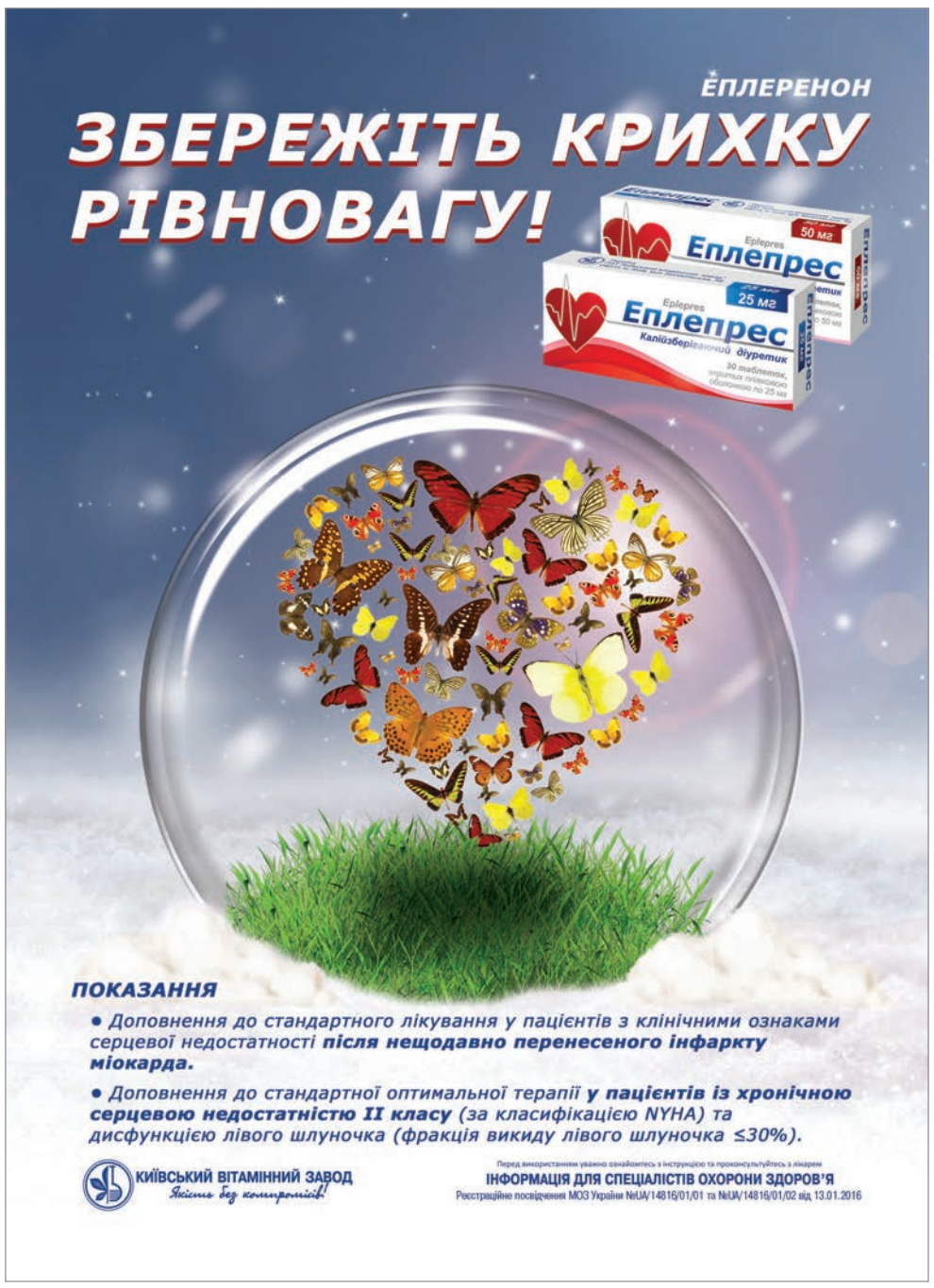
В рекомендациях Американского общества гипертензии (2015) указано, что назначение антагонистов минералокортикоидов дополнительно к 3 стандартным группам препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция, диуретики) является эффективным способом снижения АД при РАГ.

Действие антагонистов минералокортикоидов изучено во многих клинических исследованиях. Так, масштабное проспективное испытание ASCOT показало, что добавление спиронолактона в дозе 35-50 мг/сут к комбинации амлодипина с периндоприлом или атенолола с гидрохлортиазидом в случае неэффективности последних приводило к среднему снижению систолического АД на 21,9 мм рт. ст., диастолического – на 9,5 мм рт. ст. При этом на эффект спиронолактона не влияло применение тиазидных диуретиков или ИАПФ (Chapman N. et al., 2007). В двойном слепом параллельном исследовании ASPIRANT установлено достоверное снижение амбулаторного, дневного и ночного АД у больных с РАГ под влиянием спиронолактона в дозе 25 мг/сут по сравнению с приемом плацебо (Vaclavik J. et al., 2011; 2014). Авторы крупного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролированного исследования PATHWAY-2 сообщили о более выраженном действии спиронолактона при неконтролируемой 3 стандартными препаратами АГ по сравнению с таковым на фоне плацебо, терапии доксазозином и бисопрололом: разница в показателе снижения систолического АД составила 8,7; 4,03 и 4,48 мм рт. ст. соответственно (Williams B. et al., 2015).

Несмотря на обширную доказательную базу спиронолактона, рекомендации Американского общества гипертензии для клинической практики (2015) содержат утверждение о том, что антагонист минералокортикоидов эплеренон имеет лучшую переносимость, в связи с чем его следует рассматривать как следующий (четвертый) препарат после стандартных ИАПФ/БРА, антагонистов кальция и диуретиков. Согласно этим же рекомендациям, учитывая побочные эффекты антиминералокортикоидных средств, спиронолактон следует применять в дозе ≤25 мг или отдавать предпочтение более селективному эплеренону.

Преимуществами эплеренона по сравнению со спиронолактоном являются уже упомянутая большая селективность; более мягкая и устойчивая блокада минералокортикоидных рецепторов; быстрое наступление эффекта (в отличие от пролекарства спиронолактона эплеренон является активным веществом); отсутствие негативного влияния на уровень гликозилированного гемоглобина; более высокая электролитная безопасность (реже вызывает гиперкалиемии по сравнению со спиронолактоном); отсутствие взаимодействия с дигоксином.

Эплеренон тщательно изучен в научных исследованиях. D.A. Calhoun и W.B. White (2008) обследовали пациентов (n=52) с РАГ, принимавших в среднем 3,7 АГП в день. Добавление к лечению до 50 мг эплеренона позволило более чем половине (n=31) участников достичь целевого АД уже через 12 нед терапии. Средний уровень снижения систолического АД составил 17,6 мм рт. ст., диастолического – 7,9 мм рт. ст.



Подобные результаты были получены и K. Eguchi (2016): японские ученые пришли к выводу, что дополнительное назначение эплеренона больным с РАГ эффективно снижает домашнее и суточное АД даже при выявлении минимального влияния на офисные показатели. Кроме того, авторы отметили благоприятное действие эплеренона на эндотелиальную функцию на фоне отсутствия существенных побочных эффектов.

Эффекты эплеренона не ограничиваются выраженными антигипертензивными свойствами. В многоцентровом слепом рандомизированном исследовании A. Schneider и соавт. (2017) установлено достоверное снижение массы миокарда левого желудочка под влиянием эплеренона (50 мг/сут на протяжении 6 мес) по сравнению с соответствующим показателем при приеме плацебо. T. Kalizki и соавт. (2017) продемонстрировали, что эплеренон снижает жесткость аорты у пациентов с РАГ независимо от уменьшения АД, что ведет к минимизации риска кардиоваскулярных осложнений у таких больных. Крупное двойное слепое радомизированное исследование с участием пациентов с протеинурией и СКФ ≥50 мл/мин/1,73 м^2 (n=336, период наблюдения – 3 года) показало, что дополнение эплереноном терапии ингибиторами РААС обеспечивает дополнительный ренопротекторный эффект со снижением альбуминурии. Значения альбуминурии снизились на 17,3% в группе эплеренона и на 10,3% в группе плацебо (абсолютная разница – 27,6%; p=0,0222). Побочные реакции, включая гиперкалиемию, встречались одинаково часто в обеих группах (EVALUATE Study Group collaborators, 2015).

Антагонисты минералокортикоидов, в частности эплеренон, влияют и на отдельные причины рефрактерности гипертензии, например ХБП. Метаанализ 19 исследований с участием в общей сложности 1646 пациентов, выполненный G. Currie и соавт. (2016), выявил, что дополнение антигипертензивной терапии антагонистами минералокортикоидов наряду с благоприятным влиянием на систолическое и диастолическое АД способствует уменьшению микро- и макропротеинурии.

Еще одним фактором резистентности АГ является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). В исследовании B. Krasinska и соавт. (2016) обнаружено позитивное влияние эплеренона на АД, жесткость сосудов и клинические проявления СОАС согласно данным полисомнографии. Что касается модифицируемых факторов риска АГ, то L. Ghazi и соавт. (2016) сообщили о высокой эффективности антагонистов альдостерона у пациентов, употребляющих большое количество поваренной соли. Следует отметить, что канадские рекомендации по лечению АГ рассматривают антагонисты альдостерона как препараты четвертого и даже третьего ряда в лечении АГ, особенно у лиц с повышенной массой тела или гипокалиемией.

Таким образом, среди патогенетических основ истинной РАГ одно из ведущих мест занимает вторичный гиперальдостеронизм. Назначение эплеренона, новейшего антагониста альдостерона, позволяет достичь выраженного снижения АД до целевых показателей у больных с РАГ, а также обеспечивает дополнительные благоприятные эффекты (снижение массы миокарда левого желудочка и жесткости артерий; минимизацию проявлений СОАС, уменьшение микро- и макропротеинурии). Добавление эплеренона к стандартной терапии АГ ведет к улучшению показателей давления на фоне отсутствия значительных побочных эффектов.

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

НОВИНИ МОЗ

Уряд розпочинає конкурси на нові посади в міністерствах

На засіданні Кабінету міністрів України (КМУ) 18 серпня уряд затвердив низку нормативних актів, що відкривають наступний етап реформи державного управління. Зокрема, в рамках реформи держслужби, уряд розпочинає відкритий конкурс на нові посади в 10 пілотних міністерствах, а також СКМУ, Нацдержслужбі, Національному агентстві електронного урядування.

Мета реформи – підвищення якості державної служби і публічної адміністрації в Україні в цілому, зокрема через фокусування міністерств на своїй ключовій функції – формуванні державної політики та значному посиленні кадрового складу державної служби.

Відповідно до рішень, затверджених КМУ, у пілотних міністерствах буде створено нові структурні підрозділи – директорати політики, а також директорати стратегічного планування та євроінтеграції, що зосередять на собі одну з основних функцій міністерств – формування політики у підзвітних сферах. Для заміщення посад керівників директоратів, а також їх співробітників (державних експертів) проводитимуться відкриті конкурси за міжнародними стандартами підбору персоналу. Головним завданням новообраних держслужбовців стане формування державної політики у сферах своєї відповідальності, стратегічне планування та євроінтеграція.

Уряд розраховує, що завдяки відкритим конкурсам державна служба поповниться значною кількістю фахівців із бізнесу, громадського та державного сектору.

Створено єдиний портал, де збиратимуться вакансії фахівців з питань реформ та можна буде подати документи на конкурс. Вакансії на ньому додаватимуть самі міністерства з 4 вересня (про дату запуску порталу та його адресу громадськість буде повідомлено додатково).

«Нові посади – це шанс для кожного справжнього фахівця ззовні або зсередини чинної держслужби реалізувати свій потенціал за гідну ринкову зарплату, – підкреслив міністр КМУ Олександр Саєнко. – Разом з тим у нових людей буде дуже багато складної роботи. Тому ці вакансії – для справжніх патріотів, які готові завзято та віддано працювати задля перебудови всієї країни».

Він також зазначив, що реформа державного управління є пріоритетом для прем'єр-міністра; крім того, її активно підтримують наші партнери з Європейського союзу.

Найбільшу дитячу лікарню в країні очолила Ірина Садов'як

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) уклало контракт з новим головним лікарем Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «Охматдит» МОЗ України Іриною Садов'як.

9 серпня нову очільницю головної дитячої лікарні країни представили працівникам «Охматдиту». У заході взяли участь заступник міністра охорони здоров'я Олександр Лінчевський, голова опікунської ради «Охматдиту», народний депутат України Оксана Корчинська, а також член опікунської ради – народний депутат України Ганна Гопко.

«В мене немає жодних сумнівів щодо професіоналізму лікарів, я бачу і ваші проблеми, і потенціал найкращої дитячої лікарні в країні, – сказала Ірина Садов'як на зустрічі зі співробітниками «Охматдиту». – Але я також розумію, що нам потрібні зміни. У взаєминах з пацієнтами, їхніми родинами, у стосунках в колективі. Кожна проблема, кожна пропозиція буде почута і сприйнята. Спільними зусиллями будемо розв'язувати всі проблемні питання», – додала новий головний лікар дитячої лікарні.

Наприкінці травня МОЗ провело відкритий відбір кандидатів на посаду головного лікаря НДСЛ «Охматдит». Комісія з відбору, до складу якої увійшли представники МОЗ, громадськості та опікунської ради «Охматдиту», одностайно проголосувала за кандидатуру головного лікаря Коломийської районної центральної лікарні Ірину Садов'як. Її було обрано з-поміж 10 кандидатів.

Це перший випадок в Україні, коли головного лікаря не призначили, а обрали через відкритий конкурс.

Ірину Садов'як обрали внаслідок другого конкурсу з відбору головного лікаря «Охматдиту». У ході першого конкурсу, проведеного у березні, комісія дійшла висновку, що жоден з претендентів не відповідав вимогам цієї посади.

МОЗ вдосконалює систему надання кардіохірургічної допомоги в Україні

9 серпня відбулося засідання КМУ, на якому МОЗ озвучило інформацію про вдосконалення системи надання кардіохірургічної допомоги населенню України.

Прем'єр-міністр України Володимир Гройсман зазначив, що розбудова реперфузійних центрів, закупівля для них ангіографічного обладнання та розподіл витратних матеріалів – це виконання урядом своєї обіцянки. МОЗ України вже здійснило реальні кроки відносно виконання Постанови КМУ «Про затвердження Порядку та умов надання субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам на придбання ангіографічного обладнання» від 21 лютого 2017 року № 185.

Заступник міністра охорони здоров'я України Олександр Лінчевський наголосив, що сьогодні в Україні діє лише 22 перфузійні центри, що працюють в режимі 24/7/365. Безперечно, цього недостатньо, щоб повністю задовольнити потребу пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) в якісній та вчасній медичній допомозі.

Тому мова йде не тільки про відкриття нових центрів з сучасним обладнанням, але й про створення принципово нової мережі закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), де пацієнтом опікуються, діють в його інтересах та задля його порятунку.

Для цього були розроблені чіткі критерії, яким мають відповідати ЗОЗ, що надаватимуть високоспеціалізовану допомогу пацієнтам з ГІМ. У лікарнях мають бути: апаратура для проведення ехокардіографії, відділення кардіології та інтенсивної терапії з відповідним оснащенням та лабораторія для визначення специфічних кардіологічних тестів крові. Також ці ЗОЗ працюватимуть в режимі 24/7, а медичний персонал повинен обов'язково мати досвід лікування пацієнтів з ГІМ.

Наша мета – безкоштовне стентування пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. Згідно з міжнародними клінічними протоколами стентування необхідно провести у перші 2 год контакту пацієнта з медичним персоналом (максимум 12 год від початку появи симптомів). МОЗ України розробило накази щодо вдосконалення системи надання кардіохірургічної допомоги та роботи бригад екстреної медичної допомоги.

Вже цього року в 13 містах України з'являться нові реперфузійні центри, де пацієнти, що потребуватимуть невідкладного стентування, зможуть отримати вчасну, якісну та безкоштовну медичну допомогу.

Ще одна важлива складова цієї системи – забезпечення цих ЗОЗ витратними матеріалами для проведення ангіографії. У цьому році МОЗ України вперше за роки незалежності зможе майже повністю задовольнити потребу у медичних виробах для стентування коронарних артерій.

Так, за кошти Держбюджету-2016 було придбано 10 354 стенти провідних виробників США та Європи (тоді як у 2015 р. – 7179 стентів). На закупівлю стентів та супутнього обладнання виділено 155,8 млн грн.

Закупівлі було здійснено у повному обсязі, при цьому вдалося зекономити більше ніж 50% бюджетних коштів. Їх планується витратити на додаткові закупівлі за цим напрямом згідно з потребами МОЗ України.

Наступним важливим етапом після закупівлі стентів є їх розподіл по регіонах. Цього року МОЗ України запроваджує принципово новий порядок розподілу стентів та витратних матеріалів з метою забезпечення безкоштовного стентування у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST.

Стенти, відповідно, отримуватимуть ті ЗОЗ, що здійснюють процедуру екстреного стентування у пацієнтів з ГІМ, які відповідають критеріям, прописаним у Постанові КМУ від 21 лютого 2017 року № 185.

Наразі МОЗ України вже готує запит на наступний бюджетний рік для виділення коштів на придбання ще 13 ангіографів, щоб розширити мережу сучасних реперфузійних центрів.

Для реалізації програми «Лікування громадян України за кордоном» додатково виділено 186 млн грн

Президент України Петро Порошенко підписав закон про внесення змін до Закону «Про Державний бюджет України на 2017 рік», який, окрім всього іншого, передбачає виділення додаткових коштів у розмірі 186 млн грн на програму «Лікування громадян України за кордоном».

Після отримання довідки від Міністерства фінансів України про виділення додаткових коштів МОЗ України надішле на погодження зміни до Паспорту бюджетної програми КПКВК 2301360 «Лікування громадян України за кордоном». МОЗ України співпрацює з Міністерством фінансів та контролює питання якнайшвидшого погодження виділення додаткових коштів для лікування громадян України за кордоном.

Найближчими днями, одразу після перерахування коштів на рахунок Казначейства, відбудеться екстрене засідання Комісії з направлення громадян на лікування за кордон.

Комісія підготує всі необхідні документи та погодження, а саме: уточнить списки пацієнтів, з'ясує їх стан, встановить контакт з сімейними (лікуючими) лікарями, структурними підрозділами з питань охорони здоров'я для вирішення усіх формальних питань, а також підготує інформаційні листи для закордонних клінік про гарантію оплати за лікування наших громадян.

За інформацією прес-служби МОЗ України

Л.А. Міщенко, д.м.н., ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Проблемні питання статинотерапії: кому призначати, який статин і в якій дозі?

Л.А. Міщенко

Значимість статинотерапії для поліпшення прогнозу пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) неможливо переоцінити – саме ці препарати суттєво знижують ризик інфаркту міокарда, мозкового інсульту та смерті. На сьогодні існують переконливі докази ефективності статинотерапії в попередженні серцево-судинних катастроф у ракурсі не тільки вторинної, а й первинної профілактики [1]. Більше того, результати 20-річного спостереження пацієнтів, які брали участь у дослідженні WOSCOPS, показали, що статинотерапія протягом перших 5 років сприяє поліпшенню прогнозу в наступні 20 років: зменшенню рівня загальної смертності на 13% (p=0007), переважно за рахунок зменшення на 21% (p=0,0004) серцево-судинної смертності [2]. Варто зауважити, що в цьому випробуванні статинотерапія застосовувалася з метою первинної профілактики серцево-судинних подій.

Сучасні підходи до призначення статинотерапії визначаються індивідуальним ризиком серцево-судинних ускладнень у пацієнта, а ніяк не рівнем загального холестерину. Такий підхід зумовлений тим, що вірогідність розвитку серцево-судинних катастроф зростає зі збільшенням кількості факторів ризику, а їх комбінація може зумовити неочікувано високий загальний ризик у пацієнта. Саме тому стратифікація загального серцево-судинного ризику (ССР) лежить в основі обрання тактики лікування – чим вищим є ризик, тим інтенсивнішим має бути лікування. Наразі актуальним є виявлення хворих з високим або дуже високим ризиком серцево-судинних ускладнень з метою інтенсифікації як немедикаментозної, так і медикаментозної терапії.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з атеросклерозу (ЄТК/ЄТА) з лікування дисліпідемій (2016 р.) для стратифікації ССР передбачають розподіл пацієнтів на дві категорії:

1. Пацієнти, у яких діагностовано такі захворювання та стани, автоматично відносяться до категорії високого або дуже високого ССР:
   - документовані ССЗ (ішемічна хвороба серця – ІХС, інсульт, транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій);
   - цукровий діабет (ЦД) 1 і 2 типів з мікроальбумінурією;
   - хронічна хвороба нирок (ХХН);
   - дуже високий рівень окремих факторів ризику (загальний холестерин ≥8 ммоль/л або рівень АТ ≥180/110 мм рт. ст.).
2. Усім іншим особам рекомендовано проводити стратифікацію ризику за шкалою SCORE.

Система SCORE оцінює 10-річний кумулятивний ризик розвитку першої фатальної атеросклеротичної події, а саме інфаркту міокарда, мозкового інсульту або іншого артеріального тромбозу, а також раптової кардіальної смерті. Ця система стратифікації ризику була розроблена на основі досліджень в європейській популяції та має окремі шкали для країн з низьким та високим ризиком (Україна належить до останньої категорії). Крім того, варто пам'ятати, що шкала SCORE рекомендована для стратифікації ризику в осіб >40 років без наявних ССЗ (ІХС, інсульт в анамнезі тощо), ЦД, ХХН або сімейної гіперхолестеринемії (як уже зазначалося, такі пацієнти автоматично відносяться до категорії високого або дуже високого ризику).

Таким чином, з урахуванням наявних ССЗ або стратифікації ризику за шкалою SCORE розрізняють чотири категорії ризику: дуже високий, високий, помірний та низький (табл. 1).

Таблиця 1. **Категорії ризику серцево-судинних ускладнень**

Ризик	
Дуже високий	Документовані ССЗ (ІХС, інсульт, транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій) ЦД з ураженням органів-мішеней (мікроальбумінурія) або з артеріальною гіпертензією та/або дисліпідемією та/або куріння Помірна або тяжка ХХН (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв /1,73 м^2) Сумарний ризик фатальних ССЗ за шкалою SCORE ≥10%
Високий	Дуже високий рівень окремих факторів ризику (сімейна дисліпідемія ≥8 ммоль/л або рівень АТ ≥180/110 мм рт. ст.) Сумарний ризик фатальних ССЗ за шкалою SCORE ≥5% і <10%
Помірний	Сумарний ризик фатальних ССЗ за шкалою SCORE ≥1% і <5%
Низький	Сумарний ризик фатальних ССЗ за шкалою SCORE <1%

Необхідність статинотерапії для конкретного пацієнта визначається індивідуальним ССР та рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). На відміну від попередніх, рекомендації ЄТК/ЄТА 2016 пропонують розглядати призначення статинів пацієнтам з помірним та низьким загальним 10-річним ССР у разі неефективності модифікації способу життя щодо контролю ХС ЛПНЩ. Пацієнтам з низьким ризиком застосування статинотерапії розглядається при рівні ХС ЛПНЩ ≥4,9 ммоль/л, з помірним – при ХС ЛПНЩ ≥2,6 ммоль/л. Пацієнтам з високим або дуже високим ризиком статини призначають паралельно з модифікацією способу життя.

Крім питання застосування статинотерапії, категорія ризику пацієнта визначає також цільові рівні ХС ЛПНЩ за принципом «чим вищий ризик, тим нижчий цільовий рівень»:
- дуже високий ССР – ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л;
- високий ССР – ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л;
- помірний/низький ССР – ХС ЛПНЩ <3,0 ммоль/л.

Алгоритм, передбачений рекомендаціями ЄТК/ЄТА 2016, після стратифікації ССР і визначення цільового рівня ХС ЛПНЩ пропонує розрахувати відсоток зниження ХС ЛПНЩ задля досягнення мети і обрати статин та його дозу, що забезпечить необхідний ліпідзнижуючий ефект.

На відміну від європейського, американський підхід [3] значно спрощує вибір статину і його дози. Він ґрунтується на принципі вибору інтенсивності статинотерапії, який розроблено на основі розрахунку необхідного в середньому зниження ХС ЛПНЩ у хворих з різними категоріями ССР та з урахуванням ліпідзнижуючого потенціалу різних статинів (табл. 2). Ще однією перевагою такого підходу є можливість призначення терапії без визначення базового рівня ХС ЛПНЩ із подальшим контролем ефективності лікування.

Таблиця 2. **Препарати вибору й дози статинів залежно від інтенсивності терапії (адаптовано з 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias) [4]**

Високоінтенсивна терапія	Помірно інтенсивна терапія	Низькоінтенсивна терапія
Зниження ХС ЛПНЩ на 50%	Зниження ХС ЛПНЩ на 30-50%	Зниження ХС ЛПНЩ менш ніж 30%
Розувастатин 20 (40) мг Аторвастатин 40-80 мг	Розувастатин (5) 10 мг Аторвастатин 10 (20) мг Симвастатин 20-40 мг	Симвастатин 10 мг

Відповідно до цих рекомендацій, високоінтенсивна статинотерапія показана всім хворим з документованими ССЗ (гострий коронарний синдром, ІХС, інфаркт міокарда в анамнезі, стабільна та нестабільна стенокардія, реваскуляризація, інсульт, транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій), пацієнтам ≤75 років, пацієнтам із ЦД і високим ССР, особам з рівнем ХС ЛПНЩ ≥4,9 ммоль/л, тоді як помірно інтенсивна статинотерапія рекомендована як захід первинної профілактики ССЗ пацієнтам з високим ССР або хворим на ЦД з помірним ризиком.

Підсумовуючи, слід наголосити, що всі пацієнти дуже високого й високого ССР мають отримувати статини з метою вторинної або первинної профілактики ССЗ. Як правило, хворі дуже високого ризику потребують високоінтенсивної статинотерапії (розувастатин 20-40 мг/добу або аторвастатин 40-80 мг/добу), а пацієнти високого ризику – помірно інтенсивної терапії (розувастатин 5-10 мг/добу або аторвастатин 10-20 мг/добу чи симвастатин 20-40 мг/добу).

Незважаючи на існуючі міжнародні рекомендації та вітчизняні протоколи, які регламентують призначення статинів різним категоріям хворих, ситуація із застосуванням цих препаратів в Україні незадовільна. Про це свідчать як дані аптечних продажів, так і результати обсерваційних досліджень. Масштабне дослідження СИСТЕМА, яке проводилося в 11 областях України і охопило 2964 пацієнта з АГ (62% мали супутню ІХС, 22% – ЦД, 16% – ХХН <3 ст.), показало, що частота призначення статинів у цій когорті становила в середньому 39,5%. При цьому лише в 47% випадків статини було рекомендовано хворим на ІХС, а частота статинотерапії за наявності ЦД, ХХН, ССЗ та інсульту в анамнезі варіювала від 39,8 до 45,7%. Тобто більше половини пацієнтів дуже високого ССР взагалі не отримують препарати, які чинять чи не найбільший вплив на прогноз [5].

Для порівняння, за результатами дослідження EUROASPIRE IV, у країнах Європи 86% пацієнтів дуже високого ризику отримують статинотерапію, проте тільки 21% з них досягають ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л [6]. У нашій країні ситуація ще гірша: за даними цього ж дослідження, лише 15% хворих дуже високого ризику досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ [7].

З одного боку, проблема полягає в низькій прихильності хворих до статинотерапії, яка зумовлена як факторами, безпосередньо пов'язаними з пацієнтом, так і системними чинниками (відсутність системи медичного страхування, самозабезпечення ліками і т. п.). Першим кроком для подолання існуючих перешкод є запровадження урядової програми «Доступні ліки», в якій передбачено реімбурсацію вартості лише одного препарату з класу інгібіторів КоА-редуктази – симвастатину.

Проте, з іншого боку, низький рівень ефективності статинотерапії зумовлений також лікарською інерцією і використанням переважно низьких та помірних доз статинів, що не дозволяє досягти цільового ліпідзнижуючого ефекту. Особливо це стосується лікування пацієнтів дуже високого ССР, які потребують високоінтенсивної терапії статинами задля зниження ХС ЛПНЩ на ≥50%. У цій ситуації препаратами вибору є розувастатин або аторвастатин, оскільки саме ці статини в субмаксимальних та максимальних дозах можуть забезпечити ≥50% ліпідзнижуючий ефект (табл. 3).

Таблиця 3. **Ефективність статинів у зниженні рівня ХС ЛПНЩ (адаптовано із сайту FDA)**

Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Зниження рівня ХС ЛПНЩ, %
-	-	10 мг	30%
-	10 мг	20 мг	38%
5 мг	20 мг	40 мг	41%
10 мг	40 мг	80 мг	47%
20 мг	80 мг	-	55%
40 мг		-	63%

Наочною ілюстрацією поліпшення ефективності статинотерапії у хворих на ІХС при використанні розувастатину є результати відкритого проспективного дослідження «Чисті судини» [8].

На етапі включення із 9317 пацієнтів з ІХС з усіх областей України більшість отримували аторвастатин (68,5%), переважно в дозі 20 мг (у 58,5% випадках); розувастатин використовували 19,4% хворих, як правило, у дозі 10 мг (74,8%); симвастатин – 12,1%. На тлі такого лікування лише в 10,4% учасників спостерігалося досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ (<1,8 ммоль/л), що ще раз засвідчує недостатню ефективність застосування низьких та середніх доз статинів у пацієнтів з ІХС. Призначення їм розувастатину (Клівас, Асіно Фармастарт) у дозі 20 мг протягом місяця сприяло зниженню на 20,6% (p<0,001) рівня ХС ЛПНЩ та збільшенню до 68,3% кількості пацієнтів із цільовими значеннями ХС ЛПНЩ.

Доцільність застосування розувастатину в пацієнтів, які потребують суттєвого зниження концентрації ХС ЛПНЩ, зумовлена потужним ліпідзнижуючим потенціалом засобу, а також хорошим профілем безпеки, про що переконливо свідчать результати програми GALAXY. Вона включила 28 досліджень за участю >67 тис. пацієнтів [9], у яких доведено не тільки високу ліпідзнижуючу ефективність та прогнозмодифікуючу дію розувастатину, а й мінімальний ризик розвитку печінкових та м'язових побічних ефектів при тривалому (протягом 2-5 років у дослідженнях AURORA, CORONA, JUPITER) застосуванні.

Суттєвими перевагами в плані безпеки розувастатину є низька ліпофільність та практично повна відсутність взаємодії із системою цитохрому Р450, за участю якого метаболізується значна кількість ліків, у тому числі й інші статини. Саме цей факт зумовлює низький ризик медикаментозних взаємодій при застосуванні розувастатину (на відміну від інших представників цього класу препаратів).

Так, саме з міркувань безпеки ще 2011 року FDA [10] рекомендувала обмежити максимальну дозу симвастатину до 40 мг/добу та переглянула дози симвастатину в разі сумісного використання з верапамілом і дилтіаземом (не перевищувати дозу 10 мг), а також з аміодароном, амлодипіном і ранолазином (не перевищувати дозу 20 мг). Усі ці обмеження зумовлені збільшенням ризику міопатій та рабдоміолізу при використанні симвастатину в дозі 80 мг та в комбінації з вищезазначеними препаратами.

Крім того, розувастатин ефективний у поліпшенні прогнозу пацієнтів не тільки високого, а й помірного ССР, що показано в дослідженнях JUPITER та HOPE-3 [11]. Так, у дослідженні HOPE-3 застосування 10 мг розувастатину сприяло зменшенню рівня ХС ЛПНЩ на 26,5%, що супроводжувалося зниженням частоти інфаркту міокарда на 35% (p=0,02) і мозкового інсульту на 30% (p=0,02) у пацієнтів без наявних ССЗ лише із двома факторами ССР.

На сьогодні статини є невід'ємним компонентом терапії пацієнтів високого та дуже високого ризику серцево-судинних ускладнень; їх призначення доцільно розглядати в осіб з помірним ризиком при неефективності немедикаментозного лікування. При виборі статину варто враховувати необхідний відсоток зниження ХС ЛПНЩ.

Список літератури знаходиться в редакції.

CLIV-PUB-072017-009

Кливас

Розувастатин 10 мг, 20 мг

acino Switzerland

- **снижает уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности более эффективно, в сравнении с аторвастатином[1*]**
- **терапевтический эффект уже с первой недели[2]**
- **доступнее благодаря социальной программе[3]**

1. Jones P.H. et al. Am J Cardiol. 2003; 92: 152-160; Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial).
* В равных дозах.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата КЛИВАС.
3. Социальная программа — возможность приобретения упаковок №10 и №20 по специальной цене в рамках акций, проводимых совместно с дистрибьюторами ООО «Фарма Старт».

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата КЛИВАС. Состав. 1 таблетка содержит розувастатина кальция 10,4 мг или 20,8 мг (в пересчете на розувастатин 10 мг или 20 мг). **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10АА07. **Фармакологические свойства.** Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Розувастатин снижает уровень холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), увеличивает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). **Показания.** Лечение гиперхолестеринемии. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Лечение атеросклероза. **Побочные реакции (действия).** Обычно слабые и преходящие. Головная боль, головокружение, запор, тошнота, боль в животе, миалгия, астения. **Категория отпуска.** По рецепту. Р.С. №UA/12971/01/01, №UA/12971/01/02. **Производитель:** ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, бульвар И. Лепсе, 8. ООО «Фарма Старт» входит в группу компаний ACINO (Швейцария). Полная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

CLIV-PIM-072017-010

ООО «Фарма Старт» | бульвар Ивана Лепсе, 8 | Киев | 03124 | Украина
Компания Acino Group, Швейцария | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino-pharma.com

Современная фитотерапия артериальной гипертензии: Рависол на страже артериального давления

На протяжении нескольких столетий фитотерапия считается безопасным и эффективным методом лечения многих заболеваний. Бесценные знания и опыт, накопленные нашими предками, в сочетании с современными фармацевтическими технологиями определили новый виток в развитии фитотерапии, выведя ее на качественно новый уровень.

В настоящее время производство фитопрепаратов имеет четкую регламентацию, предусматривающую получение качественных стандартизованных продуктов со стабильным содержанием активных ингредиентов в каждом препарате. Поэтому применение современных фитопрепаратов имеет целый ряд преимуществ по сравнению с химическими синтезированными медикаментами:

- препараты из лекарственных трав, произрастающих в экологически чистой местности, не содержат токсинов и являются гипоаллергенными;
- лекарственные растения содержат большое количество активных действующих веществ, которые оказывают мягкое лечебное действие и влияют одновременно на несколько органов;
- положительный эффект курсового приема фитопрепаратов сохраняется на протяжении длительного времени;
- лекарственные травы совместимы со многими официнальными препаратами, легко переносятся;
- побочные эффекты наблюдаются чрезвычайно редко (преимущественно при индивидуальной непереносимости или многократном превышении рекомендованной дозировки);
- современные комплексные фитопрепараты высокоэффективны в лечении хронических заболеваний, экономически доступны и просты в применении.

Фитотерапия в кардиологии

Целительные свойства лекарственных трав широко используются в различных областях медицины, но в кардиологии фитопрепараты максимально раскрыли свой лечебный потенциал. Особое признание получили растительные препараты, оказывающие комплексное действие и обладающие гипотензивным, гиполипидемическим и ангиопротекторным свойствами. Как правило, подобное разноплановое воздействие достигается посредством сочетанного применения нескольких лекарственных трав. Наиболее часто в кардиологической практике используются такие растения, как омела белая, хвощ полевой, софора японская, конский каштан, клевер обыкновенный, боярышник и барвинок малый. Многие из них окружены мистическим ореолом.

Символ Рождества

С этим растением связаны красивые рождественские ритуалы и предсвадебные поверья. Предвестница чудесного праздника, пророчица неземной любви – омела белая – обладает множеством целебных свойств. Она усиливает сердечную деятельность, расширяет сосуды и уменьшает возбудимость нервной системы. Эти свойства обусловлены содержанием в ней органических кислот, флавоноидов, тритерпеновых сапонинов, карденолидов, стероидов и высших жирных кислот.

Способность омелы белой значительно снижать артериальное давление (АД) подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях. F. Ye и соавт. (2009) установили, что 14-дневный курс лечения жидким экстрактом омелы белой оказывает выраженное гипотензивное действие на крыс и собак, страдавших почечной гипертензией. По мнению K. Poruthukaren и соавт. (2014), омела белая может применяться для оптимизации терапии при первичной гипертензии, поскольку прием настойки этого растения в течение 12 недель способствует достоверному снижению уровня АД и триглицеридов (в обоих случаях $p<0,0001$).

Конский хвост

Хвощ полевой – это одно из древнейших травянистых растений на земле, переживших ледниковый период наряду с плауном и папоротником, которое после изменения климата превратилось в небольшое растеньице и стало похоже, по мнению римлян, на конский хвост. Хвощ полевой обладает уникальными свойствами: извлекает из почвы кремневую кислоту (необходимую для функционирования соединительной ткани, кожи, волос, ногтей) и откладывает ее в своих клеточных оболочках. Хвощ синтезирует гликозид лютеолин, благодаря которому растение способно останавливать воспалительные процессы, заживлять раны, оказывать антисептическое и дезинфицирующее действие; наличие флавоноидов и сапонинов обеспечивает диуретический эффект.

Перечисленные свойства подтверждены результатами различных исследований. C. Grundemann и соавт. (2014) доказали, что хвощ полевой способен ингибировать синтез провоспалительных веществ (фактора некроза опухоли α, интерферона γ), а D. Carneiro и коллеги (2014) подтвердили наличие у этого растения выраженного мочегонного действия.

Символ Пекина

Софора японская издревле почитаема восточными целителями на уровне с женьшенем и золотым корнем. Сделав софору неофициальным символом Пекина, китайцы верят, что употребление в пищу порошка из бобов этого растения придает сил и способствует долголетию. Кажется удивительным и невероятным, насколько мощное действие оказывает софора на состояние кровеносных сосудов. Однако современная медицина доказывает, что причина этой чудодейственности кроется в богатом химическом составе, в котором найдено много веществ, необходимых для здоровья человека. Одно из них – рутин, ценный флавоноид, способствующий снижению проницаемости и ломкости капилляров и уменьшению вязкости крови. Кемпферол и кверцетин способны нейтрализовать свободные радикалы и проявлять антиоксидантные свойства; пахикарпин и матрин обуславливают снижение тонуса сосудов и АД. Еще один флавоноид – лютеолин – обладает антиоксидантным, противовоспалительным и нейропротекторным свойствами (Taliou A. et al., 2013).

Цветущая эмблема Киева

Конский каштан – мощное дерево с белыми свечками, источающими сладкий аромат, любимый и почитаемый украинцами символ столицы нашего государства – обладает уникальными свойствами. Они обусловлены наличием веществ, препятствующих свертыванию крови и образованию тромбов, способствующих их рассасыванию и укреплению стенок сосудов. Эсцин, кумариновые гликозиды, эскулин, фраксин, крахмал, тритерпеновые сапонины, витамин С, тиамин, пектиновые вещества и флавоноиды – это далеко не полный перечень полезных компонентов, которые содержатся в листьях, цветках, плодах и коре конского каштана.

В современной медицине широко используются ангиопротекторные свойства конского каштана, а его активный компонент эсцин входит в состав различных ангиопротекторных средств.

Амулет молодости

Небольшое неприхотливое растение – клевер обыкновенный – издавна привлекал внимание магов и целителей. Они считали, что именно он обладает особой природной силой, усиливает жизненную энергию, дарит молодость. Оказывается, цветки и листья клевера содержат сложные и простые углеводы, витамины С, К, Е, каротин, минеральные вещества и целый набор макро- и микроэлементов (магний, кальций, медь, железо, хром, фосфор). В этом растении есть также гликозиды трифолин и изотрифолин, дубильные вещества, стероиды, флавоноиды, сапонины, салициловая и кумариновые кислоты.

Противосклеротическое, гипохолестеринемическое, спазмолитическое, противовирусное и иммуностимулирующее действия клевера активно используются адептами народной и традиционной медицины.

Символ целомудрия

Целебные свойства плодов боярышника, веточками которого украшали целомудренных дев, известны с давних времен. Боярышник является источником полезных веществ и витаминов. В нем содержатся сахара, флавоноиды, сапонины, фитостерины, каротин, холин, гликозиды, дубильные вещества, органические вещества, эфирные масла. Благодаря свойствам входящих в его состав кверцетина, гиперозида, витексина, урсоловой, олеаноловой и хлорогеновой кислот, каротина, витаминов С, Е, К, сорбита боярышник оказывает антиоксидантное, гиполипидемическое, гипотензивное, антиагрегантное, вазодилатационное, противоишемическое и противоаритмическое действие.

Доказано, что употребление экстракта ягод боярышника сопровождается плавным снижением уровня АД уже в течение первых 24 часов после приема препарата (Erfurt L. et al., 2014).

Неувядающая мысль

Барвинок – небольшое растение с васильково-синими цветками и блестящими упругими темно-зелеными листьями, известное во всем мире как символ выносливости и жизненной силы. Бытует мнение, что барвинок вечен, как вечна человеческая мысль. Это представление об удивительной жизненной силе растения связывают с его потрясающей способностью к выживанию в различных неблагоприятных условиях.

Барвинок богат алкалоидами (винкамин, минорин, винин, винкаминорин), витамином С, урсоловой, яблочной и янтарной кислотами, каротином, рутином, флавоноидами, тритерпеновыми сапонинами, сердечными гликозидами. Благодаря этим веществам лекарственные препараты на основе барвинка снижают давление, расширяют сосуды головного мозга, нормализуют поступление кислорода и улучшают кровоснабжение тканей головного мозга, упорядочивают электрическую мозговую активность, улучшают умственные функции.

Рависол: семь в одном

Все вышеперечисленные лекарственные растения вошли в состав современного фитопрепарата Рависол. На отечественном фармацевтическом рынке его представляет предприятие с более чем полувековыми традициями производства, специализирующееся на изготовлении фитопрепаратов,– ПАО «Химфармзавод «Красная звезда».

Рависол – это спиртовая настойка (1:10), изготовленная из смеси официнального лекарственного сырья, содержащая побеги и листья омелы белой (1,5 г), траву хвоща полевого (1 г), плоды софоры японской (1,5 г), семена конского каштана (1,5 г), плоды боярышника (2 г), цветки клевера (1 г), траву барвинка малого (1,5 г).

Уникальный состав настойки Рависол определяет чрезвычайно разнообразный спектр действия средства. Доказано, что этот фитопрепарат снижает уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), улучшает мозговой и коронарный кровоток, уменьшает активность сосудодвигательного центра и периферическое сопротивление сосудов. Рависолу свойственны диуретический, антиагрегантный и гипокоагуляционный эффекты, он увеличивает коэффициент полезного действия сократительной деятельности миокарда, стабилизирует мембраны лизосом, снижает проницаемость плазма-лимфоцитарного барьера, оказывает мягкое противовоспалительное действие.

Согласно официальной инструкции, Рависол может назначаться больным с атеросклерозом и вегетососудистой дистонией, лицам, страдающим головной болью, и пациентам, у которых отмечаются обмороки. Он показан для улучшения памяти, повышения концентрации внимания, улучшения общего состояния и увеличения работоспособности.

Фитопрепарат Рависол доказал свою эффективность в ряде экспериментальных и клинических исследований. В доклиническом исследовании, проведенном на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Национального фармацевтического университета с участием лабораторных животных (кроликов и крыс), зафиксировано гиполипидемическое и антиатерогенное действие препарата. Клинические доказательства результативности Рависола в коррекции гиперхолестеринемии получены Е.Н. Карташовой и соавт. (2010): назначение Рависола больным хроническим холециститом и ожирением способствовало снижению концентрации ОХС, ЛПНП. Подобный результат получили В.Е. Шапкин и соавт. (2010): 4-недельное лечение Рависолом оказывало положительное влияние на уровень триглицеридов, ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности. В клинических исследованиях отмечены хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности препарата.

Рависол – это не только коррекция гиперлипидемии...

Согласно последним данным, Рависол оказывает не только гипохолестеринемическое действие, но и обладает гипотензивным, антиагрегантным и ангиопротекторным свойствами. К такому выводу пришли В.Б. Шатило и соавт. (2017), которые провели открытое постмаркетинговое клиническое исследование «Изучение эффективности настойки Рависол у пациентов с гипертонической болезнью II стадии» на базе ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины».

Его целью являлось изучение эффективности и переносимости курсового приема настойки Рависол у больных пожилого возраста с гипертонической болезнью II стадии и 1-2 степенью артериальной гипертензии.

Эффективность Рависола оценивали по его влиянию на уровень АД, показатели липидного состава сыворотки крови, функциональное состояние эндотелия микрососудов (объемную скорость кожного кровотока (ОСКК) на пике реактивной гиперемии, время восстановления кровотока после реактивной гиперемии), агрегационную способность тромбоцитов и вязкость крови, выраженность субъективных симптомов.

В исследовании приняли участие 42 пациента в возрасте 50-75 лет с гипертонической болезнью II стадии, 1-2 степенью артериальной гипертензии. Больных распределили на 2 группы: в состав основной группы вошли 27 участников, контрольной – 15 пациентов. Представители основной группы принимали настойку Рависола по 5 мл (1 чайная ложка) 3 р/сут перед едой на протяжении 2 мес. Больные контрольной группы не получали фитопрепарат и находились под врачебным наблюдением. Все участники исследования принимали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. Переносимость курсового приема настойки Рависол оценивали на основании субъективных симптомов и ощущений, испытываемых пациентами.

В исследование не включали лиц, имевших сопутствующее декомпенсированное заболевание, страдавших сахарным диабетом, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда (менее чем за 3 мес до скрининга), принимавших наркотики, злоупотреблявших алкоголем.

На протяжении исследования больным не рекомендовали принимать любые гиполипидемические, гипотензивные средства (за исключением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента), антиагреганты (кроме ацетилсалициловой кислоты), антиоксиданты, нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, биологически активные добавки.

Дизайн данного исследования предусматривал измерение АД, определение уровня липидов сыворотки крови, изучение функции эндотелия микрососудов методом лазерной допплеровской флоуметрии, а также агрегационной способности тромбоцитов и вязкости крови.

Тщательное сравнение исходных данных доказало сопоставимость основной и контрольной групп на этапе скрининга. Проанализировав изменения исследуемых показателей в динамике лечения, исследователи установили, что терапия Рависолом способствовала статистически значимому дополнительному снижению АД по сравнению с контролем (табл. 1).

Таблица 1. **Динамика АД и ЧСС на фоне применения Рависола**

Положение тела	Показатель	Основная группа (Рависол), n=27	Контрольная группа, n=15
Сидя	САД, мм рт. ст.	-9,4±2,2*	-0,1±3,3
	ДАД, мм рт. ст.	-5,9±2,9*	-0,1±2,9
	ЧСС, уд.	-0,8±0,9	-1,5±1,6
Стоя	САД, мм рт. ст.	-5,2±2,7*	2,2±4,1
	ДАД, мм рт. ст.	-4,5+2,1*	5,0±2,9
	ЧСС, уд.	-0,7±2,0	-1,9±2,4

*Примечания: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; *достоверные изменения, p<0,05.*

Терапия Рависолом оказывала благоприятное влияние на липидный спектр крови: способствовала достоверному снижению концентрации ОХС, ЛПНП и индекса атерогенности, а также повышению концентрации липопротеинов высокой плотности (p<0,05).

В группе больных, получавших Рависол, при проведении пробы с реактивной гиперемией установлено статистически значимое повышение максимальной ОСКК и продолжительности периода восстановления ОСКК к исходному уровню (табл. 2).

Таблица 2. **Динамика показателей ОСКК на фоне лечения Рависолом**

Показатель		Основная группа (Рависол), n=27	Контрольная группа, n=15
ОСКК, мл/мин × 100 г ткани	В покое	0,02±0,02	0,0±0,04
	На пике реактивной гиперемии	0,94±0,37*	0,60±0,68
Время восстановления ОСКК, с		27,3±9,1**	12,6±14,1
Эндотелиальная функция, %		20,4±6,1**	2,1±11,1

*Примечания: *p<0,05; **p<0,01.*

Однонаправленное изменение указанных показателей свидетельствует о существенном улучшении вазомоторной функции эндотелия микрососудов, что также подтверждается увеличением показателя эндотелиальной функции на 20,4±6,1% (p<0,01).

Под влиянием курсового приема Рависола исследователи отметили статически значимое уменьшение агрегационной способности тромбоцитов (как спонтанной, так и адреналин- и АДФ-индуцированной агрегации); при этом ослабление индуцированной агрегации тромбоцитов было более значимым, чем спонтанной (табл. 3).

Таблица 3. **Динамика агрегационной способности тромбоцитов при лечении Рависолом**

Агрегация тромбоцитов, %	Основная группа (Рависол), n=27	Контрольная группа, n=15
Спонтанная	-1,5±0,8*	-0,7±0,5
Аденалининдуцированная	-20,2±5,0**	-5,6±5,3
АДФ-индуцированная	-19,3±4,4*	-8,2±4,5

*Примечания: *p<0,05; **p<0,01.*

В контрольной группе зафиксировано незначительное и недостоверное уменьшение показателей спонтанной и индуцированной агрегации.

Исследователи также констатировали уменьшение вязкости крови на различных скоростях сдвига, что расценили как улучшение реологических свойств крови на фоне терапии Рависолом (табл. 4).

Таблица 4. **Динамика вязкости крови на фоне приема Рависола**

Вязкость крови, $с^{-1}$		Основная группа (Рависол), n=27	Контрольная группа, n=15
Скорость сдвига	200	0,12±0,03*	0,04±0,04
	100	0,09±0,02*	0,01±0,03
	50	0,12±0,03*	0,04±0,04
	20	0,10±0,03*	0,03±0,04
	10	0,13±0,03*	0,11±0,08

*Примечание: *p<0,01.*

Снижение вязкости крови у пациентов, принимавших Рависол, было достоверным, тогда как в контрольной группе подобные изменения отсутствовали.

Кроме перечисленной положительной динамики в объективном состоянии больных, ученые отметили значительный прогресс в субъективных ощущениях пациентов. Терапия Рависолом способствовала существенному уменьшению выраженности клинической симптоматики гипертонической болезни: улучшились настроение, сон, память, работоспособность, снизилась тревожность, реже стали появляться краниалгии и кардиалгии, одышка при физических нагрузках, сердцебиение.

Благоприятная динамика нивелирования субъективных симптомов на фоне приема Рависола наблюдалась с достаточно высокой частотой: настроение и память улучшились у 56 и 37% больных соответственно, работоспособность повысилась у 59% пациентов. Терапия Рависолом сопровождалась снижением частоты появления клинической симптоматики основного заболевания: реже возникали эпизоды повышения АД (67%), боли в области сердца (44%), краниалгии (59%), одышка (33%), сердцебиение (52%).

Курсовое лечение Рависолом положительно повлияло на характеристики ночного сна: у 56% больных сократился период засыпания, в 33% случаев увеличилась продолжительность сна, у 59% участников уменьшилось количество пробуждений; 44% пациентов стали реже видеть тревожные сновидения, 33% больных лучше себя чувствовали при утреннем пробуждении, половина пациентов отметила улучшение качества ночного сна.

Авторы исследования подчеркнули хорошую переносимость Рависола: за период лечения не было зафиксировано неблагоприятных явлений, требующих отмены исследуемого препарата. Три пациентки (11%) отмечали появление дискомфорта в эпигастральной области при употреблении настойки Рависола натощак. Изменение режима приема в соответствии с инструкцией к препарату (после приема пищи) способствовало исчезновению указанных побочных явлений. В одном случае наблюдалось усиление сердцебиения. После кратковременной (однодневной) отмены препарата и последующего возобновления приема Рависола побочное явление не возобновилось, что свидетельствует о маловероятной причинно-следственной связи между приемом Рависола и возникновением побочного эффекта. Терапия Рависолом не ассоциировалась с возникновением серьезных нежелательных явлений.

Получив такие впечатляющие результаты, авторы исследования резюмировали, что Рависол не только эффективно устраняет явления гиперлипидемии, снижая уровень ОХС, ЛПНП и индекс атерогенности, но и оказывает умеренное гипотензивное действие, способствуя нормализации САД и ДАД. Самым ярким выводом данного исследования стала констатация факта о способности Рависола благотворно влиять на эндотелий микрососудов, уменьшать агрегационную способность тромбоцитов и улучшать реологию крови. Зафиксированные гиполипидемические, гипотензивные, антиагрегантные эффекты в совокупности с нормализующим влиянием на реологические свойства крови дают основания считать настойку Рависол препаратом, обладающим патогенетическим механизмом действия. Быстрое купирование клинической симптоматики и нормализация вышеперечисленных лабораторных показателей являются неоспоримыми преимуществами применения Рависола. Сочетанное действие семи лекарственных трав, входящих в состав этого уникального отечественного фитопрепарата, и современные технологии его производства обуславливают высокую эффективность, хорошую переносимость и оптимальный профиль безопасности Рависола.

Использование целительных свойств растений может рассматриваться как эффективный и безопасный метод профилактики кардиологической патологии. На страже здоровья больных артериальной гипертензией стоит фитопрепарат Рависол, способствующий стабилизации АД и препятствующий прогрессированию заболевания. Патогенетически направленное вмешательство с использованием настойки Рависол улучшает результативность комплексной терапии артериальной гипертензии у пожилых больных.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила ***Лада Матвеева***

Medical SCHOOL

www.medschool.org.ua

У травні цього року за ініціативи народного депутата України Ірини Сисоєнко розпочала роботу Medical SCHOOL – школа професійного розвитку медичних працівників. «Для мене реформа галузі охорони здоров'я – це не лише прийняття нових законопроектів, законодавчі ініціативи МОЗ і Комітету ВР з питань хорони здоров'я, а й реальна практична допомога нашим медикам, зокрема, в частині безперервного професійного навчання. Очевидно, що не всі в змозі витрачати гроші на поїздки до обласних центрів, на покриття вартості курсів. Тому виникла ідея виїзних занять безпосередньо до медичних працівників. У рамках роботи Школи я консультуватиму медиків щодо юридичних нюансів, надаватиму допомогу та роз'яснення з питань реформування галузі. Це перший крок до активної співпраці з лікарями та медсестрами. До зустрічі на наших заняттях!» – прокоментувала запровадження ініціативи Ірина Сисоєнко.

Метою школи є регулярне підвищення кваліфікації медичних працівників на основі вітчизняного та зарубіжного досвіду. Основними напрямами роботи Школи є: практичні заняття для лікарів загальної практики – сімейної медицини, керівників закладів охорони здоров'я, стоматологів та медичних сестер. За три місяці роботи Medical SCHOOL заняття у формі лекцій та дискусій успішно були проведені в містах Ірпінь, Бровари та Біла Церква Київської області.

Сьогодні Школа розпочинає діяльність ще й на сторінках «Медичної газети «Здоров'я України»: на шпальтах видання у відповідній рубриці будуть розміщені основні тези доповідей для тих, хто не зміг або не встиг особисто відвідати заняття. Перший матеріал – огляд чинного законодавства з приводу харчування пацієнтів.

О.В. Кузьмінська, к.м.н, кафедра гігієни харчування Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Сучасні підходи щодо консультування пацієнтів з приводу харчування в роботі лікарів загальної практики

Здоровий спосіб життя та профілактика захворювань значно менш затратні та набагато ефективніші, ніж лікувально-діагностична діяльність. У зв'язку з цим зростає роль медичних працівників, які повинні надавати максимально повну інформацію в межах своєї компетенції, допомагати людям у формуванні відповідального і позитивного ставлення до здоров'я як власного, так і суспільства в цілому.

На лікарів загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ) покладається важлива роль щодо навчання населення здоровому способу життя, у тому числі харчуванню, оскільки саме сімейний лікар веде родину, знає сімейну історію захворювань і може запобігти розвитку патології, вчасно надавши поради.

Надання такої консультативної допомоги з питань здорового харчування знайшло відображення в наказі МОЗ України від 14.01.2013 № 15 «Про затвердження Методичних рекомендацій для лікарів загальної практики – сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування» (далі – Методичні рекомендації).

Консультування населення із зазначеного питання – це перший крок у вирішенні проблеми зменшення поширеності аліментарно обумовлених патологій, і в першу чергу хронічних неінфекційних захворювань (ХНІЗ), оскільки світові тенденції та прогноз щодо збільшення розповсюдженості ХНІЗ, за даними Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), залишається невтішним. Так, у нашій країні частка неінфекційних захворювань у структурі загальної смертності становить понад 80%. Це насамперед пов'язано з такими основними 4 класами хвороб, як серцево-судинні захворювання, злоякісні новоутворення, цукровий діабет, хронічні респіраторні патології.

Тому метою розробників Методичних рекомендацій було надання обґрунтованої інформації для підвищення підготовленості лікаря ЗПСМ до просвітницької роботи серед населення.

Сучасні поради щодо харчування будь-якої людини повинні базуватися на 4 головних складових: адекватності енергетичним витратам, збалансованості за вмістом найважливіших продуктів та нутрієнтів (харчових речовин), безпечності їжі та максимально можливого збереження задоволення від її споживання.

Фахівці акцентують увагу на важливості дотримання принципів здорового харчування:

- кількісної повноцінності – це відповідність енергетичної цінності раціону дорослої людини її енергетичним витратам;
- якісної повноцінності – збагачення харчового раціону всіма нутрієнтами (білками, жирами, вуглеводами, вітамінами, мінеральними речовинами), які необхідні для пластичних цілей, регуляції фізіологічних функцій тощо;
- збалансованості харчового раціону за вмістом нутрієнтів (дотримання певного співвідношення між макронутрієнтами та мікронутрієнтами для кращого всмоктування харчових речовин, реалізації їх максимальної синергічної дії);
- дотримання режиму харчування (кратність їжі, проміжки між прийманням і т. д.);
- адекватності – відповідність хімічного складу їжі, її засвоєння та перетравлювання метаболічним процесам людини;
- задоволення (естетичного, смакового тощо);
- безпечності та нешкідливості їжі.

Важливе значення має підтримання фізіологічного співвідношення між надходженням та витратами енергії. Відповідно до Методичних рекомендацій лікар повинен докласти максимум зусиль для налагодження ефективного співробітництва з пацієнтом у питаннях забезпечення оптимальної маси тіла.

Так, калорійність раціону пацієнта визначається за допомогою відтворення із складанням анкети або щоденника харчування. При цьому об'єктивним показником для оцінки вихідної енергетичної адекватності раціону енерговитратам є індекс маси тіла (ІМТ).

Згідно з Методичними рекомендаціями цей показник є обов'язковим для визначення та внесення до медичної документації як ключовий в аспекті оцінки статусу харчування людини.

Отримане значення ІМТ лікар зіставляє з табличними даними та оцінює стан харчування людини (табл. 1).

Таким чином, відповідно до ІМТ можна виділити 3 основні групи: з недостатнім харчуванням (гіпотрофія), з адекватним харчуванням (нормотрофія) та з надлишковим харчуванням (гіпертрофія):

- гіпотрофія – ІМТ <18,5 кг/м^2;
- нормотрофія – ІМТ від 18,5 до 25 кг/м^2;
- гіпертрофія – ІМТ >25 кг/м^2.

Таблиця 1. **Оцінка стану харчування людини за величиною ІМТ**

Показник ІМТ		Оцінка стану харчування
Жінки	Чоловіки	
<16,00	<16,00	Недостатня вага 3 ступеня
16,00-17,99	16,00-16,99	Недостатня вага 2 ступеня
18,00-20,00	17,00-18,49	Недостатня вага 1 ступеня
20,10-24,99	18,50-23,8	Адекватне харчування (діапазон коливань)
22,00	20,80	Адекватне харчування (оптимальна величина)
25,00-29,99	23,90-28,50	Надмірна вага 1 ступеня
30,00-39,99	28,60-38,99	Надмірна вага 2 ступеня
>40,00	>39,00	Надмірна вага 3 ступеня

Таблиця 2. **Вплив жирних кислот на спектр ліпопротеїнів**

Тип жирних кислот	Вплив на ліпопротеїни		
	Холестерин, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ)	Холестерин, ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ)	Тригліцериди
Насичені	↑↑↑		↑
Мононенасичені			↓
Поліненасичені:			
ω-6	↓↓	↓	↓
ω-3	↓	↑	↓↓
Транс-ізомери	↑↑	↓	↑

Примітка: ↑ – підвищують; ↓ – знижують.

Також у документі наведено алгоритм розрахунків енергетичних витрат людини (з огляду на стать, вік, вагу, рівень фізичної активності) згідно з оновленими рекомендаціями ВООЗ.

Відповідно до другого та третього принципів експерти визначили поради щодо споживання основних груп макронутрієнтів (білків, жирів і вуглеводів) та мікронутрієнтів (вітамінів і мінеральних речовин) в необхідній кількості і певному співвідношенні, наголошуючи на тому, що наслідками недотримання зазначених співвідношень може бути значне порушення статусу харчування, яке здатне призвести до виникнення або ускладнення перебігу хвороби та підвищити ризик смертності.

Отже, лікар повинен звертати увагу на необхідну кількість та якість білків раціону пацієнта, оскільки їх нестача або надлишок може призвести до певних захворювань. Як основне джерело білка лікар має рекомендувати рибу, м'ясо птиці, нежирні молочні продукти, бобові, горіхи, насіння. Варто пам'ятати, що тваринні білки є повноцінними за своїм амінокислотним складом порівняно з рослинними і мають надходити щоденно в необхідній кількості з раціону людини. Для людей з гіпотрофією пропонується раціон з вмістом добової кількості білка на рівні 90-100 г, а з адекватним харчуванням та гіпертрофією – 80-90 г.

Населенню повинні бути надані рекомендації щодо суттєвого обмеження харчових продуктів, що містять насичений жир, трансжир. Так, різні типи жирів можуть мати протилежний вплив на ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС), онкологічних захворювань. Насичені жирні кислоти підвищують вказаний ризик, при цьому ненасичені, навпаки, мають профілактичний ефект. Насичені жири (джерелом яких є жирне м'ясо, копчені м'ясні продукти, пальмова олія і т. ін.) мають бути замінені на ненасичені (містяться в рибі, горіхах, насінні, соняшниковій, оливковій олії тощо). Споживання трансжирів повинно бути на максимально низькому рівні, а краще взагалі відмовитися від нього. Трансформи є лише джерелом енергії і не характеризуються біологічною активністю, при цьому всі корисні властивості жирів мають тільки їх цис-форми. Дані науковців свідчать, що транс-форми сприяють розвитку атеросклерозу, захворюванням серцево-судинної системи, погіршують якість жіночого

молока, порушують обмін біологічно активних речовин, негативно впливають на імунітет і т. д. Природні жири (олії, вершкове масло, вершки, сало тощо) містять жири в цис-формі. Перехід жирних кислот з цис- у транс-форму відбувається при псуванні жиру (окисленні), під впливом високих температур (зокрема, при смаженні), під дією ультрафіолету, гідрогенізації. Остання – це технологічний процес перетворення рідких жирів у тверді. Саме таким чином, наприклад, виробляються маргарини (вони можуть містити трансжири у значній кількості – від 10 до 60%). Такою ж є частка трансжирів у печиві, вафлях, тортах, оскільки ці продукти готуються з додаванням маргарину, спредів.

Тому слід звертати увагу на маркування продуктів харчування та уникати придбання і споживання тих, які містять гідрогенізовані рослинні олії.

У таблиці 2 наведено вплив різних жирних кислот на спектр ліпопротеїнів.

Фахівці повинні звертати увагу населення на ризик виникнення цукрового діабету (ЦД) від споживання великої кількості продуктів з високим глікемічним індексом (ГІ). За величиною ГІ можна прогнозувати глікемічну реакцію на певний продукт. Чим менший ГІ, тим повільніша глікемічна реакція і тим менше навантаження на інсулярний апарат підшлункової залози, що має велике значення в профілактиці та дієтотерапії ЦД.

Згідно з результатами проспективних досліджень домінування в дієті вуглеводних продуктів з високим ГІ асоційоване з підвищеним ризиком виникнення не тільки ЦД, а й ішемічної хвороби серця та деяких видів онкопатології.

Отже, одним з головних шляхів до здорового харчування є заміна в дієті продуктів з високим ГІ на складні вуглеводи з низьким ГІ.

Приклади ГІ різних продуктів наведено в таблиці 3.

Особлива увага лікарів звертається на необхідність наголошувати на важливій ролі харчових волокон.

Так, збільшення споживання харчових волокон у складі здорової дієти доказово асоційоване зі зменшенням ризику неінфекційних захворювань (серцево-судинних хвороб, ЦД та раку), а також смертності від цих причин. За дослідженнями науковців світової системи охорони здоров'я було встановлено, що:

• достатня (науково обґрунтована) кількість споживання харчових волокон зумовлює зменшення на 40-50% ризику серцево-судинних захворювань порівняно з її недостатністю в дієті, що може бути обумовлено покращенням ліпідного профілю та зниженням артеріального тиску;

• споживання необхідної кількості харчових волокон, особливо тих, що містяться в злакових продуктах, зменшує вірогідність виникнення ЦД. Збільшення кількості волокон у дієті дозволяє краще контролювати глікемію у хворих на ЦД;

• чисельні дослідження підтвердили зменшення ризику раку ободової кишки при достатній кількості харчових волокон у раціоні;

• когортні дослідження за участю десятків тисяч людей продемонстрували зменшення на 22% ризику смертності від усіх причин як серед чоловіків, так і жінок при високому рівні споживання харчових волокон протягом 9-річного спостереження.

Рекомендована добова кількість харчових волокон становить 10-14 г на кожні спожиті 1000 кілокалорій, або 25 г на добу для жінок та 30-35 г для чоловіків. Вміст харчових волокон (клітковини) в продуктах харчування представлено в таблиці 4.

У Методичних рекомендаціях розглянуто значення мікроелементів (мікронутрієнтів) у харчуванні людини. Зокрема, до мікронутрієнтів відносять вітаміни та мінерали, постійне надходження яких у незначній кількості до організму людини необхідне для забезпечення фізіологічних функцій.

Акцентується увага на профілактичній ролі кальцію і вітаміну D у зменшенні ризику розвитку серцево-судинних захворювань, виникненні остеопорозу тощо.

Підкреслюється важливість достатньої кількості в харчовому раціоні природного фолату, який знижує ризик розвитку раку певних локалізацій, зокрема ободової кишки.

Висвітлено міжнародні рекомендації, що декларують необхідність надання переваги продуктам з низьким вмістом солі, загальна кількість якої не повинна перевищувати 1 чайної ложки (6 г) на добу, включаючи сіль, що міститься в готових продуктах. Так, із вживанням великої кількості солі пов'язана висока поширеність артеріальної гіпертензії та підвищення захворюваності і смертності від хвороб судин головного мозку.

Щодо зменшення вживання солі фахівці ВООЗ наводять конкретні пропозиції:

• харчові продукти з великим вмістом солі (копчені, консервовані, мариновані і в'ялені) споживайте в невеликій кількості та нечасто;

• збільшуйте вживання овочів та фруктів, які містять мало солі;

• зменшуйте кількість солі під час приготування страв, замінюючи її приправами та спеціями;

• не додавайте сіль у страву, не покуштувавши її спочатку.

Бажано дотримуватися різноманіття раціону, адже в такому разі з продуктами тваринного та рослинного походження в організм у максимальній кількості надходять всі необхідні для життєдіяльності речовини.

У наказі МОЗ України від 14.01.2013 № 16 надано рекомендації щодо кількості і якості щоденного споживання фруктів та овочів, злаків, молочних продуктів, м'яса та напоїв.

Отже, лікарям доцільно акцентувати увагу пацієнтів та рекомендувати споживання не менше ніж 300 г фруктів та 300 г овочів щоденно. При вживанні овочів та фруктів у такій або більшій кількості поширеність серцево-судинних, деяких онкологічних захворювань і більшості дефіцитів мікроелементів серед населення нижча. Такими аліментарними факторами, що сприяють запобіганню ХНІЗ, є достатня кількість у цих продуктах антиоксидантів, а саме: каротиноїдів, вітамінів С, Е; значна кількість мінеральних речовин (калію, магнію, заліза і т. д.). Овочі, фрукти – це джерело також фолієвої кислоти, специфічних антиканцерогенних речовин (індолтрикарбінол та ін.), харчових волокон (як розчинних, так і нерозчинних), фітостеринів тощо. Рекомендується надавати перевагу овочам і фруктам жовтого і темно-зеленого кольору.

Таблиця 3. **Глікемічні індекси харчових продуктів**

Продукти	Глікемічний індекс
Білий хліб	100
Крекери	100
Картопляне пюре	98
Пшеничні пластівці	97
Мюслі	96
Житній хліб з просіяного борошна	95
Ізюм	93
Житній хліб з непросіяного борошна	89
Вівсяна каша	89
Морква	85
Банани	84
Рис	81
Солодка кукурудза	80
Вівсяне печиво	78
Житній хліб з цільного зерна	68
Макарони	64
Буряк	65
Апельсини	59
Йогурт	52
Яблука	40-46
Молоко	40-44
Бобові	35-40
Помідори	17
Огірки	15
Зелені овочі	15
Баклажани	12
Капуста	10

Таблиця 4. **Вміст клітковини в продуктах харчування (на 100 г)**

Кількість клітковини	Харчові продукти
Дуже велика (≥2,5 г)	Висівки пшеничні, квасоля, вівсяна крупа, горіхи, фініки, полуниця, смородина, малина, інжир, чорниці, аґрус, сухофрукти
Велика (1-2 г)	Крупа гречана, перлова, ячна, горох, картопля, морква, капуста, перець солодкий, гарбуз, щавель, апельсини, лимони, гриби свіжі
Помірна (0,6-0,9 г)	Хліб житній, пшоно, крупа кукурудзяна, цибуля зелена, огірки, буряк, томати, редис, капуста цвітна, диня, абрикоси, банани, виноград, мандарини
Мала (0,3-0,5 г)	Хліб пшеничний з муки 2 сорту, рис, крупа пшенична, кабачки, салат, кавун, вишня, слива, черешня
Дуже мала (0,1-0,2 г)	Хліб пшеничний з муки 1 і вищого сорту, крупа манна, макарони, печиво

Лікарям необхідно підкреслювати перевагу нерафінованих зернових продуктів (заміняти рафіновані злаки в раціоні на цільнозернові). Людина повинна збагачувати свій раціон круп'яними виробами, продуктами і стравами, виготовленими з цільного зерна, оскільки вони багаті на харчові волокна, мінеральні речовини, вітаміни, специфічні біологічно активні речовини, рослинні білки та містять мало жирів. Так, круп'яні, хлібобулочні вироби є основним джерелом складних вуглеводів, вітамінів групи В (B_1, B_2, B_6, РР), містять широкий спектр мінеральних речовин (калій, фосфор, натрій, магній, залізо).

Рекомендовано щодоби вживати до 500-700 мл молочних продуктів, адже вони є вагомим джерелом повноцінного білка, кальцію, вітаміну D. Але пропонується обмежувати споживання вершків і сметани, в яких багато насичених жирів, мало білка та незамінних мінеральних речовин.

Варто звертати увагу на кількість і технологічну обробку м'яса, м'ясопродуктів. Вчені рекомендують щоденно вживати не більше 150-200 г нежирного м'яса, переважно в тушкованому, запеченому, відвареному вигляді, оскільки існує достатньо доказів щодо негативного впливу на здоров'я надмірної кількості цієї групи продуктів. Постійне надмірне споживання м'яса (особливо червоного) збільшує вірогідність розвитку раку шлунка, підшлункової залози, ободової кишки, раку прямої кишки.

Фахівці радять лікарям рекомендувати пацієнтам та здоровим людям надавати перевагу звичайній питній воді, суттєво обмежуючи солодкі напої. Вчені виявили тісний прямий зв'язок між впливом солодких напоїв на розвиток ЦД 2 типу, ожиріння. Так, безалкогольні напої – це джерело «легкої» енергії. Наприклад, одна пляшка (0,5 л) подібних напоїв містить близько 50-60 г цукру, що є добовою нормою споживання простих вуглеводів (цукру) для практично здорових людей. Отже, безалкогольні напої не повинні бути джерелом неврахованого цукру і доцільно уникати їх постійного вживання.

У Методичних рекомендаціях акцентується увага на фортифікованих продуктах (збагачених певними харчовими речовинами) та поширенні знань серед населення про їх значення для організму. До фортифікованих продуктів передусім відносять злакові, які збагачені залізом, вітамінами групи В, у тому числі фолієвою кислотою.

Особливе місце займають поради щодо дотримання пацієнтом певного виду раціону (дієти) залежно від його стану та анамнезу – т. зв. особливі дієти. Наприклад, серед найбільш вивчених дієтичних підходів можна виділити раціони з низьким вмістом жиру, раціон для контролю артеріальної гіпертензії, середземноморський та вегетаріанський раціони (дієти). Всі перераховані раціони харчування мають достовірний позитивний вплив на здоров'я людей. При цьому зазначені дієти не мають на меті лише зменшення маси тіла. Так, приміром, середземноморський раціон дозволяє зменшити ризики захворювання на рак, хворобу Паркінсона та Альцгеймера. Рішення про призначення одного з цих підходів повинно спільно прийматись лікарем та пацієнтом з урахуванням індивідуальних особливостей.

Оскільки принцип адекватності харчування передбачає відповідність хімічного складу їжі, її засвоєння та перетравлювання метаболічним процесам людини, лікар повинен звертати увагу на стан органів травлення, ферментативних систем, обміну речовин пацієнта, особисті його вподобання. Особливої уваги заслуговують пацієнти з харчовою непереносимістю (харчові алергії, ферментопатії, токсичні реакції, психогенна непереносимість тощо).

Консультативна допомога населенню з питань харчування, успішне втілення принципів здорового харчування спрямовані на вирішення найважливішого соціального завдання – формування в людини дбайливого ставлення до свого здоров'я.

НОВИНКА 2017

ІННОВАЦІЯ З ІТАЛІЇ

АГЕПТА

ПЕРШІ в Україні СУБЛІНГВАЛЬНІ таблетки адеметіоніну

КРАЩИЙ ШЛЯХ до створення ефективної концентрації адеметіоніну у плазмі

OMNIFARMA
www.omnifarma.com.ua

Добавка дієтична.
Маркетинг: ТОВ ОМНІФАРМА КИЇВ. Вироблено у Італії

Терапевтический потенциал новой сублингвальной формы адеметионина

Адеметионин, присутствующий во всех живых клетках, играет ключевую роль в важнейших биохимических реакциях. В клетках печени адеметионин активно участвует в детоксикации, а достаточный уровень этого вещества определяет способность органа к восстановлению и регенерации.

Адеметионин – производное серосодержащей незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ), синтез которого осуществляется преимущественно в печени. Донором метильных групп в биохимических реакциях является не свободный метионин, а его активная форма – S-аденозил-L-метионин (SAMe), физиологический субстрат многих биологических реакций [5, 7].

Физиологическая роль SAMe

SAMe участвует в синтезе фосфолипидов – основных структурных компонентов клеточной мембраны, обеспечивающих (вместе с холестерином) ее текучесть. Нарушение аденозинзависимого метилирования фосфолипидов ведет к уменьшению активности Na^+/K^+-АТФазного насоса, изменению электрохимического потенциала мембраны и нарушению транспорта желчных кислот. Кроме того, SAMe играет роль источника метильной группы в реакциях метилирования норадреналина в адреналин, диметилэтаноламина – в холин, никотинамида – в N-метилникотинамид, метилировании нуклеиновых кислот, белков и других соединений [7]. Нарушение транссульфирования с участием SAMe приводит к дефициту глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта. Недостаток глутатиона характерен практически для всех хронических заболеваний печени, поскольку ведет к уменьшению устойчивости гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов и снижению защиты гепатоцитов от эндогенных и экзогенных токсических веществ. Аминопропилирование (синтез полиаминов) с участием SAMe необходимо для стимуляции пролиферации гепатоцитов [5, 6].

Экспериментально показано, что адеметионин способен значительно уменьшать образование коллагена фибробластами, не влияя на пролиферацию и жизнеспособность клеток. Доказаны также холеретическое (благодаря улучшению внутриклеточного транспорта компонентов желчи) и холекинетическое (вследствие нормализации моторики желчевыводящих путей) свойства адеметионина. Поскольку холестаз сам по себе может индуцировать фиброз печени, оба эффекта адеметионина (антихолестатический и антифибротический) могут проявлять синергизм в улучшении состояния печени [5, 6].

SAMe и заболевания печени

Указанные свойства SAMe дали исследователям основание предположить его эффективность в качестве гепатопротектора у пациентов с заболеваниями печени, что впоследствии подтвердилось в ходе многочисленных клинических исследований.

Так, в метаанализ (Frezza M., Terpin M., 1992; Frezza M., 1993) были включены результаты 6 контролируемых испытаний адеметионина при внутрипеченочном холестазе у пациентов с различными заболеваниями печени и у беременных (Frezza M. et al., 1984, 1987, 1990; Adachi Y. et al., 1986; Ribalta J. et al., 1991). Терапевтический эффект адеметионина через 15-30 дней лечения статистически значимо превышал таковой плацебо в отношении полного прекращения кожного зуда (77,6 vs 27,8%), нормализации или улучшения на 50% уровня общего билирубина в сыворотке крови (65,2 vs 28,6%), уровня аланинаминотрансферазы (52,4 vs 20%) и щелочной фосфатазы (24,1 vs 12,5%).

Положительный эффект адеметионина был отмечен у пациентов с циррозом печени (ЦП) различной этиологии (Ideo G., 1975; Labo G., Gasbarrini G.B., 1975; Gentile S. et al., 1990; Persico M. et al., 1990; Marchesini G. et al., 1992; Loguercio C. et al., 1993; Mato J.M. et al., 1999), а также хроническими заболеваниями печени (ХЗП), которые не обязательно сопровождались ЦП или холестазом (Mascio G. et al., 1981; Bresci G., Marchioro M., 1982; Micali M. et al., 1983; Vendemiale G. et al., 1989). Данные этих исследований обобщены в систематическом анализе M. Hardy и соавт. в 2002 г. [8]. Наконец, в 2015 г. были опубликованы результаты систематического обзора, выполненного T. Guo, L. Chang и соавт. Авторы проанализировали базы данных PubMed, Cochrane и EMBASE за последние 20 лет и отобрали релевантные исследования применения адеметионина у больных ХЗП. Результаты обзора подтвердили эффективность и безопасность адеметионина в лечении указанных заболеваний [5].

Внепеченочные эффекты адеметионина

Уникальной особенностью SAMe является его способность действовать как антидепрессант, что выделяет его среди других гепатопротекторов. В психиатрии адеметионин применяют у пациентов, страдающих алкоголизмом, наркоманией и другими психическими заболеваниями [4].

Интерес к антидепрессивным свойствам SAMe в последние годы значительно возрос. Это связано с механизмом действия, отличающимся от других традиционных антидепрессантов, и хорошим профилем безопасности препарата. Так, в работе D. De Berardis, L. Orsolini и соавт. (2016) приведен анализ результатов нескольких исследований эффективности SAMe у пациентов с большим депрессивным расстройством и резистентной депрессией. Ранее было показано, что SAMe может влиять на регуляцию различных компонентов моноаминергической нейротрансмиссии, участвующих в патофизиологии большого депрессивного расстройства. Эффективность SAMe в монотерапии депрессии превосходит таковую плацебо и трициклических антидепрессантов, поэтому SAMe может служить альтернативой у пациентов, не реагирующих на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [1]. В одной из последних публикаций, посвященных этой теме, приведен систематический обзор данных по SAMe в лечении нейропсихиатрических расстройств. Авторы пришли к заключению, что SAMe действительно улучшает нейрокогнитивные и психотические симптомы. Он признан перспективным средством для применения в психиатрии и неврологии, требующим дальнейшего изучения [3].

АГЕПТА – новая сублингвальная форма адеметионина

В большинстве крупных рандомизированных клинических исследований пациенты получали адеметионин парентерально. Но в случае приема адеметионина в кишечнорастворимой оболочке часть активного вещества усваивается кишечной микрофлорой, при этом биодоступность препарата значительно снижается, что диктует необходимость повышения дозы. При сублингвальном приеме адеметионина препарат сразу поступает в системный кровоток.

АГЕПТА – первая в Украине сублингвальная форма адеметионина. Двойное перекрестное исследование с участием здоровых добровольцев в центре «Cross Research» в г. Арцо (Швейцария) показало, что при приеме таблеток, которые растворяются в ротовой полости, обеспечивается высокая концентрация SAMe в плазме крови: в этом случае уровень относительной биодоступности SAMe в 2 раза превышал таковой при приеме таблеток в кишечнорастворимой оболочке и был сопоставим с его биодоступностью при внутримышечном введении [2].

Список литературы находится в редакции.

Подготовила ***Мария Маковецкая***

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

На проходившей 8-9 июня в г. Днепре V научной сессии ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» – «Новітні технології в клінічній та теоретичній гастроентерології» мнением о терапевтических возможностях нового гепатопротектора поделилась **профессор кафедры гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук Елена Ивановна Сергиенко**.

– Установлено, что адеметионин в качестве донора метильных групп (-CH3) участвует в более чем 100 биохимических реакциях, важнейшими из которых являются трансметилирование, аминопропилирование, транссульфурирование. Поэтому сегодня адеметионин рассматривают не только как промежуточный продукт метаболизма, но и как важный клеточный «переключатель», участвующий в регуляции печеночной регенерации и дифференцировки, чувствительности печени к повреждению.

В ходе клинических исследований установлено, что уровень адеметионина прогрессивно снижается при поражении печени, что дает основания применять его с целью заместительной терапии. Лечение адеметионином эффективно при хроническом гепатите, внутрипеченочном холестазе, циррозе печени, печеночной энцефалопатии, депрессивном и абстинентном синдроме.

Положительное влияние заместительной терапии адеметионином на биохимические пробы печени у пациентов с острыми и хроническими гепатитами давно и хорошо изучено, достаточно обратиться к исследованиям, проведенным F. Miglio и соавт. (1975), D. Di Palma и соавт. (1978), V. Pecoraro и соавт. (1979), A. Musso и соавт. (1980), A.D. Jorge и соавт. (1985), R.C. Botero, C. Delgado (1991), A. Diaz Belmont и соавт. (1996), E. Trespi и соавт. (1997). Полученные этими авторитетными учеными результаты говорят о благоприятном (по сравнению с плацебо) воздействии адеметионина в отношении нормализации уровня трансаминаз у этой категории больных.

Изучению эффектов адеметионина в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) посвящен систематический обзор Кокрановского сотрудничества, выполненный A. Rambaldi, C. Gluud (2006). Статистически значимого воздействия адеметионина на показатели смертности вследствие заболеваний печени не выявлено. Однако показаны положительные эффекты адеметионина у этой когорты пациентов в отношении продолжительности жизни при раннем начале лечения. Кроме того, в результате применения адеметионина наблюдалось значимое повышение уровня глутатиона в печени по сравнению с таковым на фоне использования плацебо (Vendemiale G. et al., 1989) и нормализация других биохимических параметров, имеющих большое значение в патогенезе АБП (Loguercio C. et al., 1994; Diaz Belmont A. et al., 1996; Юрьев К.Л., 2011).

В недавно проведенных клинических мультицентровых рандомизированных исследованиях была подтверждена антидепрессивая активность адеметионина, сопоставимая с таковой для ингибиторов обратного захвата серотонина, при лучшем профиле переносимости и безопасности (Delle Chiaie R., Marini I., 2010).

Во всех более ранних исследованиях адеметионин применяли парентерально (внутривенно или внутримышечно), что было связано с отсутствием стабильной формы для его перорального применения. При инъекционном введении биодоступность адеметионина близка к 100%, но такой путь введения неудобен для пациента, тем более при длительном курсе лечения.

При сублингвальном введении концентрация S-адеметионина в плазме крови повышается быстрее и сохраняется на необходимом уровне дольше, чем при приеме кишечнорастворимых таблеток (рис.).

В январе 2017 года впервые в Украине была представлена европейская инновация – сублингвальная таблетка адеметионина, зарегистрированная в стране украинской компанией «ОМНИФАРМА КИЕВ» (www.omnifarma.com.ua). Препарат АГЕПТА производится в Италии из оригинальной субстанции адеметионина. Всасывание активного вещества из полости рта через богатую сосудами слизистую оболочку щек и подъязычной области обеспечивает поступление адеметионина непосредственно в кровь сосудов подъязычного сплетения, минуя кислую среду желудка, избегая утилизации микрофлорой кишечника и эффекта первого прохождения через печень.

Применение адеметионина в комплексной терапии заболеваний печени патогенетически обосновано. Использование сублингвальных таблеток АГЕПТА – перспективное направление в гепатологии, обусловленное инновационной формой введения адеметионина в кровь.

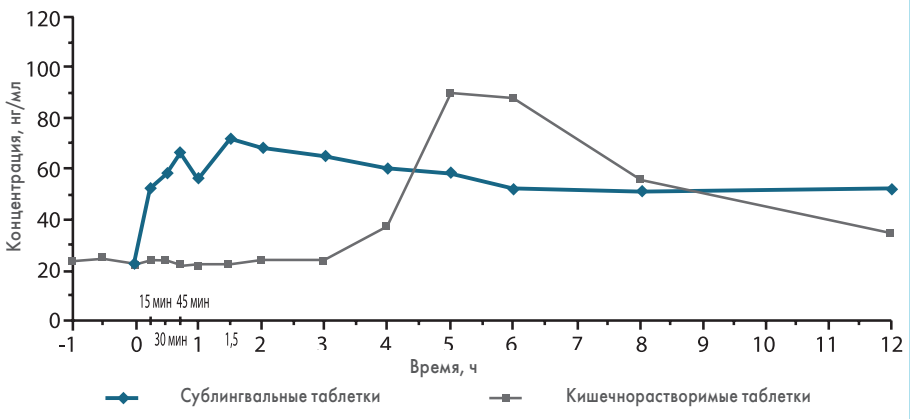


Рис. Сравнительная динамика концентрации адеметионина в крови: результаты двухстороннего перекрестного исследования (Delle Chiaie R., Marini I., 2010)

Практическое руководство EASL: диагностика и лечение пациентов с первичным билиарным холангитом

В этом году опубликованы четыре гепатологических руководства, подготовленных и представленных экспертами Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL). Два документа посвящены первичному билиарному холангиту (ПБХ). В данной статье представлены основные положения руководства, регламентирующего диагностику и лечение этой патологии.

Введение

ПБХ (ранее известный как первичный билиарный цирроз) – это серьезное, но не широко распространенное заболевание, поражающее преимущественно женщин. В руководстве отмечается, что ПБХ является аутоиммунным холестатическим заболеванием печени с несколькими типичными характеристиками, такими как холестаз, серологическая реактивность к антимитохондриальным антителам (АМА) или специфическим антинуклеарным антителам (ANA), гистологические признаки хронического негнойного, гранулематозного, лимфоцитарного воспаления мелких желчных протоков. Эта патология характеризуется хроническим и часто прогрессирующим течением, приводит к терминальному поражению печени. По мнению экспертов EASL, цель пожизненной терапии ПБХ заключается в профилактике прогрессирующего поражения печени, нивелировании ассоциированных с этим заболеванием симптомов, снижающих качество жизни пациентов.

Диагностика

Эффективная билиарная секреция имеет большое значение для адекватной печеночной детоксикации и пищеварительной функции кишечника. Представители EASL подчеркивают, что холестаз представляет собой нарушение формирования и/или оттока желчи, которое может быть бессимптомным либо манифестировать усталостью, зудом, дискомфортом в правом верхнем квадранте живота, желтухой. Ранними биохимическими маркерами холестаза являются повышение сывороточной концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП), сопровождающиеся появлением конъюгированной гипербилирубинемии на более поздних стадиях заболевания. В руководстве отмечается, что холестаз считается хроническим, если он длится 6 мес, также приводится его классификация: подразделение на внутри- и внепеченочный, гепато- и холангиоцеллюлярный. Под желтухой (иктеричностью) понимается желтушное окрашивание кожи, склер, слизистых оболочек, обусловленное гипербилирубинемией; оно может быть проявлением тяжелого холестаза, а также иметь более широкий генез, включая пред-, внутри- и постпеченочные причины (табл. 1, 2).

Таблица 1. **Дифференциальная диагностика внутри- и внепеченочного холестаза у взрослых**

Гепатоцеллюлярный холестаз
Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит
Доброкачественные инфильтративные заболевания (амилоидоз, саркоидоз)
Медикаментозно-индуцированный холестаз (холестатическая форма)
Генетические заболевания (доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз 1-3 типа, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1-3 типа, внутрипеченочный холестаз беременных, персистирующая гепатоцеллюлярная секреторная недостаточность, эритропоэтическая порфирия)
Инфильтрация при злокачественных заболеваниях
Нодулярная регенеративная гиперплазия
Паранеопластический синдром (болезнь Ходжкина, почечноклеточная карцинома)
Сепсис
Тотальное парентеральное питание
Сосудистые заболевания (синдром Бадда-Киари, синдром синусоидальной обструкции, застойная гепатопатия)
Вирусный гепатит, холестатическая форма
Холангиоцеллюлярный / билиарный холестаз
ПБХ
ПСХ
IgG4-ассоциированный холангит
Вторичный склерозирующий холангит, обусловленный холангиолитиазом, ишемией (шок, политравма, интенсивная терапия), телеангиэктазиями, васкулитом, инфекционными заболеваниями (ВИЧ, другие иммунодефициты)
Муковисцидоз
Медикаментозно-индуцированная холангиопатия (медикаментозно-индуцированное поражение печени)
Мальформация дуктальных пластинок: комплексы фон Мейенбурга (билиарные гамартомы), синдром Кароли, врожденный фиброз печени
Реакция «трансплантат против хозяина»
Идиопатическая дуктопения
Гистиоцитоз Х (лангергансоклеточный гистиоцитоз)

Примечание: ПСХ – первичный склерозирующий холангит.

Таблица 2. **Дифференциальная диагностика билиарных повреждений, выявленных при гистологическом анализе после биопсии печени**

Негнойный холангит
ПБХ
ПСХ
Аутоиммунный гепатит
Медикаментозно-индуцированное поражение печени
Саркоидоз
Дефицит ABCB4
Фиброзирующий облитерирующий холангит
ПСХ
Вторичный склерозирующий холангит
IgG4-ассоциированный холангит
Саркоидоз
Дефицит ABCB4
Другие холангиопатии
Злокачественная холангиопатия
Лимфома
Системный мастоцитоз
Нейтрофильный холангит
Эозинофильный холангит
Гистиоцитоз Х (лангергансоклеточный гистиоцитоз)

Примечание: АИГ – аутоиммунный гепатит.

Европейские эксперты подчеркивают, что хронические холестатические заболевания печени часто протекают бессимптомно на протяжении нескольких месяцев/лет и могут быть идентифицированы только при обнаружении высокого уровня ЩФ. Содержание ЩФ в сыворотке крови определяется несколькими источниками (печенью, кишечником, костями, плацентой). Поэтому увеличение данного показателя может быть обусловлено не только холестатическим заболеванием печени, но и быстрым ростом костей у детей, внепеченочной патологией (болезнью Педжета), дефицитом витамина D или беременностью. В клинической практике печеночный генез повышения сывороточной ЩФ, как правило, сопровождается возрастанием сывороточной концентрации ГГТП (или 5'-нуклеотидазы) и/или конъюгированного билирубина. Дифференциация изоформ ЩФ из различных органов возможна, но редко применяется. Исходя из вышеперечисленных данных специалисты EASL утверждают, что в педиатрии лучшим маркером холестаза является сывороточная концентрация ГГТП, а не ЩФ.

На рисунке 1 приведен структурированный алгоритм клинического, биохимического, инструментального обследования при хроническом холестазе, который может позволить установить диагноз у большинства пациентов с холестатическими заболеваниями печени.

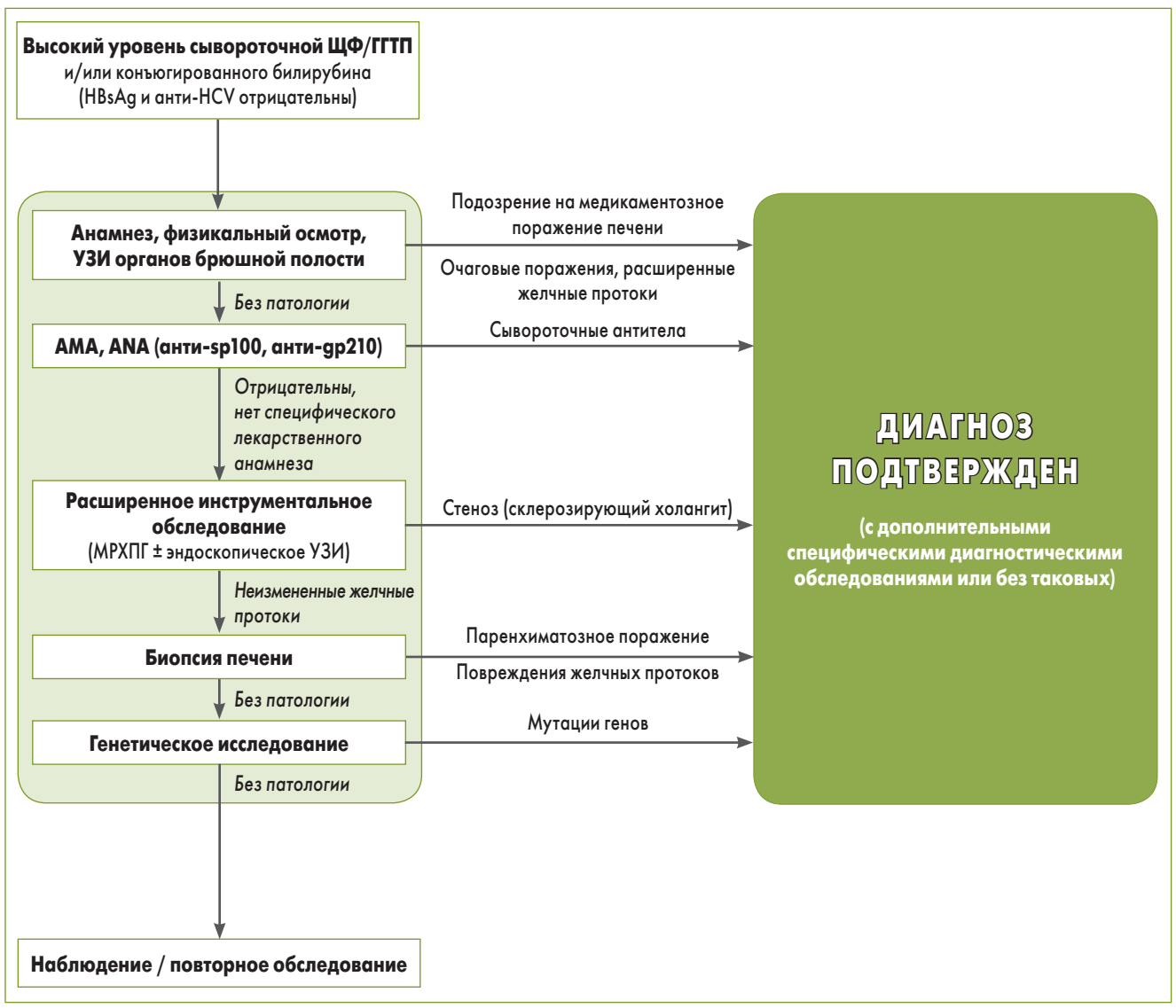


Рис. 1. Алгоритм клинического, биохимического, инструментального обследования при хроническом холестазе

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование, МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

Таблица 3. **Обзор информативности исследований при ПБХ**

Тест	Данные	Подозрение	Диагноз	Прогноз	Примечание
ЩФ	↑	✓	✓	✓	Значения ассоциированы с прогрессированием заболевания
АСТ/АЛТ	↑	✓		✓	Значительный рост может свидетельствовать о ПБХ с признаками АИГ
ГГТП	↑	✓			Свидетельствует о холестатическом заболевании печени
IgM	↑	✓			Высокий уровень ассоциирован с заболеванием
AMA (>1/40)	+		✓		Диагностический признак у >90% пациентов при корректном клиническом контексте
Специфические ANA	+		✓		Специфический иммунофлуоресцентный паттерн: перинуклеарные «ободки», нуклеарные точки, центромеры; обнаруживаются в 30% случаев
анти-gp210	+		✓	✓	Необходимо специфическое иммунологическое исследование
анти-sp100	+		✓		
Антицентромерные антитела	+			✓	Ассоциированы с портальным гипертензивным фенотипом
Билирубин	↑			✓	Повышается на поздних стадиях, часто указывает на цирроз, за исключением пациентов с дуктопеническим нецирротическим вариантом
Тромбоциты	↓			✓	Указывает на цирроз
Международное нормализованное отношение	↑			✓	
Альбумин	↓			✓	

Рекомендации

1. EASL рекомендует тщательно собирать анамнез заболевания и проводить объективное исследование при осмотре пациентов с результатами биохимических исследований, свидетельствующих о холестатическом заболевании печени (**III, 1**).
2. EASL рекомендует УЗИ в качестве неинвазивного метода обследования первой линии для дифференциации внутри- и внепеченочного холестаза (**III, 1**).
3. EASL рекомендует выполнить серологический скрининг для выявления AMA и ПБХ-специфических ANA антител методом иммунофлуоресценции у всех пациентов с необъяснимым холестазом (**III, 1**).
4. EASL рекомендует проводить МРХПГ пациентам с необъяснимым холестазом. Эндоскопическое УЗИ может быть альтернативой МРХПГ для обследования дистальных отделов билиарной системы (**III, 1**).
5. EASL рекомендует рассмотреть целесообразность проведения биопсии после серологического скрининга и расширенной лучевой диагностики у пациентов с продолжающимся необъяснимым внутрипеченочным холестазом (**III, 1**).
6. EASL рекомендует рассмотреть целесообразность проведения генетического обследования для обнаружения наследственных холестатических синдромов у пациентов с соответствующей клинической картиной (**III, 1**).

Первоначальный диагноз ПБХ

Клинические и биохимические отклонения

В руководстве подчеркивается, что ПБХ следует заподозрить у пациентов с персистирующей холестатической патологией по результатам печеночных проб или при наличии некоторых симптомов, в том числе зуда либо усталости (табл. 3).

В руководстве отмечается, что больным ПБХ также свойственно увеличение активности сывороточных трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), отражающих степень воспаления печеночной паренхимы и некроза, особенно при повышении содержания IgG). Соотношение АСТ/АЛТ >1 может служить маркером прогрессирующего фиброза печени; увеличение концентрации ГГТП может отмечаться еще до повышения уровня ЩФ. Гипербилирубинемия развивается при прогрессировании ПБХ, значительное увеличение этого показателя характерно для поздних стадий заболевания. По мнению экспертов EASL, уменьшение количества тромбоцитов, снижение концентрации альбумина и повышение международного нормализованного отношения свидетельствуют о развитии клинически значимого цирроза. Холестаз влияет на содержание липидов, поэтому у больных ПБХ могут выявлять высокий уровень холестерина, а также ксантомы и ксантелазмы. Однако нет точных данных о взаимосвязи этих изменений у больных ПБХ с увеличением кардиологического риска. К индивидуальным факторам риска ПБХ, определенным в ходе эпидемиологических исследований, эксперты отнесли инфекционные заболевания слизистых оболочек (особенно рецидивирующие урологические инфекции) и курение.

Продолжение следует.

Перевела с англ. ***Татьяна Можина***

Урсодезоксихолевая кислота
Урсофальк®
Оригинальный препарат УДХК
с доказанной эффективностью и безопасностью

Дозировка и длительность терапии Урсофальком

При заболеваниях билиарного тракта:[1-8]

Дискинезия желчного пузыря
• 5–7 мг/кг массы тела в сутки
• курсами по 1–3 месяца

Хронический бескаменный холецистит
• 5–7 мг/кг массы тела в сутки
• курсами по 1–3 месяца

Билиарный сладж
• 8–10 мг/кг массы тела в сутки
• курсами по 3–6 месяца

Холестероз желчного пузыря
• 10–15 мг/кг массы тела в сутки
• 6–12 месяцев и более

ЖКБ
• 10–15 мг/кг массы тела в сутки
• 6–18 месяцев

Постхолецистэктомический синдром
• 5–7 мг/кг массы тела в сутки
• курсами по 1–3 месяца

Билиарный рефлюкс
• по 1 капсуле 250 мг на ночь
• от 10–14 дней до 2 месяцев

Профилактика колоректального рака
• 8–15 мг/кг в день
• непрерывно длительно

При заболеваниях печени:[1-8]

Первичный билиарный цирроз
• 13–15 мг/кг массы тела в сутки
• постоянно

Первичный склерозирующий холангит
• 15–25 мг/кг массы тела в сутки
• постоянно

Алкогольная болезнь печени
• 13–15 мг/кг массы тела в сутки
• 6 месяцев

Вирусный гепатит
• 10 мг/кг массы тела в сутки
• 6–12 месяцев и более

Неалкогольный стеатогепатит
• 13–15 мг/кг массы тела в сутки
• 12 месяцев и более

Поражение печени при муковисцидозе
• 20–40 мг/кг массы тела в сутки
• постоянно

Внутрипеченочный холестаз беременных
• 15–20 мг/кг массы тела в сутки на 1–3 приема
• три недели

Профилактика гепатоцеллюлярной карциномы
• 250–750 мг в день
• непрерывно длительно

ГЦК

Улучшает симптоматику[1-3]
Замедляет прогрессирование[1]
Защищает от осложнений[2]
Увеличивает продолжительность жизни[3]

Информация для специалистов медицины и фармации для использования в профессиональной деятельности.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Хранить в недоступном для детей месте.

1) Shi J et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7):1529-38;
2) Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc. 1997; 72:1137-40;
3) Parés A et al. Gastroenterology. 2006;130(3): 715-20;
4) Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, et al. Ursodeoxicholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(1):164–9;
5) Itoh S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007;32(4):398–400;
6) Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008;38(2):123–31;
7) Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2006;26(3):350–2;
8) Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(9):783–8.

РС № UA/3746/01/01; UA/3746/02/01; UA/3746/03/01

Представительство «АльпенФарма АГ»
04075 Киев, Пуща-Водица, ул. Лесная, 30-А,
тел.: (044) 401-81-03, 401-81-04, 401-84-31,
факс.: (044) 401-81-01
Alpen Pharma Group

3-й Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита

В феврале 2017 г. Европейская организация по изучению болезни Крона и колита (European Crohn's Colitis Organisation – ECCO) опубликовала 3-й пересмотр Европейского консенсуса по диагностике и лечению язвенного колита (ЯК), основанного на данных доказательной медицины. Данный документ состоит из двух частей: в первой рассматриваются нюансы клиники, диагностики, внекишечных проявлений, ведение беременных пациенток с ЯК, хирургическое лечение; вторая часть посвящена современному медикаментозному лечению.

В настоящей публикации приводится адаптированное изложение основных положений данного консенсуса.

ЧАСТЬ I

Секция 1. Дефиниции

1.2. Дефиниция

ЯК – это хроническое воспалительное заболевание, вызывающее непрерывный воспалительный процесс в слизистой оболочке толстого кишечника, как правило, без формирования гранулем по данным биопсии. ЯК поражает прямую кишку и различные участки толстого кишечника, характеризуется рецидивирующе-ремиттирующим течением.

Секция 2. Классификация

2.1. Классификация в зависимости от протяженности заболевания

Положение ECCO 2A. Протяженность заболевания влияет на методы лечения, назначение пероральной и/или топической терапии *(уровень доказательности, УД 1)*, определяет начало и частоту динамического наблюдения (УД 2). Она определяется максимальной макроскопической протяженностью поражения по данным колоноскопии, классифицируется как проктит, левосторонний колит и распространенный колит (табл. 1).

2.2. Классификация в зависимости от активности заболевания

Положение ECCO 2B. Активность заболевания влияет на методы лечения и способ введения лекарственных средств *(УД 1)*. Клинические индексы активности заболевания не были должным образом валидизированы, хотя клинические данные, результаты лабораторных, визуализирующих и эндоскопических исследований, включая патогистологическое, влияют на лечение пациентов *(УД 2)*. Ремиссия определяется как частота стула ≤3 р/сут, отсутствие крови в фекальных массах, неизменная слизистая оболочка при эндоскопическом исследовании *(УД 5)*. Отсутствие гистологических признаков острого воспалительного инфильтрата прогнозирует бессимптомное течение заболевания *(УД 3)*.

Различные классификации активности ЯК описаны в таблицах 2, 3.

2.3. Классификация в зависимости от возраста манифестации заболевания или наличия сопутствующего первичного склерозирующего холангита

Положение ECCO 2C. Классификация ЯК в зависимости от возраста его возникновения имеет очень большое значение *(УД 2)*, так как раннее начало заболевания характеризуется менее благоприятным течением. Классификация с учетом наличия сопутствующего первичного склерозирующего холангита (ПСХ) тоже важна, поскольку наличие этой патологии подчеркивает важность колоноскопического наблюдения и увеличивает частоту его проведения *(УД 2)*.

2.4. Применение молекулярных маркеров

Положение ECCO 2D. Рутинное клиническое применение генетических или серологических молекулярных маркеров для классификации ЯК не рекомендуется *(УД 2)*.

Секция 3. Диагностика и визуализация

3.1. Клинические проявления и факторы риска

3.1.1 Клинические проявления ЯК

Положение ECCO 3A. Клинические проявления ЯК зависят от протяженности и тяжести заболевания и включают кровавую диарею, ректальное кровотечение, тенезмы, ургентные позывы на дефекацию, недержание кала. Характерны ночные дефекации и усталость. Увеличение частоты дефекаций, абдоминальная боль, анорексия, лихорадка свидетельствуют о тяжелом течении заболевания *(УД 5)*.

3.1.2. Факторы риска

Положение ECCO 3B. Отягощенный семейный анамнез в отношении ЯК или болезни Крона увеличивает риск развития ЯК *(УД 2)*. Перенесенная аппендэктомия по поводу подтвержденного аппендицита до достижения совершеннолетия, курение уменьшают риск и тяжесть ЯК *(УД 3)*. Отказ от курения может предрасполагать к развитию ЯК *(УД 3)*.

3.2. Анамнез, обследование, диагноз

3.2.1. Анамнез

Положение ECCO C. Полный медицинский осмотр должен включать детальный опрос о появлении симптоматики, ректальных кровотечений, консистенции и частоте стула, ургентных позывах на дефекацию, тенезмах, абдоминальной боли, недержании, ночной диарее, внекишечных проявлениях. Следует учесть недавние путешествия, возможный контакт с возбудителями инфекционных заболеваний, прием медикаментов (включая антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты), курение, сексуальное поведение, отягощенный семейный анамнез в отношении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) или колоректального рака (КРР), перенесенную ранее аппендэктомию *(УД 5)*.

3.2.2. Обследование

Положение ECCO 3D. Объективный осмотр должен включать измерение пульса, артериального давления, температуры, роста и массы тела, пальпацию живота для определения вздутия и болезненности. При необходимости могут быть выполнены перианальный осмотр и пальцевое ректальное исследование. Объективный осмотр может быть малоинформативным у пациентов с низкой/умеренной активностью заболевания *(УД 5)*.

3.2.3. Диагноз

Положение ECCO 3E. Золотого стандарта диагностики ЯК в настоящее время не существует. Диагностика ЯК основывается на клинических данных, результатах лабораторных, визуализирующих, эндоскопических исследований, включая патогистологический анализ. Следует исключить инфекционный генез заболевания. Может понадобиться повторная эндоскопия с патогистологической оценкой через небольшой временной промежуток, если будут оставаться диагностические сомнения *(УД 5)*.

3.3. Исследования и процедуры для подтверждения диагноза

3.3.1. Первоначальные обследования

Положение ECCO 3F. Первоначальные обследования должны включать: полный клинический анализ крови, электролитный профиль, печеночные и почечные пробы, определение железа, витамина D, СРБ, фекального кальпротектина *(УД 5)*. Следует оценить иммунный статус *(УД 5)*. Необходимо исключить инфекционную диарею, вызванную *C. difficile (УД 2)*. Следует выполнить эндоскопическое и гистологическое исследования.

3.3.2. Микробиологические исследования

Положение ECCO 3G. Микробиологическое исследование рекомендуется пациентам с рецидивом колита. Оно включает тестирование на *C. difficile* и цитомегаловирусную инфекцию *(УД 3)*.

3.4. Оценка протяженности, тяжести и активности

3.4.2. Индексы активности

Положение ECCO 3H. Доступны индексы для определения клинической и/или эндоскопической активности ЯК. Желательно введение простой клинической и/или эндоскопической системы оценки с целью повышения качества ухода за больными ЯК и для улучшения стандартизированной IT-системы для ВЗК *(УД 5)*. Незамедлительная госпитализация показана всем пациентам, соответствующим критериям тяжелого колита, для предупреждения принятия отсроченных решений, которые могли бы привести к увеличению периоперационной заболеваемости и смертности *(УД 4)*.

3.4.4. Повторная оценка протяженности и тяжести

Положение ECCO 3I. Эндоскопическая ремиссия – это хороший прогностический признак *(УД 2)*. Повторная эндоскопическая оценка необходима при рецидиве заболевания, стероидзависимом или стероидрефрактерном течении ЯК, оценке целесообразности проведения колэктомии *(УД 5)*.

3.5. Эндоскопическое, ультразвуковое исследование, колонография

3.5.1. Эндоскопические признаки

Положение ECCO 3J. Наиболее распространенными эндоскопическими признаками ЯК являются непрерывное, сливающееся поражение толстого кишечника с четкой демаркационной линией, ограничивающей воспаление или вовлечение в патологический процесс прямой кишки *(УД 2)*. Эндоскопическая тяжесть ЯК определяется рыхлостью слизистой оболочки, спонтанными кровотечениями и изъязвлениями *(УД 2)*.

3.6. Стеноз толстого кишечника при ЯК

Положение ECCO 3K. Если стеноз кишечника развивается на фоне ЯК, следует провести множественную эндоскопическую биопсию для исключения карциномы с последующей оценкой данных мультидисциплинарной командой. Необходимо выполнить КТ-колонографию, если биоптаты не были получены или имеющаяся стриктура непроходима *(УД 5)*.

Секция 4. Патогистология

Положение ECCO 4A. Для надежной диагностики ЯК следует получить как минимум по два биоптата из пяти (не менее) участков толстого кишечника (включая прямую кишку) и подвздошной кишки *(УД 2)*.

Положение ECCO 4B. Биоптаты нужно сопровождать клинической информацией, включая эндоскопические данные, длительность заболевания, терапию, проводимую в настоящее время. Образцы следует незамедлительно фиксировать посредством погружения в буферный формалин или эквивалентный раствор перед транспортировкой *(УД 5)*.

4.3. Микроскопические данные – апробация диагноза

4.3.1. Начальная стадия заболевания

Положение ECCO 4C. Базальный плазмоцитоз является наиболее ранним диагностическим признаком, имеющим высокое прогностическое значение в диагностике ЯК *(УД 3)*. Сохранность архитектоники крипт и отсутствие трансмурального воспалительного клеточного инфильтрата не исключают ранние стадии ЯК. Повторные биопсии спустя небольшой временной промежуток могут помочь в дифференциальной диагностике и установлении окончательного диагноза, предоставив дополнительные данные *(УД 5)*.

4.3.2. Подтвержденное заболевание

Положение ECCO 4D. Микроскопический диагноз ЯК основывается на обширном нарушении архитектоники крипт, атрофии слизистой оболочки, диффузном трансмуральном воспалительном инфильтрате с базальным плазмоцитозом, активным

Таблица 1. **Локализация ЯК (адаптировано по Silverberg et al.)**

Термин	Локализация	Описание
E1	Проктит	В патологический процесс вовлечен ограниченный участок прямой кишки
E2	Левосторонний	В патологический процесс вовлечен дистальный отдел толстого кишечника до селезеночного угла
E3	Распространенный	В патологический процесс вовлечены проксимальные отделы толстого кишечника от селезеночного угла; включает панколит

Таблица 2. **Активность ЯК (адаптировано по Truelove и Witts et al.)**

Параметр	Низкая	Умеренная (между низкой и высокой)	Высокая
Дефекация, р/сут	<4	≥4, если	≥6 и
Пульс, уд./мин	<90	≤90	>90 или
Температура, °C	<37,5	≤37,8	>37,8 или
Гемоглобин, г/дл	>11,5	≥10,5	<10,5 или
СОЭ, мм/ч	<20	≤30	>30 или
СРБ, мг/л	Норма	≤30	>30

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРП – С-реактивный белок.

Таблица 3. **Монреальская классификация активности ЯК (адаптировано по Silverberg et al., Satsangi et al.)**

Параметр	S0 Ремиссия	S1 Низкая	S2 Умеренная	S3 Высокая
Дефекация, р/сут	Бессимптомно	≤4	>4	≥6 и
Кровь		Может быть	Есть	Есть
Пульс		Норма	Минимальные изменения или отсутствие системной токсичности	>90 уд./мин или
Температура				>37,5 °C или
Гемоглобин				<10,5 г/дл или
СОЭ				>30 мм/ч

воспалением, вызывающим криптит и абсцессы крипт *(УД 2)*.

Положение ECCO 4E. Уменьшение интенсивности воспаления от дистальных к проксимальным отделам кишечника подтверждает диагноз ЯК *(УД 5)*. Лечение может изменить классическое распределение воспалительного паттерна. Знание этих нюансов, связанных с лечением, необходимо для оценки биоптатов пациентов, получающих терапию, чтобы предотвратить установление ошибочного диагноза *(УД 3)*.

Положение ECCO 4F. При бессимптомном течении заболевания слизистая оболочка кишечника может иметь характерные особенности, свидетельствующие о нарушении архитектоники и восстановлении, в том числе исчезновение базального плазмоцитоза и увеличение трансмукозальной клеточности. Активное воспаление, как правило, не наблюдается *(УД 3)*.

4.4. Микроскопические данные – активность заболевания

Положение ECCO 4G. Гистологическое выздоровление отличается от эндоскопического восстановления слизистой оболочки. Гистологически воспаление может сохраняться при эндоскопически бессимптомном течении заболевания, что ассоциировано с неблагоприятными исходами *(УД 2)*.

Секция 5. Внекишечные манифестации

5.1. Анемия

Простая схема оценки потребности в железе приведена в таблице 4.

Таблица 4. **Простая схема оценки потребности в железе (по Dignass et al.)**

Гемоглобин, г/дл	Масса тела <70 кг	Масса тела >70 кг
10-12 (женщины)	1000 мг	1500 мг
10-13 (мужчины)		
7-10	1500 мг	2000 мг

5.1.1. Диагностика анемии

Положение ECCO 5A (положение 1D по Dignass et al.). Диагностические критерии дефицита железа зависят от активности воспалительного процесса. У пациентов, не имеющих клинических, эндоскопических или биохимических признаков активности заболевания, содержание ферритина в сыворотке крови <30 мкг/л является соответствующим критерием *(УД 2)*. При наличии воспаления сывороточный уровень ферритина вплоть до 100 мкг/л может соответствовать дефициту железа *(УД 4)*.

Положение ECCO 5B (положение 1E по Dignass et al.). При наличии биохимических или клинических признаков воспаления диагностические критерии анемии хронического заболевания следующие: сывороточный ферритин >100 мкг/л, насыщение трансферрина <20%. Если уровень сывороточного ферритина находится в диапазоне 30-100 мкг/л, вероятно сочетание истинного дефицита железа с анемией хронического заболевания *(УД 2)*.

5.1.2. Лечение ЯК-ассоциированной анемии

Положение ECCO 5C (положение 2A по Dignass et al.). Прием железа рекомендуется всем больным ЯК при обнаружении железодефицитной анемии *(УД 1)*.

5.2. Артропатия

Положение ECCO 5D (положение 2D по Harbord et al.). Диагноз периферической артропатии и/или энтезита, ассоциированного с ЯК, основывается на обнаружении признаков воспаления и исключении других специфических форм артрита *(УД 3)*.

5.2.1. Периферическая артропатия

Положение ECCO 5E (положение 2B по Harbord et al.). Диагноз аксиального спондилоартрита основывается на клинических проявлениях боли воспалительного характера в поясничной области в сочетании с магнитно-резонансными или рентгенологическими признаками сакроилеита *(УД 2)*.

5.4. Кожные проявления

5.4.1. Узловатая эритема

Положение ECCO 5F (положение 6A по Harbord et al.). Диагноз узловатой эритемы основывается на клинической картине. В атипичных случаях может понадобиться биопсия кожи *(УД 3)*. Лечение, как правило, соответствует терапии ЯК. В тяжелых случаях необходимы системные стероиды *(УД 4)*. Рецидивирующие и резистентные формы могут быть излечены посредством назначения иммуномодуляторов или препаратов, воздействующих на фактор некроза опухоли (анти-ФНО) *(УД 4)*.

5.4.2. Гангренозная пиодермия

Положение ECCO 5G (положение 6B по Harbord et al.). При гангренозной пиодермии могут назначаться системные стероиды *(УД 4)*, инфликсимаб *(УД 1)* или адалимумаб *(УД 3)*, топические или пероральные ингибиторы кальциневрина *(УД 4)*.

Секция 6. Оппортунистические инфекции

6.1. Дефиниции и факторы риска

Положение ECCO 6A (положение 2B по Rahier et al.). Больным ЯК свойственен высокий риск развития оппортунистических инфекций, в том числе пациентам, получающим иммуномодуляторы *(УД 1)*, особенно в сочетании с другими препаратами *(УД 3)*, а также пациентам с мальнутрицией *(УД 5)*. Следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний, отягощенный анамнез в отношении тяжелых инфекционных заболеваний. Возраст является независимым фактором риска развития оппортунистических инфекций *(УД 3)*.

6.2. Вирусные агенты

6.2.1. Вирус гепатита С (HCV), В (HBV) и ВИЧ

Положение ECCO 6B (положение 3B по Rahier et al.). Всех больных ЯК следует обследовать на HBV (HBsAg, анти-HBAbs, анти-HBcAb) при установлении диагноза. У HBsAg-положительных пациентов также следует определить уровень виремии (HBV-ДНК) *(УД 2)*.

Положение ECCO 6C (положение 3C по Rahier et al.). HBV-вакцинация рекомендуется при HBV анти-HBcAb-серонегативным больным с ЯК *(УД 5)*. Эффективность вакцинации против гепатита В снижается при ВЗК, что обусловлено, вероятно, самим заболеванием и приемом анти-ФНО препаратов. Анти-HBs-ответ следует определять после проведения вакцинации. Для обеспечения необходимой защиты могут потребоваться высокие дозы иммунизирующего антигена *(УД 4)*. Следует контролировать уровень HBs-антител у пациентов из группы риска *(УД 5)*.

Положение ECCO 6D (положение 3D по Rahier et al.). Перед, во время и на протяжении последних 12 месяцев после завершения терапии иммуномодуляторами HBsAg-положительным пациентам следует назначать сильные противовирусные препараты (нуклеозиды / аналоги нуклеозидов с высоким уровнем к резистентности) вне зависимости от уровня виремии с целью предупреждения обострения гепатита В *(УД 2)*.

Положение ECCO 6E (адаптировано по положению 3E по Rahier et al.). Реактивация скрытой HBV-инфекции редко происходит при проведении иммуносупрессивной терапии, использующейся для лечения ЯК *(УД 2)*. Виремию (HBV-ДНК) следует оценивать каждые 2-3 мес, но проведение противовирусной терапии не рекомендуется до тех пор, пока уровень HBV-ДНК не определяется *(УД 5)*.

6.3. Паразиты и грибы

6.3.1. Mycobacterium tuberculosis

Положение ECCO 6F (положение 6A по Rahier et al.). Вероятность реактивации латентного туберкулеза у пациентов, получающих анти-ФНО, возрастает; заболевание протекает более тяжело, чем в обычной популяции *(УД 2)*. Латентный туберкулез следует диагностировать, основываясь на данных анамнеза, результатах рентгенологического исследования органов грудной клетки, кожных туберкулиновых проб, анализа высвобождения гамма-интерферона в соответствии с локальной распространенностью и национальными рекомендациями. Скрининг туберкулеза всегда должен осуществляться при диагностике ЯК и проводиться перед назначением анти-ФНО терапии *(УД 5)*. Анализ высвобождения гамма-интерферона, вероятно, дополняет кожные туберкулиновые пробы и является более предпочтительным у БЦЖ-иммунизированных лиц *(УД 1)*.

6.3.2. Бактериальные агенты

Положение ECCO 6G (адаптировано по положению 7H по Rahier et al.). ЯК является независимым фактором риска инфекции *C. difficile (УД 3)*.

Положение ECCO 6H (положение 7K по Rahier et al.). Метронидазол и пероральный ванкомицин одинаково эффективны в лечении *C. difficile*-ассоциированного заболевания легкой/средней степени тяжести *(УД 1)*. Остается установить, справедливо ли это утверждение для пациентов с ЯК. Другие антибактериальные препараты следует отменить, если это возможно. При тяжелом течении заболевания доказано превосходство ванкомицина у пациентов без ЯК *(УД 1)*, поэтому его назначение является более предпочтительным. При *C. difficile*-ассоциированной патологии решение о применении иммуномодуляторов должно основываться на тщательном анализе соотношения риск/польза и клинического состояния *(УД 4)*.

Секция 7. Репродуктивная функция

Положение ECCO 7A (адаптировано по положению 2A по van der Woude et al.). Нет доказательств того, что ЯК влияет на репродуктивную функцию *(УД 3)*. Высокий уровень добровольной бездетности у женщин, страдающих ЯК, указывает на необходимость лучшего обучения *(УД 4)*.

Положение ECCO 7B (положение 3A по van der Woude et al.). Если зачатие происходит во время ремиссии заболевания, то риск рецидива ЯК такой же, как у небеременных женщин *(УД 3)*. Зачатие, происходящее при активном течении заболевания, увеличивает риск персистенции ЯК во время беременности *(УД 3)*. Беременность может влиять на течение ЯК *(УД 3)*.

7.1. Беременность и роды

7.1.2. Исходы для детей

Положение ECCO 7C (адаптировано по положениям 4B, 4C и 4D по van der Woude et al.). Активность заболевания на момент зачатия или во время беременности ассоциирована с преждевременными родами и низкой массой тела при рождении *(УД 3)*. Риск врожденных патологий у потомства женщин, страдающих ЯК, вероятно, не возрастает *(УД 2)*. Эмбриональное воздействие большинства препаратов, использующихся для лечения ЯК, оценивается как «низкий риск для ребенка», за исключением метотрексата и талидомида *(УД 2)*.

7.2. Беременность и лечение ЯК

Положение ECCO 7D (адаптировано по положению 2A по van der Woude et al.). Следует проводить адекватную терапию ЯК у пациентов, желающих зачать ребенка, с целью уменьшению риска обострения заболевания во время беременности *(УД 5)*. Обострение ЯК во время беременности ведет к высокому риску неблагоприятного исхода как для плода, так и для матери; следует безотлагательно назначить соответствующее лечение для предотвращения развития этих осложнений *(УД 3)*.

Секция 8. Наблюдение за КРР при ЯК

8.1. Риск КРР при ЯК

Положение ECCO 8A. Вероятность КРР при ЯК возрастает по сравнению с общей популяцией. Риск ассоциирован с длительностью заболевания *(УД 2)*, протяженностью *(УД 2)* и более высокой/стойкой активностью воспалительного процесса *(УД 2)*.

Положение ECCO 8B. Сопутствующий ПСХ *(УД 2)* и отягощенный семейный анамнез в отношении КРР *(УД 3)* свидетельствуют о дополнительном риске КРР.

8.2. Наблюдение

8.2.1. Скрининг и наблюдение

Положение ECCO 8C. Колоноскопическое наблюдение может повысить качество ранней диагностики КРР с соответствующим улучшением прогноза *(УД 3)*.

8.2.3. Первоначальный колоноскопический скрининг и график наблюдения

Положение ECCO 8D (адаптировано по положению 13D по Annese et al.). Колоноскопический скрининг следует предлагать каждые 8 лет после появления симптомов заболевания всем пациентам, чтобы повторно оценить протяженность заболевания и исключить дисплазию *(УД 5)*.

Положение ECCO 8E. Если активность заболевания ограничена прямой кишкой, нет предыдущих или существующих эндоскопических и/или микроскопических признаков воспаления, локализующихся проксимальнее прямой кишки, включение в регулярную программу колоноскопического наблюдения не является обязательным *(УД 2)*.

Положение ECCO 8F. У пациентов с сопутствующим ПСХ ежегодное колоноскопическое наблюдение следует проводить после диагностики ПСХ, независимо от активности, протяженности и длительности заболевания *(УД 3)*.

Положение ECCO 8G (адаптировано по положению 13E по Annese et al.). Постоянное динамическое наблюдение следует осуществлять за всеми пациентами, за исключением больных проктитом *(УД 3)*. Пациентам с высоким риском (стриктура или дисплазия, обнаруженная на протяжении последних 5 лет, ПСХ, распространенный колит с выраженным активным воспалением) следует иметь последующий график их колоноскопического наблюдения в течение 1 года *(УД 4)*. Пациентам с промежуточными факторами риска следует расписать схемы наблюдения на последующие 2-3 года. Промежуточные факторы риска включают: распространенный колит с низкой, умеренной активностью воспалительного процесса, постворспалительные полипы, отягощенный анамнез в отношении КРР у родственников первой степени родства, диагностированный в возрасте 50 лет и старше *(УД 5)*. Пациентам без промежуточных и высоких факторов риска следует иметь 5-летний график последующего колоноскопического наблюдения *(УД 5)*.

8.3. Колоноскопия

Положение ECCO 8H. Колоноскопическое наблюдение лучше проводить, когда ЯК находится в состоянии ремиссии, т. к. в противном случае трудно дифференцировать явления дисплазии и воспаления в биоптатах слизистой оболочки *(УД 5)*.

Положение ECCO 8I. При проведении колоноскопического наблюдения следует учитывать локальную специфику. Хромоэндоскопия с целевой биопсией доказала высокую эффективность в обнаружении дисплазии *(УД 2)*. Альтернативный вариант: следует выполнить случайную биопсию (квадрантная биопсия каждые 10 см) и целевую биопсию видимого повреждения, если при эндоскопическом исследовании применяется белый свет *(УД 3)*. Следует пользоваться высокоразрешающей эндоскопией, если она доступна.

8.4. Химиопрофилактика

8.4.2. Отбор пациентов для химиопрофилактики препаратами 5-аминосалициловой кислоты

Продолжение на стр. 54.

3-й Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита

Продолжение. Начало на стр. 52.

Положение ECCO 8I. Химиопрофилактика препаратами месалазина может уменьшить распространенность КРР при ЯК *(УД 2)*. Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать или отрицать химиопрофилактику тиопуринами.

8.5. Лечение дисплазии

Положение ECCO 8K. Наличие низко- или высокодифференцированной дисплазии следует подтвердить с участием независимого патолога, специализирующегося в гастроэнтерологии *(УД 5)*.

8.5.3. Лечение эндоскопически визуализирующейся дисплазии

Положение ECCO 8L. Полиповидная дисплазия может быть адекватно излечена посредством полипэктомии, если патологическое образование может быть полностью удалено, а в других отделах толстого кишечника отсутствует полиповидная или невизуализирующаяся дисплазия *(УД 2)*.

Положение ECCO 8M. В некоторых случаях неполиповидные диспластические поражения могут быть удалены эндоскопически. Если полное удаление возможно, отсутствуют признаки неполиповидной/видимой дисплазии в других отделах толстого кишечника, целесообразно продолжить колоноскопическое наблюдение *(УД 5)*. Каждому второму пациенту с неполиповидной дисплазией следует выполнять колэктомию независимо от степени дисплазии, определенной при исследовании биоптатов *(УД 2)*.

Положение ECCO 8N. Полипы с дисплазией, локализующиеся в проксимальных сегментах с признаками макроскопического или гистологического поражения, следует рассматривать в качестве спорадических аденом и вести соответствующим образом *(УД 2)*.

ЧАСТЬ II

Секция 11. Медикаментозное лечение активного ЯК

11.2. Лечение в зависимости от локализации и тяжести заболевания

11.2.1. Проктит

Положение ECCO 11A. Месалазин (суппозитории по 1 г, 1 р/сут) является предпочтительной инициальной терапией при проктите низкой/умеренной активности *(УД 1)*. Пена или клизмы месалазина считаются альтернативным вариантом *(УД 1)*, поскольку суппозитории более эффективно доставляют препарат в прямую кишку и лучше переносятся *(УД 3)*. Эффективность топического месалазина превосходит таковую топических стероидов *(УД 1)*. Комбинация топического месалазина с пероральным месалазином или топическими стероидами еще более эффективна *(УД 2)*.

Положение ECCO 11B. При рефрактерном проктите может понадобиться назначение системных стероидов, иммуносупрессантов и/или биологических препаратов *(УД 4)*.

11.2.2. Левосторонний колит

Положение ECCO 11C. Активный левосторонний ЯК с низкой, умеренной активностью следует первоначально лечить при помощи аминосалицилатов (пена) ≥1 г/сут *(УД 1)* в сочетании с пероральным месалазином ≥2,4 г/сут *(УД 1)*, что более эффективно, чем пероральная или топическая монотерапия аминосалицилатами или топическими стероидами *(УД 1)*. Топический месалазин более эффективен, чем топические стероиды *(УД 1)*. Однократный режим приема месалазина так же эффективен, как двукратный *(УД 1)*.

Положение ECCO 11D. Системные стероиды показаны пациентам с умеренной, высокой активностью заболевания, а также больным с низкой активностью ЯК, не ответившим на терапию месалазином *(УД 1)*. Пероральный беклометазона дипропионат 5 мг/сут обладает сопоставимым профилем эффективности и безопасности с пероральным преднизолоном у пациентов с низкой, умеренной активностью ЯК *(УД 2)*. Мультиматричный будесонид 9 мг/сут может быть рекомендован больным с низкой, умеренной активностью заболевания, не переносящим аминосалицилаты или рефрактерным к ним *(УД 2)*. Высокая активность левостороннего колита является показанием для госпитализации *(УД 1)*.

11.2.3. Распространенный ЯК

Положение ECCO 11E. Распространенный ЯК низкой, умеренной активности следует первоначально лечить аминосалицилатами (клизмы) 1 г/сут *(УД 1)* в сочетании с пероральным месалазином ≥2,4 г/сут *(УД 1)*. Однократный режим приема месалазина так же эффективен, как и двукратный *(УД 1)*. Системные кортикостероиды показаны пациентам с умеренной, высокой активностью заболевания, а также больным с низкой активностью ЯК, не ответившим на терапию месалазином *(УД 1)*. Высокая активность распространенного колита является показанием для госпитализации с целью интенсификации терапии *(УД 1)*.

11.2.3.2. Традиционная терапия

Положение ECCO 11G. Первоначальная терапия, рекомендуемая для ЯК высокой активности, заключается в назначении стероидов внутривенно *(УД 1)*. Монотерапия внутривенным циклоспорином *(УД 2)* является альтернативным вариантом, особенно при развитии тяжелых нежелательных реакций, обусловленных приемом стероидов. Все пациенты должны получать адекватный объем жидкости (внутривенно) и низкомолекулярные гепарины в качестве профилактики тромбозов; электролитные нарушения и анемию следует скорректировать, если это необходимо *(УД 5)*. Ведение пациентов лучше осуществлять совместно с гастроэнтерологом и колоректальным хирургом *(УД 5)*.

11.2.5. Внутривенная терапия стероидрефрактерного ЯК любой протяженности

Положение ECCO 11H. Ответ на внутривенное введение стероидов лучше оценивать на третий день терапии *(УД 3)*. У пациентов, не ответивших на их назначение, следует рассмотреть целесообразность назначения циклоспорина *(УД 1)*, инфликсимаба *(УД 1)*, такролимуса *(УД 2)* или проведения хирургического вмешательства. Колэктомия рекомендуется при условии отсутствия улучшения состояния на протяжении 4-7-дневной терапии спасения *(УД 4)*.

11.3. Терапия в зависимости от течения заболевания

11.3.1. Стероидзависимый активный ЯК

Положение ECCO 11I. Пациентам со стероидзависимым течением заболевания следует назначить тиопурин *(УД 2)*, анти-ФНО *(УД 1)* (предпочтительно в сочетании с тиопуринами, по крайней мере, инфликсимаб *(УД 2)*, ведолизумаб *(УД 2)* или метотрексат *(УД 2)*. В случае неэффективности лечения следует рассмотреть целесообразность проведения медикаментозной терапии второй линии альтернативными препаратами – анти-ФНО *(УД 4)*, ведолизумабом *(УД 2)* – или колэктомии *(УД 5)*.

11.3.2. Пероральная терапия стероидрефрактерного активного ЯК

Положение ECCO 11J. Активный ЯК с умеренной активностью, рефрактерный к назначению пероральных стероидов, следует лечить внутривенным введением стероидов *(УД 4)* или анти-ФНО *(УД 1)*, желательно в сочетании с тиопурином, по крайней мере, инфликсимаб *(УД 2)*, ведолизумабом *(УД 2)*, такролимусом *(УД 2)*. Медикаментозная терапия второй линии различными анти-ФНО *(УД 4)* или ведолизумабом *(УД 2)* может стать альтернативным вариантом; следует рассмотреть целесообразность колэктомии.

11.3.3. ЯК, рефрактерный к назначению иммуномодуляторов

Положение ECCO 11K. Больным активным ЯК с умеренной активностью, рефрактерным к тиопуринам, следует назначить анти-ФНО *(УД 1)*, желательно в сочетании с тиопуринами (по крайней мере, инфликсимаб *(УД 2)*, или ведолизумаб *(УД 2)*. В случае неэффективности терапии следует рассмотреть целесообразность назначения различных анти-ФНО *(УД 4)* или ведолизумаба *(УД 2)*, рекомендована колэктомия, если дальнейшая медикаментозная терапия не позволяет достичь значительного клинического улучшения *(УД 5)*.

Секция 12. Поддержание ремиссии

12.1.1. Цель поддерживающей терапии

Положение ECCO 12A. Цель поддерживающей терапии ЯК заключается в поддержании ремиссии без сопутствующего приема стероидов, подтвержденной клинически *(УД 1)* и эндоскопически *(УД 2)*.

12.1.2. Влияние ремиссии на отдаленные результаты

Положение ECCO 12B. Длительная поддерживающая терапия рекомендуется почти всем больным *(УД 1)*. Прерывистая терапия приемлема у некоторых пациентов с проктитом *(УД 3)*.

12.1.3. Факторы риска рецидива

Положение ECCO 12C. Выбор поддерживающей терапии определяется протяженностью *(УД 1)*, течением заболевания (частотой и интенсивностью обострений) *(УД 5)*, неэффективностью и побочными эффектами ранее проводившейся поддерживающей терапии *(УД 5)*, тяжестью последнего обострения *(УД 5)*, лечением, использовавшимся для индукции ремиссии при последнем обострении *(УД 5)*, безопасностью поддерживающей терапии *(УД 1)*, канцеропревенцией *(УД 2)*.

12.2. Медикаментозное поддержание ремиссии

Положение ECCO 12D. Варианты ступенчатого усиления поддерживающей терапии заключаются в увеличении дозы перорального/ректального аминосалицилата *(УД 1)*, добавлении тиопуринов *(УД 2)*, анти-ФНО терапии или ведолизумаба *(УД 1)*.

12.2.1. Аминосалицилаты

Положение ECCO 12E. Препараты месалазина являются средствами первой линии поддерживающей терапии у пациентов, ответивших на терапию месалазином или стероидами (пероральными или ректальными) *(УД 1)*. Ректальный месалазин является препаратом первой линии поддерживающей терапии проктита и альтернативным медикаментом для лечения левостороннего колита *(УД 1)*. Комбинация перорального и ректального месалазина может использоваться в качестве второй линии поддерживающей терапии *(УД 1)*.

Положение ECCO 12F. Эффективная доза перорального месалазина для поддержания ремиссии составляет 2 г/сут *(УД 1)*. Для лечения ректальных форм заболевания может быть достаточно дозы 3 г/нед, разделенной на несколько небольших дозировок. Однократный прием месалазина является наиболее предпочтительным режимом *(УД 2)*. Хотя эффективность сульфасалазинов эквивалентна или несколько превосходит таковую месалазина *(УД 1)*, препараты перорального месалазина являются более предпочтительными в связи с низкой токсичностью. Все препараты перорального месалазина эффективны *(УД 1)*.

12.2.2. Тиопурины

Положение ECCO 12G. Тиопурины рекомендуются пациентам с низкой, умеренной активностью заболевания, ранними или частыми рецидивами ЯК на фоне приема оптимальных доз месалазина или не переносящим месалазин *(УД 5)*; стероидзависимым больным *(УД 2)*, пациентам, отвечающим на прием циклоспорина или такролимуса *(УД 3)*.

12.2.3. Анти-ФНО и антиадгезивная терапия

Положение ECCO 12H. Пациентам, отвечающим на анти-ФНО препараты, показано поддержание ремиссии посредством продолжения анти-ФНО терапии с/без тиопуринов *(УД 1)*. Применение тиопуринов в качестве поддерживающей терапии является альтернативным вариантом *(УД 3)*.

Положение ECCO 12I. Анти-ФНО или ведолизумаб могут использоваться в качестве первой линии биологической терапии. Ведолизумаб эффективен у пациентов, не ответивших на анти-ФНО терапию *(УД 2)*. Больным, ответившим на ведолизумаб, показана поддерживающая терапия ведолизумабом *(УД 2)*.

Положение ECCO 12J. Пациентам, не принимавшим ранее тиопурины, с тяжелым колитом, ответившим на назначение стероидов, для поддержания ремиссии показаны циклоспорин или такролимус, тиопурины *(УД 2)*. Больным, ответившим на инфликсимаб, следует продолжить прием инфликсимаба с/без тиопуринов *(УД 2)*; назначение тиопуринов для поддержания ремиссии является альтернативным вариантом *(УД 4)*.

12.3. Длительность поддерживающей терапии

Положение ECCO 12K. Поддерживающая терапия месалазином должна быть продолжительной *(УД 3)*; она может снизить риск развития рака толстого кишечника *(УД 3)*.

12.3.1. Аминосалицилаты

Положение ECCO 12L. Ввиду ограниченности доказательной базы не может быть сформулирована никакая рекомендация в отношении длительности терапии азатиоприном, анти-ФНО или ведолизумабом, хотя может понадобиться длительный прием этих медикаментов *(УД 4)*.

12.4. Поддержание ремиссии и переход от педиатрической помощи к обслуживанию во взрослой сети

Положение ECCO 12M. Переход к наблюдению во взрослой сети должен быть скорректирован как педиатрами, так и специалистами, обслуживающими взрослое население. Как правило, он начинается в середине подросткового периода, в зависимости от развития пациента и доступности педиатрического и взрослого гастроэнтерологов *(УД 5)*.

Положение ECCO 12N. Изменение места обслуживания происходит успешно, если пациент приобрел навыки самостоятельного посещения и обсуждения с врачом особенностей лечения заболевания, включая риски, преимущества, приверженность к терапии *(УД 4)*.

Печатается в сокращении.

Fernando Magro et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohns Colitis (2017) 11 (6): 649-670.

Marcus Harbord et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 1-24

Перевела с англ. ***Татьяна Можина***

Буденофальк®

Ректальна піна

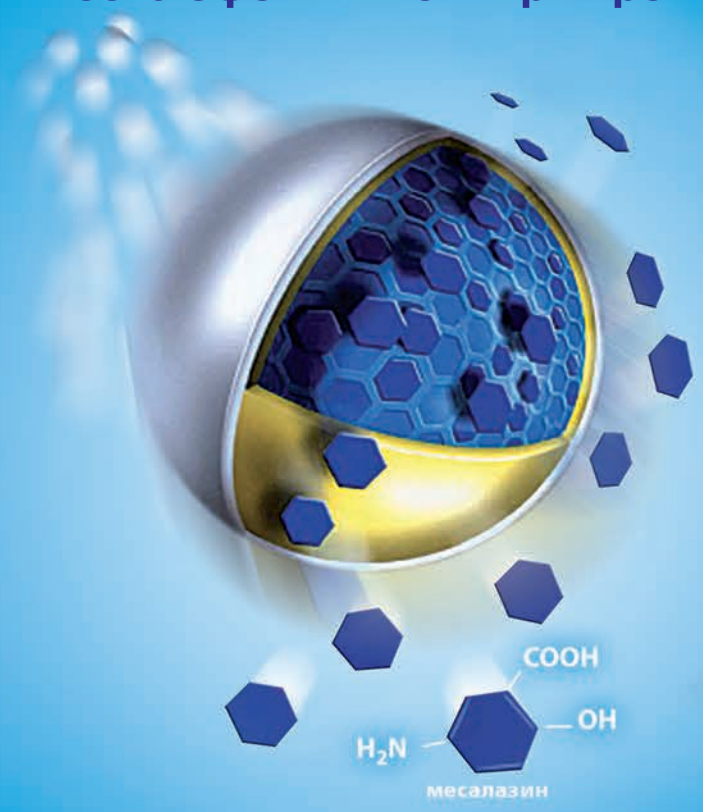
Потужна протизапальна дія[1-2]

Швидке купірування симптомів[1-2]

Салофальк® гранули

Єдині гранули месалазину з інноваційною технологією подвійного вивільнення на основі оригінальної полімерної матриці

- **Висока ефективність в індукції та підтримці ремісії у переважної більшості пацієнтів[3-4]**
- **Гарантована протизапальна дія протягом всього товстого кишечника та прямої кишки[3-4]**
- **Висока ефективність при проктосигмоїдитах: ремісія у 86% пацієнтів[3-4]**



Увага! Тепер в Україні Салофальк гранули 3 г та 1,5 г для стартової та підтримуючої терапії виразкового коліту.

Представництво «АльпенФарма АГ»: 04075 Київ, Пуща-Водиця, вул. Лісна, 30-А, тел.: (044) 401-81-03, 401-81-20. Інформація для фахівців медицини і фармації для використання у професійній діяльності. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією. Препарати мають побічну дію. Зберігати в недоступному для дітей місці. Буденофальк капсули РП № UA/6964/01/01; Буденофальк піна РП № UA/6964/02/01; Салофальк гранули РП № UA/3745/01/01, РП № UA/3745/01/02, РП № UA/3745/01/03, РП № UA/3745/01/04.

1. Bar-Meir et al. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. Dis Colon Rectum (2003) 46: 929 – 936. 2. Gross et al. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. Aliment Pharmacol Ther (2006) 23: 303 – 312. 3. Kruis et al. Gut. 2009; 58:233-240. 4. Leifeld et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011; in press.

Новый препарат снижает частоту дефекаций у больных с карциноидным синдромом

Специалисты фармацевтической компании Lexicon Pharmaceuticals (США) сообщили о достижении первичной конечной точки (достоверного снижения частоты дефекаций) – в исследовании терапии симптоматики карциноидного синдрома телотристата этилом (Xermelo). Новый препарат для перорального приема представляет собой ингибитор триптофангидроксилазы, участвующей в биосинтезе серотонина, повышенная секреция которого клетками нейроэндокринных опухолей ассоциирована с развитием диареи.

В 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы оценивалась эффективность телотристата этила (250 мг или 500 мг 3 р/день) у 135 пациентов с ≥4 ежедневными актами дефекации, несмотря на терапию аналогами соматостатина. По окончании периода наблюдения среднее число эпизодов диареи уменьшилось в группе плацебо на 0,9; в группе, получавшей исследуемый препарат в дозе 250 мг,– на 1,7; в группе, в которой больные принимали 500 мг телотристата этила,– на 2,1 (p<0,001 для всех значений). Клинический ответ на терапию (снижение частоты актов дефекации на ≥30% по сравнению с исходным значением в течение как минимум половины всего курса лечения) был достигнут у 20% больных из группы плацебо, у 44 и 42% пациентов групп активной терапии соответственно.

В общей сложности сокращение эпизодов диареи наблюдалось у 90% больных, принимавших телотристата этил, и у 69% участников из группы плацебо. Кроме достоверного уменьшения частоты актов дефекации применение телотристата этила ассоциировалось со снижением концентрации в моче 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) – основного метаболита серотонина. Препарат продемонстрировал также хороший профиль переносимости. У небольшого числа пациентов, принимавших телотристат в дозе 500 мг, отмечались легкая тошнота и признаки депрессии.

Комментируя результаты исследования, профессор Mark A. Schattner из Онкологического центра Слоуна-Кеттеринга в г. Нью-Йорке (США) отметил, что для большинства карциноидных опухолей кишечника и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы не характерна гормон-опосредованная симптоматика, одно из проявлений которой – диарея. По его мнению, телотристата этил предназначен для терапии больных с истинным карциноидным синдромом или функциональными нейроэндокринными опухолями.

Lapuerta P. et al. Novel Agent Reduces Bowel Movement Frequency in Carcinoid Syndrome. Gastroenterology & Endoscopy News, 26 Apr 2017.

Безафибрат в терапии первичного билиарного холангита

На Международном конгрессе по заболеваниям печени (2017) были представлены результаты недавнего исследования, согласно которым дополнительное назначение безафибрата пациентам с неполным ответом на терапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) первичного желчного холангита ассоциировано с достоверно лучшим биохимическим ответом на проводимое лечение.

УДХК является препаратом первой линии в терапии первичного билиарного холангита, однако у 30-40% пациентов отмечается неадекватный биохимический ответ на данное соединение. Ко второй линии терапии отнесена обетихолиевая кислота. Ее применение показано в сочетании с УДХК или в качестве монотерапии при непереносимости первой линии терапии. Комбинация фибратов с УДХК может быть альтернативным вариантом лечения, однако существующие на сегодняшний день данные о подобном сочетании получены из небольших нерандомизированных исследований.

Группа ученых под руководством C. Corpechot провела 2-летнее многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование BEZURSO (Bezafibrate in Combination With Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cirrhosis) с участием 100 пациентов, не ответивших на монотерапию УДХК. Участники были поровну рандомизированы на 2 группы: для ежедневного получения УДХК (13-15 мг/кг/день) в комбинации с безафибратом (400 мг) или плацебо. Более чем у 50% пациентов в каждой группе регистрировалась поздняя стадия заболевания.

За первичную конечную точку был принят полный биохимический ответ спустя 2 года: нормальные уровни общего билирубина, щелочной фосфатазы, аминотрансферазы, альбумина и других показателей. Его удалось достичь у значительно большего (чем в группе плацебо) количества пациентов из группы безафибрата (30 vs 0% соответственно; p<0,001). В группе безафибрата также на 75% уменьшилась (по сравнению с началом лечения) интенсивность зуда, в то время как в группе плацебо какие-либо изменения по этому показателю отсутствовали (p<0,01). Улучшение большинства биохимических показателей – вторичных конечных точек – тоже чаще регистрировалось в группе исследуемой терапии (табл.).

Таблица. **Изменения биохимических показателей в течение 2-летнего периода наблюдения**

Биохимические показатели	Безафибрат, %	Плацебо, %	Значение p
Общий билирубин, %	-14	18	<0,0001
Щелочная фосфатаза, %	-60	0	<0,0001
АСТ	-8	+8	0,06
АЛТ	-36	0	<0,0001
Альбумин	0	-3	<0,05
Иммуноглобулин М	-21	-2	0,25
Холестерол	-16	0	<0,0001

Примечания: АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Эффективность адалимумаба и азатиоприна в профилактике рецидивов болезни Крона

Результаты исследования, проведенного группой испанских ученых под руководством A. Lopez-SanRoman из госпиталя Ramon y Cajal (Мадрид, Испания), позволяют утверждать, что адалимумаб не превосходит азатиоприн в профилактике послеоперационных рецидивов болезни Крона (БК).

Препараты из группы тиопуринов позволяют снизить риск послеоперационного рецидива заболевания у пациентов с БК, однако их применение чревато высокой вероятностью развития нежелательных явлений. Данных же относительно эффективности инфликсимаба и адалимумаба у таких больных в настоящее время недостаточно.

В многоцентровом контролируемом исследовании III фазы APPRECIA ученые сравнили эффективность раннего послеоперационного применения адалимумаба и азатиоприна в предотвращении послеоперационного рецидива БК у 85 пациентов (средний возраст – 35 лет; средняя продолжительность заболевания – 6 лет). Участники были рандомизированы для получения подкожных инъекций адалимумаба (n=45) с титрованием дозы (от 160 до 40 мг) или азатиоприна (n=40) в дозе 2,5 мг/кг 1 р/день на протяжении 52 нед.

В общей сложности 12 больных из группы азатиоприна и 4 пациента, рандомизированных в группу адалимумаба, вышли из исследования. Ученые не зафиксировали статистически значимых межгрупповых различий в частоте эндоскопически подтвержденных рецидивов заболевания (33,3% в группе азатиоприна vs 29,7% в группе адалимумаба; p=0,76). Также не было выявлено статистически значимой разницы в изменениях индекса активности БК спустя 24 и 52 нед терапии, частоте госпитализаций и хирургических вмешательств, концентрации С-реактивного белка, фекального кальпротектина или скорости оседания эритроцитов. Неблагоприятные события одинаково часто регистрировались в обеих группах и имели место у 72 (85,7%) больных.

Результаты исследования не продемонстрировали превосходства адалимумаба над азатиоприном в профилактике послеоперационного рецидива БК. По мнению ученых, азатиоприн, благодаря своей доступности большинству пациентов, должен по-прежнему оставаться препаратом выбора в лечении БК, кроме случаев его непереносимости. Специалисты отмечают, что, поскольку эффективность обоих препаратов была ограниченной, пациенты нуждаются в проведении периодических эндоскопических исследований для дополнительного снижения риска рецидивов.

Adalimumab No Better Than Azathioprine for Preventing Crohn's Disease Recurrence. Medscape, 26 Apr 2017.
Lopez-SanRoman A. et al. Adalimumab Vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A Geteccu Randomized Trial. The Journal of Crohn's and Colitis, 11 Apr 2017.

Местное применение месаламина эффективно в индукции ремиссии НЯК у детей

Согласно результатам недавнего исследования, проведенного израильскими учеными под руководством D. Turner (Еврейский университет в Иерусалиме, Израиль), местное применение месаламина эффективно в лечении легкого и среднетяжелого неспецифического язвенного колита (НЯК) у детей, не ответивших на пероральную терапию высокими дозами аминосалицилатов.

Методы. В рандомизированном контролированном исследовании (РКИ) участвовали 38 детей 4-18 лет, на протяжении ≥3 нед до включения в испытание получавшие системную терапию месаламином, которая оказалась безрезультатной. Педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI) у больных равнялся 10-55 баллам. Из исследования были исключены пациенты с изолированным проктитом и лица, принимавшие стероиды в течение последнего месяца. Все участники на фоне перорального приема прежней дозы месаламина дополнительно получали препарат в виде клизмы в дозировке 25 мг/кг (максимальная доза – 1 г) ежедневно на протяжении 3 нед. В качестве первичной конечной точки было принято достижение клинической ремиссии (PUCAI 10 баллов при снижении исходного показателя более чем на 10 баллов) спустя 3 нед.

Результаты. Первичной конечной точки удалось достичь у 16 (42%) детей, а клинически значимого ответа – снижения PUCAI не менее чем на 20 баллов – у 27 (71%) участников. Частота достижения ремиссии не зависела от исходных характеристик больных или активности патологического процесса. По окончании периода наблюдения у 8 детей было отмечено ухудшение течения заболевания, что потребовало назначения стероидов, а в 3 случаях – госпитализации.

Выводы. Местная терапия месаламином способна индуцировать ремиссию у больных с легким или среднетяжелым течением НЯК, а также снизить необходимость в применении стероидов у детей, не ответивших на системное лечение аминосалицилатами.

Levine et al. Mesalamine Enemas for Induction of Remission in Oral Mesalamine-refractory Pediatric Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. Mesalamine Enemas May Be Helpful in Pediatric Ulcerative Colitis. Medscape, 19 Apr 2017.

Влияние статинов на риск развития цирроза печени и связанных с ним осложнений у пациентов с ХЗП: результаты систематического обзора

В более ранних исследованиях было показано, что применение статинов связано с уменьшением риска прогрессирования хронических заболеваний печени (ХЗП). Цель настоящего метаанализа заключалась в оценке влияния статинов на риск развития цирроза печени и связанных с ним осложнений у пациентов с ХЗП.

Методы. Поиск соответствующих исследований был проведен в базах данных CENTRAL (Кокрановский центральный регистр контролируемых испытаний), Cochrane Database and Systematic Reviews, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science и PubMed.

Результаты. В обзор включили 13 исследований – 3 РКИ и 10 когортных исследований (КИ), в которых в общей сложности участвовали 121 058 пациентов. Два исследования впоследствии были исключены из анализа. Среди 121 058 пациентов с ХЗП (из них у 84,5% имел место гепатит С) 46% получали лечение статинами. У больных циррозом печени применение статинов было связано с уменьшением риска прогрессирования ХЗП (4 КИ; ОР 0,54; 95% ДИ 0,46-0,62; I2=0%) и смертности на 46% (5 КИ; ОР 0,54; 95% ДИ 0,47-0,61; I2=10%). У пациентов без цирроза использование статинов ассоциировалось с недостоверным (на 58%) снижением вероятности развития такового или прогрессирования фиброза (5 КИ; ОР 0,42; 95% ДИ 0,16-1,11; I2=99%). В 3 РКИ применение статинов сопровождалось снижением риска варикозного кровотечения или прогрессирования портальной гипертензии на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,59-0,91; I2=0%).

Выводы. Основываясь на полученных результатах, можно предположить, что статинотерапия ассоциирована с меньшим риском прогрессирования ХЗП, а также со снижением показателей смертности. Для подтверждения выявленной взаимосвязи необходимы дополнительные исследования.

Kim R.G. et al. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients with Chronic Liver Diseases: a Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 04 May 2017.

Сравнительное исследование безопасности целекоксиба и напроксена у пациентов после ЖКК: результаты РКИ

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность и безопасность комбинации селективного ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) целекоксиба или неселективного нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) напроксена с ингибитором протонной помпы (ИПП) для профилактики рецидивов желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов с артритом, принимающих аспирин.

Методы. В РКИ CONCERN приняли участие не инфицированные *H. pylori* 514 пациентов с артритом, длительно принимавших НПВП, а также аспирин ввиду высокого риска тромботических осложнений. У всех испытуемых в анамнезе имело место кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После подтвержденного результатами эндоскопии заживления имеющихся язв больные были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения 20 мг эзомепразола 1 р/день и 100 мг целекоксиба или 500 мг напроксена 2 р/сут. Все участники принимали аспирин в дозе 80 мг 1 р/день.

Результаты. Повторное кровотечение из верхних отделов ЖКТ в течение 18 мес (первичная конечная точка) реже наблюдалось у больных, принимавших целекоксиб (n=14; 9 язв желудка и 5 язв двенадцатиперстной кишки), чем у пациентов, получавших напроксен (n=31; 25 язв желудка, 3 язвы двенадцатиперстной кишки, 1 язва желудка и двенадцатиперстной кишки и 2 кровоточащие эрозии). Совокупная частота повторных кровотечений за 18 мес составила 5,6% в группе целекоксиба и 12,3% в группе напроксена (p=0,008; ОР 0,44; p=0,010). У 21 (8%) пациента группы целекоксиба и у 17 (7%) больных группы напроксена наблюдались побочные эффекты, потребовавшие прекращения лечения. Летальных исходов, связанных с терапией, зафиксировано не было.

Выводы. У пациентов с высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ, принимающих аспирин, не удается избежать применения НПВП. В связи с этим для профилактики повторных ЖКК предпочтительным вариантом терапии является комбинация селективного ингибитора ЦОГ-2, а именно целекоксиба, и ИПП.

Celecoxib Superior to Naproxen for Reducing Risk of Recurrent GI Bleeding. Medscape, 28 Apr 2017.
Chan F., Kyaw M. et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. The Lancet, 11 Apr 2017.

Подготовила ***Дарья Коваленко***

Применение небулайзерной терапии при различных заболеваниях дыхательной системы: преимущества и фармакоэкономические аспекты

Ингаляционная терапия является простым, доступным, экономичным и безболезненным методом воздействия на организм человека (Bisgaard H., 1997; Эйдельштейн С.И., 1967).

Ингаляционная терапия: задачи и устройства

Методика лечения заболеваний дыхательной системы с помощью разнообразных ингаляций применяется более 4000 лет (Demoly P. et al.,1998). Основными задачами подобной терапии являются санация верхних дыхательных путей; уменьшение отека слизистой оболочки; снижение интенсивности воспалительного процесса; активация местных иммунных реакций; улучшение микроциркуляции; защита слизистой оболочки дыхательной системы от воздействия аэроаллергенов и поллютантов (Тарасова Г.Д., 2009).

За свою историю приспособления для ингаляции медикаментов претерпели значительные изменения и на современном этапе предоставляют возможности для эффективного и безопасного лечения и профилактики бронхиальной астмы (БА), хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), бронхитов, острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и т. д. В Европе существует более 230 разнообразных комбинаций «устройство/препарат» для ингаляционной терапии патологий дыхательной системы. Хотя такое разнообразие помогает найти подходящий аппарат для каждого пациента, для врача оно усложняет подбор устройства и возможность идти в ногу с новейшими технологиями (Lavorini F. et al., 2011).

Основные разновидности приборов для ингаляции медикаментов, представленные на рынке Украины, включают небулайзеры, дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), активируемые нажатием на баллончик или вдохом пациента, и порошковые ингаляторы (ПИ), также приводимые в действие вдохом.

Небулайзеры: применение и разновидности

Небулайзер является разновидностью устройств для доставки аэрозолей в дыхательные пути и используется уже более 150 лет (Nikander K., Saunders M., 2010). За это время были изобретены другие аппараты, которые, несмотря на лучшую портативность и меньший уровень шума, не достигают универсальности небулайзера в лечении всех групп пациентов. Ключевой момент небулайзерной терапии (НТ) – возможность получения больным адекватной дозы медикамента при обычном дыхании или, наоборот, в условиях резко затрудненного дыхания во время обострений болезни. Это делает НТ особенно важной для пациентов преклонного возраста, детей и больных в крайне тяжелом состоянии, а также объясняет устойчивость позиции небулайзеров на фармацевтическом рынке на фоне появления новых ингаляционных устройств. НТ применяется при широком спектре заболеваний дыхательной системы: муковисцидозе, легочной гипертензии, бронхоэктатической болезни, ОРВИ, остром стенозирующем ларингите, бронхообструктивном синдроме, ХОЗЛ, БА, туберкулезе легких, бронхите и пневмонии (Pritchard J.N., 2017).

Во второй половине XX ст. отмечался некоторый спад применения НТ, однако в XXI в. эта технология переживает очередной расцвет во всем мире, поскольку перспективы использования современных небулайзеров расширились (Pritchard J.N., 2017). В Китае медикаменты для небулизации составляют наибольший сегмент соответствующего рынка, в США около 50% больных с респираторными патологиями после выписки из стационара получают рекомендацию применять НТ, а в Италии на долю небулайзеров приходится около 45% всех продаж ингаляционных устройств (Shen A., 2014; Winningham R.E., 2015; Bianchi M. et al., 2008). Установлено, что количество доз респираторных препаратов, назначаемых к применению путем небулизации, возрастает более быстро, чем аналогичные показатели для ДАИ или ПИ (United Nations Environmental Programme, 2015). Больные с ХОЗЛ все чаще отдают предпочтение НТ, что неудивительно: это контингент пациентов преимущественно пожилого и старческого возраста, у которых отмечается затруднение синхронизации ингалятора с циклом дыхания, в т. ч. из-за когнитивных нарушений, ухудшения координации движений, мышечной слабости вследствие артритов или других коморбидных состояний (Giraud V., Roche N., 2002; Sestini P. et al., 2006; Molimard M. et al., 2016).

Существует несколько основных разновидностей небулайзеров: мембранные, ультразвуковые и компрессорные. Хотя ультразвуковые небулайзеры характеризуются меньшим уровнем шума, они имеют несколько значительных недостатков, в частности невозможность использования препаратов в форме суспензий или вязких веществ, например, некоторых антибиотиков, будесонида (Demoly P. et al., 1998). Кроме того, ультразвуковые небулайзеры нагревают препараты во время сеанса терапии, вследствие чего термолабильные медикаменты (в частности белковой или пептидной природы) могут частично разрушаться (Rau J.L., 2002; Hess D.R., 2008). В связи с этим на данный момент около $^3/_4$ мирового рынка устройств для НТ составляют компрессорные небулайзеры (Ingram H., 2014).

Преимущества НТ

Основным преимуществом НТ является то, что медикаменты поступают непосредственно в дыхательные пути. Таким образом достигается высокая концентрация активного вещества в бронхиальном дереве и сосудистом русле легких на фоне более низкой частоты побочных эффектов, чем при системном введении того же препарата (Maiz Carro L., Wagner Struwing C., 2011). К другим преимуществам относятся: быстрое всасывание лекарственных препаратов; увеличение активной поверхности вводимых веществ; поступление медикаментов в неизмененном виде (избегая трансформации в печени); равномерное распределение препаратов по поверхности респираторной системы; проникновение лекарств во все отделы верхних дыхательных путей (полость носа, приносовых пазух, глотки, гортани и др.); атравматичность (неинвазивность), простота и удобство введения препаратов; отсутствие необходимости в координации дыхания с поступлением аэрозоля; использование высоких доз лекарственного препарата; получение фармакодинамического ответа за короткий период времени; непрерывная подача мелкодисперсного аэрозоля действующего вещества; отсутствие в составе аэрозоля потенциальных раздражающих агентов (фреон, другие газы-пропелленты); быстрое и значительное клиническое улучшение благодаря поступлению препарата непосредственно в бронхи (даже в условиях бронхоспазма); восстановление проходимости бронхов без парентеральных манипуляций в 80% случаев; возможность включения в контур подачи кислорода и в контур искусственной вентиляции легких; высокие показатели комплайенса (Бухтияров Э.В., 2008; Тарасова Г.Д., 2009).

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества (2001), НТ применяется при потребности в очень высоких дозах ингаляционных бронходилататоров, необходимости в ингаляции препарата, который невозможно доставить другим путем, невозможности использования других устройств. Те же рекомендации утверждают, что идеальная ингаляционная терапия должна предусматривать наиболее простой и удобный аппарат для введения наименьшей эффективной дозы для каждого пациента. В связи с этим ручные ингаляторы должны использоваться для доз до 1 мг сальбутамола или эквивалентных этому. Дозы >1 мг сальбутамола (2,5 мг тербуталина) и 160 мкг ипратропия бромида более удобно принимать с помощью небулайзера, однако точная граница доз зависит от технических показателей устройств и факторов со стороны пациента (паттерны дыхания, профили побочных эффектов, доступность и стоимость аппаратов). Кроме того, в некоторых ситуациях (например, панические расстройства) применение небулайзера удобнее по сравнению с использованием ручного ингалятора (European Respiratory Society, 2001). Учитывая возможность использования лицевой маски, НТ способна влиять как на основной патологический процесс (например, БА), так и на сопутствующие заболевания (острый или хронический синусит, полипы носовой полости) (Demoly P. et al., 1998).

Фармакоэкономические аспекты НТ

В современных условиях отечественной медицины при выборе тактики лечения следует учитывать не только эффективность и безопасность назначаемой терапии, но и ее фармакоэкономическую целесообразность.

Доставка препарата в очаг заболевания в дыхательной системе может осуществляться с помощью разнообразных устройств, имеющих разную стоимость, что часто оказывает значительное влияние на выбор врача при назначении ингалятора (Brocklebank D. et al., 2001). В некоторых странах этот фактор является доминирующим на первичном звене медицинской помощи (Lavorini F. et al., 2011). Однако существует такой парадокс: широко назначаемые в связи с относительно невысокой стоимостью ДАИ наиболее часто неправильно используются пациентами (Molimard M. et al., 2003). Самыми распространенными критическими ошибками при применении являются отсутствие выдоха перед вдыханием препарата, что ведет к менее глубокому вдоху; неправильное определение дозы; неверное расположение ингалятора (Lavorini F. et al., 2008). Серия исследований G. Crompton и соавт. (1989, 2000), а также других авторов (Molimard M. et al., 2003; Hardwell A. et al., 2011) показывает, что только около 20% пациентов правильно используют ДАИ после прочтения инструкции по применению и около 50% – после специального инструктажа. Эти данные дают основания предположить, что большое количество назначений ДАИ вызвано не удобством устройства для пациента, а другими факторами (стоимостью, маркетинговой политикой производителей и т. д.) (Lavorini F. et al., 2011).

На эффективность доставки фармакопрепаратов в нижние дыхательные пути с помощью ингаляционного устройства влияет множество переменных, в т. ч. его дизайн и характеристики, состав и размер частичек препарата, скорость движения аэрозоля и простота аппарата в использовании (Haughney J. et al., 2010). Важным моментом при выборе ингалятора являются предпочтения пациента, несомненно влияющие на комплайенс (Haughney J. et al., 2010). В случае БА и ХОЗЛ высоких показателей приверженности к лечению добиться очень сложно, в частности в связи со стоимостью препаратов, поскольку эти патологические состояния сопряжены не только с высоким уровнем смертности, но и со значительными финансовыми расходами (Castaldi P.J. et al., 2010). Рекомендации GOLD (2013) предусматривают тщательный мониторинг как фармакотерапии и приверженности к лечению, так и техники ингаляции медикаментов. Субоптимальная приверженность и несовершенная

техника ингаляции ассоциируются с ухудшением клинических и экономических последствий заболевания (Melani A.S. et al., 2011; van Boven J.F. et al., 2014). Неправильное использование приспособлений для ингаляционной терапии является распространенной причиной неэффективности назначенного лечения и низких показателей комплайенса (Darba J. et al., 2015; Lavorini F. et al., 2011). Что касается небулайзера, отсутствие необходимости синхронизации с дыхательным циклом значительно облегчает пользование аппаратом, особенно в домашних условиях, повышая приверженность к лечению.

Системы введения медикаментов (шприцы, шприцы-насосы, капельницы, небулайзеры и т. д.) представляют собой дополнительный источник расходов на медикаментозное лечение. При этом небулайзеры являются устройствами многоразового использования, а значит, на фоне постепенной амортизации высокая стоимость в структуре общих финансовых затрат нивелируется (Воробьев П.А., 2009). Не вызывает сомнения, что соотношение польза/стоимость многоразовых ингаляционных устройств особенно высоко для пациентов с хроническими заболеваниями. A. Lexmond (2016) подчеркивает, что не следует минимизировать стартовые затраты на лечение, рекомендуя более дешевое и низкокачественное устройство, поскольку это может привести к госпитализации и значительному увеличению дальнейших расходов. Перечисленные выше факты обуславливают фармакоэкономическое преимущество небулайзерных систем для домашнего использования, которые широко распространены в странах Европы. Пятилетнее исследование R. O'Driscoll и A. Bernstein (1996) показало, что использование небулайзеров пациентами с БА в домашних условиях обеспечивает как субъективное (согласно самооценке с помощью опросников), так и объективное (по показателям пиковой скорости выдоха) улучшение на фоне высокой безопасности. Важно, что индивидуальные наборы для НТ, доступные в наше время, практически нивелируют риск контаминации препарата микроорганизмами (Бекетова Г.В., 2013).

Учитывая широкий спектр лекарственных веществ, доступных к введению с помощью небулайзера, использование этого устройства является экономически выгодным при большом количестве патологических состояний. И.В. Лещенко и соавт. (2001) в исследовании с участием больных с хроническим обструктивным бронхитом подсчитали, что стоимость одной ингаляции ипратропия бромида в сочетании с фенотеролом гидробромидом через небулайзер более чем в 2 раза меньше стоимости внутривенной капельной инфузии 10 мл 2,4% раствора эуфиллина (все расчеты проведены с учетом затрат на расходные материалы). Авторы отмечают большую эффективность и меньшую частоту осложнений при применении НТ по сравнению с внутривенной инъекцией эуфиллина. При потребности в высоких дозах препарата небулизация является более эффективным и простым методом введения активного вещества: например, введение 10 мг сальбутамола через небулайзер обеспечивает более значительное увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, чем применение 200 мкг того же препарата с помощью ДАИ (Choo-Kang Y., Grant I., 1975). Систематический обзор L. Zhang и соавт. (2015) показал, что НТ гипертоническим раствором натрия хлорида способствует сокращению продолжительности пребывания в стационаре детей с острым бронхиолитом на 11 часов и уменьшению риска госпитализации амбулаторных больных на 20%, что также позволяет снизить связанные с лечением расходы. При аллергическом рините применение препаратов патогенетической терапии с помощью небулайзера дает возможность сократить длительность обострений, снизить выраженность симптомов болезни, в первую очередь ринореи, а также уменьшить расход применяемого препарата (Тарасова Г.Д., 2009). Масштабное исследование S.M. Loborec и соавт. (2016) показало, что замена пути введения ипратропия и сальбутамола с ДАИ на небулайзер, несмотря на затраты на оборудование, а также обучение и заработную плату специального персонала стационара, позволяет сэкономить около 118 долларов на одного пациента в первый год внедрения программы и приблизительно 208 – в каждый последующий. Из этого следует, что использование НТ в комплексном лечении респираторных заболеваний повышает его терапевтическую эффективность и экономичность.

Таким образом, благодаря обеспечению поступления адекватной дозы лекарства в условиях нормального респираторного цикла (без синхронизации с вдохом) НТ является эффективной и применима ко всем пациентам с заболеваниями дыхательной системы. В современном мире использование НТ, в т. ч. в домашних условиях, значительно возрастает по сравнению с применением разнообразных портативных ингаляторов. НТ позволяет увеличить приверженность к терапии, улучшить контроль заболевания, ускорить выздоровление при острых респираторных заболеваниях и замедлить прогрессирование хронических патологий. Амортизация стоимости небулайзера при многократном использовании и значительное снижение риска госпитализации делают эту процедуру экономически выгодной.

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

таблетку швидкодіючого НПЗЗ у перші години мігренозного нападу.

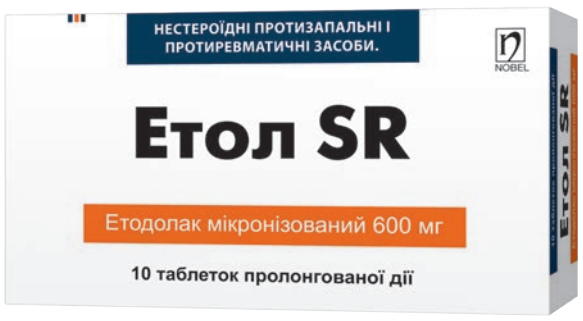
Препарати вибору для лікування легких і помірних мігренозних атак:

- ацетилсаліцилова кислота (1000 мг); парацетамол (1000 мг);
- **етодолак** (400 мг);
- диклофенак (50-100 мг); метамізол (1000 мг);
- ібупрофен (200-800 мг); феназон (1000 мг);
- толфенамова кислота (200 мг);
- напроксен (220-550 мг).

Одним з препаратів для купірування гострої мігренозної атаки є етодолак. Його висока ефективність продемонстрована в перехресному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (n=229), проведеному на базі 21 неврологічного науково-дослідного центру Туреччини. Дизайн випробування передбачав 3 режими лікування: 1000 мг парацетамолу; 400 мг етодолаку; 800 мг етодолаку. Для усунення мігренозних атак учасники випробування протягом 9 міс отримували по 2 таблетки: 500 мг парацетамолу + 500 мг парацетамолу, 400 мг етодолаку + 400 мг етодолаку, 400 мг етодолаку + плацебо. Лікування було застосовано до кожного пацієнта протягом 9 місяців під час 9 нападів. Протягом дослідження пацієнти дали визначення 1604 нападам. Серед лікарських препаратів, використаних при лікуванні мігрені, як «рятувальний засіб» був препарат **Етол Форт (Etol Fort)**.

У кінці періоду лікування 37,3% пацієнтів визнали як найбільш ефективний спосіб купірування нападу комбінацію етодолаку (400 мг) + плацебо. 69,5% учасників оцінили терапію етодолаком як найефективніший напрям у лікуванні нападів мігрені (табл.).

В Україні єдиним препаратом етодолаку є **Етол Форт**, який випускається в таблетках по 400 мг № 14; № 28. Для купірування мігренозної атаки достатньо 1 таблетки лікарського засобу **Етол Форт** 400 мг. Також в Україні нещодавно було



Р. П. UA/15574/01/01 з 10.11.2016

зареєстровано нову форму етодолаку – **Етол SR** в таблетках по **600 мг** № 10. Своєчасне усунення гострого болю запобігає його хронізації. Тому **етодолак (Етол Форт)** може використовуватися для успішного лікування мігрені.

Результативність препарату **Етол Форт** (етодолаку) при мігрені пов'язана з численними терапевтичними ефектами.

Етол Форт – ЦОГ-2-селективний НПЗЗ, швидко і майже повністю всмоктується в шлунково-кишковому тракті, тому знеболення спостерігається вже через 30 хв (в 4 рази швидше, ніж диклофенак).

Етол Форт пригнічує синтез простагландинів у ділянці запалення та знижує чутливість больових рецепторів до медіаторів запалення – гістаміну, серотоніну та кінінів, надлишок яких спостерігається в крові пацієнтів з мігренню.

Етол Форт пригнічує ЦОГ-2 не тільки в осередку запалення, а й в провідних шляхах ЦНС – блокує проведення больових імпульсів у ЦНС.

Знеболювальна активність малих або середньодобових доз лікарського засобу **Етол Форт** (400 мг) аналогічна максимальним добовим дозам парацетамолу (1000 мг). Тому для купірування мігренозної атаки достатньо застосування 400 мг препарату **Етол Форт**.

Антиеметики (метоклопрамід, домперидон, ітоприд) призначають разом з аналгетиками для лікування гострого нападу мігрені та купірування нудоти і блювання. Алкалоїд ріжків ерготамін структурно схожий на аміни центральної нервової системи (серотонін, норадреналін, дофамін), сприяє звуженню кровоносних судин, тому може бути засобом патогенетичного лікування для купірування мігренозної атаки. Триптани – препарати-антагоністи 5HT1, спеціально розроблені для купірування нападів мігрені. Вони впливають на причину болю і ефективно усувають основні симптоми: головний біль, нудоту і блювання, фото- і фонофобію. У зв'язку з тим, що прийом цих препаратів супроводжується небажаними побічними явищами, триптани рекомендують пацієнтам з дуже сильним головним болем (ступінь II-IV за шкалою MIDAS).

Висновки

Мігрень протягом багатьох десятиліть залишається однією з найбільш частих причин звернення до лікаря. Ця категорія головного болю вражає переважно людей молодого віку, в першу чергу жінок. Для діагностики мігрені розроблені чіткі критерії та скринінговий тест «ID Migraine». Купірування гострого нападу має велике значення і для полегшення стану хворого, і для профілактики хронізації процесу. **Етол Форт, єдиний на українському ринку етодолак, зарекомендував себе як ефективний, безпечний та швидкий засіб для купірування гострого нападу мігрені.**

Підготувала ***Марія Маковецька***

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Роздуми про реформу первинної медичної допомоги: задуми, перші кроки та ризики

Багато років поспіль тривають розмови щодо реформи системи охорони здоров'я в Україні взагалі й у сфері первинної медичної допомоги (ПМД) зокрема. Зроблено чимало, система ПМД працює, незважаючи на багаторічну непослідовність упровадження змін, відсутність системності і наступності у проведенні реформи.

ПМД потерпає від частих змін керівників медичної сфери й урядових команд, відсутності справжнього патронату і лобіювання інтересів працівників первинки з боку очільників Міністерства охорони здоров'я (МОЗ), більшість з яких не пройшли цей етап у своїй біографії, не перейнялися запитами первинки. Чиновники від медицини часто, навпаки, орієнтовані на інтереси вторинної і третинної допомоги, які, безумовно, також важливі. Не сформовано належної поваги до особи лікаря ПМД і особливо сімейного лікаря. Причому, що прикро і навіть підступно, ця неповага притаманна і на рівні медичного середовища, а також у системі вищої медичної освіти.

Л.С. Бабінець

Однак не треба забувати, що на етапі ПМД населення світу отримує 80-90% усіх медичних послуг, а чисельність медичних працівників на первинці чи не найвища. ПМД у системі найуспішніших медицин світу забезпечує найбільш наближену до людей медичну допомогу, а її ефективність дозволяє зберегти здоров'я людей, проводити профілактику виникнення хвороб і запобігання прогресуванню вже існуючих. Найголовніше – ефективна ПМД дає можливість зробити більш економічною всю систему охорони здоров'я в країні. Адже завдяки оптимізації ПМД із залученням реальних коштів і за рахунок цього укріпленню її матеріально-технічної бази та кадрового складу значно зменшаться потреби населення в послугах вторинної і третинної медичної допомоги. А це, у свою чергу, дозволить модернізувати заклади вторинки і третинки технологічно і кадрово, що на сьогодні є нагальною потребою.

Чи не вперше за історію реформ у сфері медицини з'явилася надія на системні зміни в охороні здоров'я. Принаймні в представленій чіткій програмі дій і в послідовних кроках команди МОЗ є логіка, вбачається системність, реальні важелі для заслону корупції, яка впродовж багатьох років не дозволяє отримати ефективного результату. Запропоновані зміни розроблено задля реалізації Концепції реформи фінансування системи охорони здоров'я України, затвердженої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2016 р. № 1013-р, та дотримання державної політики децентралізації.

Важливим кроком має стати створення і запровадження нової моделі фінансування, яка б забезпечила чіткі та прозорі гарантії держави стосовно обсягу безоплатної медичної допомоги, ефективний і справедливий розподіл публічних коштів, скорочення неформальних платежів, що сприятиме поліпшенню якості медичної допомоги. Одним із принципів, який декларується, у тому числі на рівні ПМД, є конкуренція постачальників медичної допомоги, що створить мотивацію для надання якісніших послуг, впровадження науково обґрунтованих та економічно ефективних методів роботи, забезпечення дотримання клінічних протоколів та професійних стандартів. Як це майже в усіх високорозвинених країнах, пропонується залучити до надання медичної допомоги за рахунок бюджетних коштів заклади охорони здоров'я (ЗОЗ) усіх форм власності і забезпечити прозорість оплати їхньої діяльності на основі обліку об'єктивних показників роботи. Зокрема, планується запровадити оплату на основі єдиного тарифу за обслуговування однієї людини, яка уклала із сімейним лікарем відповідний договір.

Нова редакція Закону України «Про основи законодавства України про охорону здоров'я» (стаття 35) дозволить запровадити конкурентність відносин у сфері ПМД за рахунок залучення до надання послуг за бюджетні кошти (тобто безоплатних для населення) ЗОЗ приватної форми власності, а також медичних працівників, які провадять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи – підприємці (ФОП) і функціонують як самостійні суб'єкти надання ПМД, не перебуваючи у цивільно-правових відносинах із ЗОЗ.

Національна служба здоров'я України (НСЗУ), яка створюється згідно з новою програмою реформи, стане єдиним прозорим і контрольованим замовником послуг медичного обслуговування і допомоги. Це дозволить значно підвищити ефективність використання бюджетних коштів: оплата не просто роботи закладів і людей, а саме за фактом надання реальних гарантованих населенню послуг.

Важливим є також регіонально-територіальний аспект плану реформи, оскільки це дозволить на місцях вирішувати, чи доцільно утримувати центри ПМД, більшість з яких розташовані в районних центрах, чи самостійно розвивати ПМД на своїй території, створивши власну мережу суб'єктів надання послуг. Це сприятиме посиленню конкуренції та підвищенню якості послуг.

Безумовно, що такий план реформ спричинив неприйняття і нерозуміння, часто самих лікарів і працівників ПМД, оскільки вимагає мужності і готовності протистояти старій забюрократизованій адміністративній системі. Але потрібно розуміти, що для тих, хто має готовність і впевненість у своїй професійній і менеджерській компетенції, з'явиться можливість спробувати працювати самостійно, а не тільки «кивати» у бік успішних колег із Польщі, Словаччини, Естонії та інших країн.

Можливо, це сприятиме підвищенню ефективності роботи вже створених центрів ПМД, оптимізації їх кадрового і матеріально-технічного забезпечення, зниженню рівня бюрократизації, посиленню орієнтованості на потреби населення і працівників (лікарів та іншого медичного персоналу).

Важливим моментом реформування є сприяння створенню реального ринку праці в галузі медицини. Збільшення конкуренції серед суб'єктів надання ПМД, яке підкріплюватиметься державою законодавчо і фінансово, збільшить мобільність трудових ресурсів у цій сфері й уможливить організацію нових робочих місць.

Заслуговує на повагу чіткість формулювання плану запровадження нової моделі фінансування ПМД у 2017 р. Як перший крок пропонується нова бюджетна програма «Фінансування ПМД», створена за рахунок вилучення з обсягів субвенції коштів на ПМД. За новою формулою перераховуються обсяги медичної субвенції для міст, районів, об'єднаних територіальних громад та областей. Відповідні зміни вносяться до закону про Держбюджет-2017. Розпорядником коштів є МОЗ або НСЗУ.

Другим кроком є підготовка реєстрів пацієнтів – зеленого і червоного. Зелений реєстр – це дані в розрізі суб'єктів надання ПМД про кількість пацієнтів, які уклали декларації про вибір лікаря ПМД із лікарями відповідного закладу (або з відповідним ФОП). Цей реєстр почне формуватися після початку приписної кампанії і поступово

Продовження на стор. 66.

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Роздуми про реформу первинної медичної допомоги: задуми, перші кроки та ризики

Продовження. Початок на стор. 65.

наповнюватиметься. Червоний – це дані в розрізі закладів про кількість пацієнтів згідно з їхньою офіційною «приписко́ю» до певного закладу ПМД, який на сьогодні формується за даними, зібраними в закладах ПМД через ОДА (до 1.03.2017), і уточнюватиметься. Це уточнення полягатиме у виключенні з червоного реєстру тих осіб, які переходять у зелений, підписуючи декларації. Метою є уникнення подвійного фінансування. З 1.03.2017 стартувала приписна кампанія, в ході якої буде сформовано зелений реєстр, що дасть можливість визначити для кожного закладу ПМД кількість та статево-вікову структуру пацієнтів, які уклали декларації з лікарями цього закладу.

У запровадженій електронній системі E-Health передбачається можливість автоматично визначати за місцем реєстрації нового пацієнта, до якого закладу ПМД він офіційно приписаний, а здійснюватиметься коригування червоного реєстру в розрізі закладів, а не в розрізі окремих осіб. Це дозволить зменшити загальну кількість приписаних до закладу пацієнтів на ту кількість осіб, яка уклала декларації з тим чи іншим закладом.

Розроблено також практичний механізм такого коригування. Коли в зеленому реєстрі з'являтиметься новий пацієнт, система E-Health автоматично коригуватиме червоний реєстр: одна одиниця зніматиметься з того закладу, до якої людина належить за місцем проживання.

Третій крок реформи ПМД – нова схема фінансування з 1.07.2017. Для обрахунку фінансування на ІІ півріччя МОЗ фіксує кількість людей, які встигли підписати декларацію (зелений реєстр) станом на 1.05.2017, причому формування цього реєстру триватиме.

Також Кабмін визначає і затверджує своєю постановою «капітаційну ставку» для фінансування ПМД на ІІ півріччя і деталізований перелік послуг, що входять до гарантованого пакету медичної допомоги на ІІ півріччя і повинні бути забезпечені за відповідні кошти. Капітаційна ставка являє собою обсяг бюджетної програми «Фінансування ПМД», розподілений на 42,6 млн населення (усе населення країни без АРК та м. Севастополя станом на 1.12.2016). Однак ця ставка може бути і нижчою (для формування тимчасового резерву коштів). МОЗ/НСЗУ розподіляє кошти шляхом множення капітаційної ставки на кількість пацієнтів для кожного закладу – як із червоного реєстру (офіційно приписаних, які залишилися після постійного коригування), так і із зеленого (нових, згідно з деклараціями). На підставі визначених обсягів фінансування кожен із суб'єктів ПМД підготує план використання бюджетних коштів до кінця 2017 року за скороченою формою економічної класифікації видатків бюджету і надішле на затвердження в МОЗ/НСЗУ.

Описана формула демонструє, що коригування червоного реєстру необхідне для уникнення подвійного виділення коштів на заклад. Якщо декларації не підпише жодна людина, усі кошти розподілятимуться виключно за червоним реєстром. Однак при переході пацієнта в інший заклад, відповідну суму необхідно знімати з того закладу, до якого він був «приписаний» раніше. Нова модель не припускає виділення закладам іншого (додаткового) фінансування, крім розрахованого за капітаційною ставкою. Тому суб'єкти надання ПМД, створені як нові юридичні особи після старту приписної кампанії, повинні будуть якомога швидше набрати достатню кількість пацієнтів у зелений реєстр для отримання фінансування або мають знаходити тимчасові можливості фінансування, наприклад, домовляючись із місцевою владою. Заклади, пацієнти яких будуть незадоволені послугами і почнуть активно підписувати декларації з іншими суб'єктами надання ПМД, можуть відчувати стрімке скорочення кількості осіб, приписаних до них у червоному реєстрі за відсутності нових у зеленому. Вони стикнуться зі зменшенням фінансування і будуть вимушені вжити заходів для подолання цієї проблеми. Це й стане мотивацією для медиків ПМД покращувати якість обслуговування населення, що і є головною метою реформи.

Подальше поновлення реєстрів і обсягів фінансування надавачів послуг ПМД проводитиметься постійно і затверджуватиметься щоквартально. При витрачанні коштів нової бюджетної програми може виникнути залишок на початок року, який пропонується розподілити на фінансування виплат суб'єктам надання ПМД для заходів з розвитку та адаптації до нової моделі фінансування. Реалізація реформи ПМД вимагає швидких дій не тільки центральної влади (узгодження з Мінфіном; внесення змін до Бюджетного кодексу та до закону про Держбюджет 2017), а й місцевої (оперативний збір даних для формування червоного реєстру за допомогою ОДА; готовність системи E-Health до приписної кампанії; підтримка активних нових суб'єктів надання ПМД).

Учасниками проведення важливої реформи ПМД мають стати професійні асоціації сімейної медицини як на рівні держави, так і регіональні, причому не тільки з критикою, але й з конструктивними пропозиціями, які б враховували особливості окремих регіонів, реалії українського народного господарства, менталітету населення і медичної спільноти.

На завершення зустрічі із сімейними лікарями та іншими фахівцями ПМД Тернопільської області Уляна Супрун сказала: «Нехай нас не буде одразу 50% однодумців, нехай не 30, а тільки 15%, але це вже сила, це дає змогу почати рухатися шляхом реформи». Із цих слів стає зрозумілим, що в. о. міністра охорони здоров'я України, яку часто звинувачують у незнанні наших реалій, насправді добре обізнана зі складною ситуацією в системі охорони здоров'я та масштабами протидії адміністративного апарату на місцях, зневіри і часто байдужості самих лікарів і медичних працівників ПМД, а найголовніше – корупції в системі. Вважаю, що треба активніше висловлювати свою думку щодо необхідності змін «на марші» реформи, не нарікати на когось, а триматися активної громадянської позиції.

Крім того, існують і системні ризики. Один з головних – невпевненість населення і медпрацівників у тому, що програму реформ буде продовжено при можливій наступній зміні владних команд.

Важливим є також той факт, що реформа системи охорони здоров'я безпосередньо залежить від рівня розвитку економіки і суспільства в цілому. Доки не запрацює виробництво, добробут людей не стане задовільним, держава не стане правовою, доки ми не подолаємо корупцію на всіх рівнях, а в країні не запанує мир, доти важко буде повірити в успішність реформи системи охорони здоров'я.

Проте треба рухатися, бо дорогу здолає той, хто йде.

Громадська організація "Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників"

Громадська організація «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників»

У травні цього року було створено **Громадську організацію (ГО) «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників»**. У її лавах – медичні працівники з більшості адміністративно-територіальних одиниць України. **Організація** на законних підставах забезпечує надійний захист прав та інтересів медичних працівників.

Основними її завданнями є:

- забезпечення фінансового благополуччя та соціальних гарантій для медичних працівників;
- збільшення заробітної плати та окладів медичних працівників та водіїв бригад екстреної медичної допомоги;
- усунення порушень міжпосадових (міжкваліфікаційних) співвідношень у розмірі оплати кваліфікованої і некваліфікованої праці працівників бюджетної сфери;
- забезпечення належних та безпечних умов праці медичних працівників;
- удосконалення законодавчого механізму забезпечення належної безпеки медичним працівникам, фізичним особам – підприємцям, які провадять господарську діяльність з медичної практики, та працівникам системи екстреної медичної допомоги, які входять до складу бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги під час надання медичної допомоги (встановлення адміністративної та кримінальної відповідальності з метою захисту життя, здоров'я медичних працівників, усунення перешкод у наданні ними медичної допомоги);
- забезпечення збалансованості професійних обов'язків та професійних прав медичних працівників;
- підвищення кваліфікації та професійної підготовки медичних працівників, що, у свою чергу, сприятиме підвищенню якості медичної допомоги;
- запровадження страхування професійної діяльності медичних працівників («страхування від медичної помилки»).

На шпальтах видання в рубриці «ЗАПИТАННЯ – ВІДПОВІДЬ» фахові консультації медичним працівникам – читачам «Медичної газети «Здоров'я України» надаватимуть юристи **ГО «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників»**. Чекаємо на ваші запитання за електронною адресою: health-ukr@ ukr.net.

На запитання читачів відповідають юристи **ГО «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників»:**

? Я закінчила ВНЗ у 2009 році (не медицина). Після декретної відпустки навчалася на комерційних курсах і зараз працюю косметологом. Чи можу я отримати середню медичну освіту (медсестра) і як? Чи можна навчатися заочно або на вечірній формі навчання? Чи, можливо, існують курси, що передбачають отримання диплома держзразка?

Відповідно до ст. 44 Закону України «Про вищу освіту» прийом на навчання до вищих навчальних закладів здійснюється на конкурсній основі відповідно до Умов прийому на навчання до вищих навчальних закладів, затверджених центральним органом виконавчої влади у сфері освіти і науки. Умови конкурсу повинні забезпечувати дотримання прав особи у сфері освіти.

Конкурсний відбір та зарахування абітурієнтів на навчання до вищих навчальних закладів усіх форм власності та підпорядкування здійснюються в порядку, регламентованому Умовами прийому на навчання до вищих навчальних закладів України у 2017 р., затвердженими наказом Міністерства освіти та науки України від 13.10.2016 р. № 1236 та іншими нормативними актами Міністерства освіти та науки України.

Крім того, кожен навчальний заклад розробляє власні Правила прийому.

Для отримання роз'яснень, з'ясування умов прийому та навчання в певному навчальному закладі доцільно звернутися до Приймальної комісії відповідного закладу.

Щодо мережі вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів, то в підпорядкуванні МОЗ України – головного державного замовника на підготовку медичних та фармацевтичних кадрів – перебуває 17 вищих навчальних закладів, у тому числі:

1. ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет».
2. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
3. ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».
4. Донецький національний медичний університет.
5. Запорізький державний медичний університет.
6. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».
7. ДЗ «Луганський державний медичний університет».
8. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького.
9. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця.
10. Національний фармацевтичний університет.
11. Одеський національний медичний університет.
12. ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України».
13. ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія».
14. Харківський національний медичний університет.
15. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України».
16. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.
17. Харківська медична академія післядипломної освіти.

У структурах вищих навчальних закладів, підпорядкованих МОЗ України, функціонують 10 коледжів:

1. Медичний коледж ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».
2. Медичний коледж Донецького національного медичного університету.
3. Медичний коледж Запорізького державного медичного університету.
4. Медичний коледж ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».
5. Медичний коледж Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
6. Медичний коледж Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.
7. Коледж Національного фармацевтичного університету.
8. Медичний коледж ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія».
9. Медичний коледж Харківського національного медичного університету.
10. Медичний коледж Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Підготовку молодших медичних та фармацевтичних спеціалістів з вищою освітою здійснюють також 86 навчальних закладів, які фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, а саме: 63 коледжі, 20 медичних училищ, Львівський інститут медсестринства та лабораторної медицини ім. Андрея Крупинського, Житомирський інститут медсестринства, Черкаська медична академія.

? Медична сестра офтальмологічного кабінету під час проведення амбулаторних операцій працює з розчинами для дезінфекції, що передбачено її посадовими обов'язками. Чи може вона отримувати доплату в розмірі 10% посадового окладу? Чи вважаються такі умови праці шкідливими? Якщо так, чи передбачає це певні доплати і надання додаткових днів до відпустки?

Відповідно до п. 3.4.7 розділу «Інші доплати» спільного наказу Міністерства праці та соціальної політики України та Міністерства охорони здоров'я України від 05.10.2005 р. № 308/519 «Про впорядкування Умов оплати праці працівників закладів охорони здоров'я та установ соціального захисту населення» (далі – наказ № 308/519) працівникам, які використовують у роботі дезінфекційні засоби, а також працівникам, які зайняті прибиранням туалетів, установлюється доплата в розмірі 10% посадового окладу (тарифної ставки).

Згідно з п. 1.6 розділу «Загальні положення» наказу № 308/519 конкретні розміри доплат, надбавок та інших виплат визначаються керівником закладу, установи за рахунок і в межах фонду заробітної плати та відображаються в розрахункових відомостях на виплату заробітної плати.

Перелік посад працівників, які застосовують у роботі дезінфекційні засоби, затверджується в колективному договорі між власником або уповноваженим ним органом з одного боку і профспілковим комітетом – з іншого.

Атестація робочих місць для встановлення цієї доплати не проводиться.

Отже, зазначена доплата встановлюється працівникам за роботу в шкідливих умовах праці за переліком посад, затверджених колективним договором закладу, у межах коштів, передбачених на оплату праці в кошторисі доходів та видатків закладу, за умови включення цих робіт до посадових інструкцій працівників.

Підготувала ***Олександра Мєркулова***

Урядовий вісник: про проблеми та шляхи їх вирішення

На засіданні Комітету Верховної Ради (ВР) з питань охорони здоров'я (далі – Комітету), яке відбулося 20 червня, народні депутати України заслухали інформацію Рахункової палати України та Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України про результати аудиту ефективності використання коштів медичної субвенції, спрямованих на здійснення заходів Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз (ТБ) на 2012-2016 рр. (далі – Програми), що завершилася 31 грудня минулого року.

Загалом на виконання Програми було спрямовано 3,2 млрд грн (2,1 – бюджетні кошти, 1,1 млрд грн – ресурси міжнародних організацій).

Звіт Рахункової палати (оприлюднений на офіційному сайті у травні поточного року) проаналізував **Ігор Миколайович Заремба, головний контролер, директор департаменту з питань промисловості, виробничої інфраструктури та державної власності Рахункової палати**.

За результатами аудиту зроблено невтішні висновки: МОЗ не забезпечило належного виконання її завдань та досягнення запланованих результатів; державні кошти використовувалися непродуктивно, неекономно та нерезультативно. Майже 82% заходів реалізовані частково або не виконані взагалі (із 61 запланованого параметру частково реалізовано 47, виконано повністю – 8; з 95 показників не досягнуто 67, виконано частково – 5).

Порівняно з 2011 р.:

✓ рівень загальної захворюваності на ТБ ↓14%;

✓ смертність від ТБ ↓37,5%;

✓ смертність від ТБ/ВІЛ/СНІДу ↓31%;

✓ рівень захворюваності на ТБ серед дітей до 14 років ↑8,6%;

✓ рівень захворюваності на ТБ/ВІЛ/СНІД серед дітей до 14 років ↑25,7%.

Збільшилася кількість випадків захворювання на мультирезистентний ТБ (+68,6%) на 100 тис. населення – за цим показником Україна увійшла до п'ятірки лідерів світового антирейтингу.

Вартість 2-річного курсу лікування цього варіанту патології оцінюють приблизно в 100 тис. грн. Такі масштаби поширення хвороби створюють реальну загрозу національній безпеці держави. При цьому Національна стратегія інформаційної кампанії з питань протидії захворюванню на ТБ досі не затверджена МОЗ. Недостатньо активною є й робота серед внутрішньо переміщених осіб, учасників АТО.

Не досягнуто запланованих показників стосовно кількості закладів охорони здоров'я, які повинні відповідати вимогам інфекційного контролю щодо ТБ (72,6% закладів первинної мережі та 66,8% протитуберкульозних закладів).

Рівень захворюваності на ТБ серед медичних працівників збільшився на 124%.

Позитивний результат лікування осіб, які вперше захворіли на легеневий та мультирезистентний ТБ, спостерігався в 76 та 53% випадків відповідно (Програма визначала ці показники як 80 і 65%, ВООЗ – 85 і 75%).

На фоні здебільшого задовільного нормативно-правового забезпечення наявні певні прогалини: хоча Програма завершилася 1 січня 2017 року, МОЗ не вжило заходів щодо затвердження нової програми; не встановлено порядку проведення хіміопрофілактики для дітей з ТБ; не розроблено уніфікований клінічний протокол для лікування дітей з ТБ.

На жаль, МОЗ не врахувало попередні рекомендації Рахункової палати щодо удосконалення реєстрації оптово-відпускних цін шляхом декларування їх змін (при здійсненні закупівель не вдалося досягти реальної економії) та своєчасної закупівлі ліків і витратних матеріалів, що створило ризики переривання процесу лікування ТБ для багатьох хворих. Також не розроблено і не затверджено національні стандарти з лабораторної діагностики ТБ (за інформацією, наданою МОЗ, їх впровадження заплановано до кінця 2017 року). Порушення мають системний характер.

До проектів кошторисів Програми на 2015-2016 рр. включено видатки на суму 443 млн грн за відсутності належних розрахунків та обґрунтувань. Планування бюджетних асигнувань на закупівлю ліків, тестів і витратних матеріалів здійснювалося з порушенням бюджетного законодавства; не було створено рівного доступу населення до діагностики та лікування ТБ. Потреби в ліках за рахунок бюджетних коштів забезпечувалися на 31-105%, у тестах і витратних матеріалах – на 1-101%. Через відсутність контролю

обсяг замовлених у 2016 р. ліків майже на 8 млн грн менший, ніж обсяг коштів, передбачений на їх закупівлю. У разі ненадання додаткових заявок на закупівлю медикаментів зазначені кошти залишаться невикористаними. При цьому видатки на лікування ТБ у 2015-2016 рр. не дозволили створити річний резервний запас препаратів (200%) і становили 70 і 58% відповідно від обрахованої потреби.

У 2015-2016 рр. закупівлею ліків, тестів і витратних матеріалів для лікування ТБ займалася Програма розвитку ООН (ПРООН), однак при відборі організації для здійснення закупівель не було

забезпечено прозорості (пропозиції інших організацій МОЗ залишило без розгляду). Разом із тим закупівлі ПРООН виявилися більш економічно вигідними порівняно з такими МОЗ: ціна 14 препаратів була у 8,6 раза менша порівняно з такою для МОЗ у 2014 р., тому обсяг закупівель вдалося збільшити на 54%, 8 виробів закуповувалися в 7,4 раза дешевше, їх придбано на 12% більше. Через зволікання з вдосконаленням нормативної бази виникли суттєві затримки з поставками: станом на 1 квітня 2017 р. не було повністю здійснено поставки за 2015 рік; при цьому в договорах МОЗ не передбачило відповідальності ПРООН за порушення термінів поставок.

Наявні кричущі недоліки й щодо використання ліків: термін придатності протитуберкульозних препаратів на суму 1,3 млн грн завершився, їх не вдалося використати й доведеться утилізувати, що передбачає додаткові збитки для держави.

МОЗ не налагодило партнерства з ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» і закладами охорони здоров'я, не здійснювало моніторинг рівня забезпечення лікарень препаратами для лікування ТБ. Як наслідок, через закінчення терміну придатності втрачено препаратів на 3,4 млн грн, придбаних Глобальним фондом для боротьби зі СНІДом, ТБ і малярією і отриманих як гуманітарна допомога від Глобального лікарського фонду.

На складах ТОВ «Фалбі», яке відповідає за зберігання й поставку протитуберкульозних ліків у медичні установи, накопичено залишків на суму 46,2 млн грн; деякі з них стануть непридатними найближчим часом.

Роман Романович Ілик, заступник міністра охорони здоров'я, пообіцяв забезпечити дієвий контроль за використанням коштів та протитуберкульозних ліків, а також прискоренням поставок препаратів: «9 червня Міністерству закордонних справ та міжнародним агенціям розіслані листи-запрошення щодо участі в процесі закупівель; наказом № 486 затверджено номенклатуру протитуберкульозних препаратів та виробів медичного призначення за напрямом «Туберкульоз», на сьогодні опрацьовуються технічні завдання. Сформовано робочу групу з перегляду уніфікованого протоколу лікування ТБ серед дітей». За інформацією, що надали представники МОЗ, через неритмічну поставку протитуберкульозних препаратів у 2014 р. з метою уникнення переривання лікування Глобальний фонд додатково надав Україні медикаменти. Внаслідок цього в деяких регіонах спостерігалася «перенасиченість» ліками. Певну кількість препаратів дійсно було втрачено у зв'язку із завершенням терміну їх придатності (наприклад, у Рівненській області протерміновано препаратів на 500 тис. грн).

«У результаті реалізації Програми спостерігалося збільшення рівня захворюваності на ТБ/ВІЛ/СНІД та мультирезистентний ТБ. Це свідчить про те, що вона неефективна, ми неправильно лікуємо! Потрібно радикально змінювати підходи до терапії ТБ і заходи з протидії епідемії», – підкреслив **Олексій Миколайович Кириченко, член Комітету**. «Питання лікування ТБ має вирішуватися стратегічно, по-державницьки. Терапія ТБ – соціальне питання. Тільки медикаментами його не вирішити», – підтримав колегу **Андрій Федорович Шипко, член Комітету. Павло Ковтонюк, заступник міністра охорони здоров'я**, зазначив: «При створенні нової програми слід проаналізувати попередню, виокремити з неї дієві принципи та врахувати позитивний досвід».

«Завершилися програми з онкології, репродуктивного здоров'я, ТБ. Що ми маємо? Відсутні програми → немає відповідальних → епідемії та жахлива смертність. Я неодноразово висвітлював цю проблему Володимиру Гройсману, проте досі не вдалося зрушити з «мертвої точки», – звернув увагу присутніх на катастрофічну ситуацію щодо державних програм **Костянтин Володимирович Яриніч, член Комітету**.

«Зараз кошти на лікування ТБ надходять у хаотичному порядку, на «гасіння пожежі». Необхідно якомога швидше розробити та подати на розгляд ВР нову програму протидії захворюванню на ТБ та усунути виявлені аудитом недоліки», – озвучили одностайну думку учасники засідання.

Підготувала ***Ольга Радучич***

И.М. Трахтенберг, академик НАМН, член-корреспондент НАН Украины, **Ю.Г. Виленский**, к м.н., г. Киев

Памяти Петра Николаевича Витте

Писать об ушедшей в Вечность незаурядной личности, близкой по интересам, отношению к делу, человеке своего поколения, всегда тяжело, однако наш моральный долг как раз и состоит в том, чтобы отдать дань Человеку с большой буквы. Чтобы помнили...

Петр Николаевич Витте

Петр Николаевич Витте, талантливый ученый-гигиенист, яркий пример интеллектуала- универсала, представитель славной научной династии, прожил всего 69 лет. Как и его отец, профессор Николай Карлович Витте, крупный ученый-физиолог, один из руководителей Института гигиены труда и профессиональных заболеваний.

Николай Карлович родился на Черкасчине в семье военного – Карла Францевича Витте. В студенческие годы на Н.К. Витте огромное влияние оказал академик Василий Юрьевич Чаговец – основоположник многих новых направлений в физиологии. Позже Николай Карлович стал одним из ближайших его учеников, а спустя время – основателем современной физиологии труда.

Он развивал это научное направление в киевском Институте гигиены труда и профессиональных заболеваний, где руководил отделом физиологии труда. С 1944 по 1946 год Н.К. Витте возглавлял институт, занимался его восстановлением в трудный послевоенный период. Все эти годы Николай Карлович много времени и внимания уделял также педагогической деятельности – руководил кафедрой нормальной физиологии вначале в Винницком, а затем в Киевском медицинских институтах.

Существует история предполагаемого знакомства Николая Карловича с Михаилом Булгаковым. Николай Витте, родившийся в 1899 году, мог быть сокурсником Николая Булгакова, брата знаменитого писателя, по медицинскому факультету Университета Св. Владимира в Киеве. Поэтому версия о том, что Михаил Булгаков, вернувшийся из провинции в марте 1917 года за получением диплома, задолго до своей «Белой гвардии» беседовал о происходящем в Городе именно с Николаем Витте, вполне реальна.

Петр Николаевич, избрав своей профессией медицину, продолжил дело отца. Вся трудовая деятельность Петра Витте связана с Институтом гигиены труда и профзаболеваний, куда он пришел работать в 1969 году, будучи еще студентом, и где трудился много лет, оставаясь при этом скромным человеком, всецело преданным любимому делу. Основным направлением его научной деятельности была эпидемиология профзаболеваний. Петр Николаевич руководил группой анализа и оценки профессиональных рисков.

Незаурядные организаторские способности, превосходное владение английским языком способствовали его успешной работе в качестве руководителя международного отдела института, а знание процедуры протокола официальных конференций и встреч, преимущественно в рамках Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ЮНИСЕФ, Международной организации труда (МОТ), обусловили выдвижение кандидатуры Петра Николаевича в качестве менеджера подобных форматов. И с возложенной на него миссией он всегда справлялся безукоризненно. Одним из последних таких проектов, который осуществлялся под руководством Петра Николаевича в период с 2013 по 2015 год, был грант Международного центра Фогарти при Национальном институте здоровья США по реализации и разработке Стратегии развития медицины труда и последующих исследований в области экологии в Украине. Дальнейшие совместные научные исследования в этой сфере планировались на 2017-2020 гг.

Нельзя не упомянуть о том, что П.Н. Витте всегда и во всем был не просто единомышленником, но и, без преувеличения, «вторым я» Юрия Ильича Кундиева, развивая и воплощая в жизнь многие его идеи и начинания. Одним из таких направлений стали вопросы биоэтики, которым Петр Николаевич уделял много внимания. Он принимал активное участие в организации национальных конгрессов по биоэтике. Благодаря, в том числе, и стараниям П.Н. Витте они стали одними из важнейших событий в жизни украинского медицинского сообщества, а принятые на них резолюции – настоящими манифестами по биоэтике, адресованными всем, кого волнует нравственная сторона деятельности человека в медицине и биологии.

Открытие коллажа фресок в Институте медицины труда. На фотографии (слева направо): Наталья Витте (сестра П.Н. Витте), академик Л.А. Пыриг, П.Н. Витте, Елена Витте (дочь П.Н. Витте)

Петр Николаевич также сотрудничал со многими организациями, занимающимися вопросами биоэтики, как в Украине, так и за ее пределами. В 2003 г. он был приглашен в Лондон в качестве постоянного члена созданной под патронатом Европейского союза и ВОЗ организации «Стратегическая инициатива развития возможностей этической экспертизы» и члена координационного комитета Европейского форума по надлежащей клинической практике; выступал с докладами в Южной Корее и Израиле на конференциях CITI Program (г. Майами, США); был организатором обучающих программ в Украине Центра медицины после Холокоста (г. Хьюстон, США).

Петру Николаевичу принадлежит ведущая роль в создании музея Института медицины труда, он участвовал в подготовке интересных экспозиций. Многим запомнился фортепианный концерт в честь открытия коллажа христианских фресок в конференц-зале этого учреждения – бывшего храма Мариинско-Благовещенской общины сестер милосердия. Коллаж был воссоздан по замыслу Юрия Ильича Кундиева, и его показ сопровождался выступлением профессора по классу фортепиано Киевской консерватории Натальи Витте – старшей дочери Николая Карловича и сестры Петра Николаевича.

Еще одним направлением, над которым Петр Николаевич работал под руководством Ю.И. Кундиева, был международный проект изучения радиационно-обусловленной катаракты после Чернобыльской катастрофы. Работа велась Институтом медицины труда Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины (руководители проекта – Ю. Кундиев, П. Витте) совместно с Научным центром радиационной медицины АМН Украины (руководитель проекта – В. Чумак) и Колумбийским университетом США (руководитель проекта – Б. Воргул). По результатам проведенных исследований Петр Николаевич с соавторами был выдвинут на Государственную премию Украины в области науки и техники.

Петр Николаевич был достаточно равнодушен к научным титулам. Больше всего его интересовала практическая часть деятельности. Например, результаты исследования радиационной катаракты привели к пересмотру международных стандартов радиационной безопасности МАГАТЭ и ЕВРАТОМ: существенному (в 7,5 раза) уменьшению предельно допустимой дозы профессионального облучения хрусталика глаза. По этой теме была написана монография «Оценка риска радиации для органа зрения среди населения, находящегося под воздействием радиационного загрязнения окружающей среды» (Юнк А., Кундиев Ю., Витте П., Воргул Б.), изданная в Бостоне в 1999 г.

Посвящая практической стороне своей научной работы значительную часть времени, Петр Николаевич меньше всего думал о званиях и наградах. Как писал Евгений Евтушенко: «И тем я делаю карьеру, что я не делаю ее...» Но в высшем, человеческом, смысле карьера П.Н. Витте состоялась. Это был доброжелательный, отзывчивый, очень добрый человек – никогда не отказывал в помощи тем, кто к нему обращался. Он умел располагать к себе людей, а круг общения у него был очень обширный. Все, кто сталкивался с ним по работе, становились впоследствии его хорошими

Конференция по биоэтике в Музее истории медицины, г. Киев, 2016 г. На фотографии (слева направо): П.Н. Витте, академик Ю.И. Кундиев, профессор Сьюзен Миллер (США)

знакомыми и даже друзьями. Заботливый и любящий сын, брат, муж, отец, дедушка... Петр Николаевич обожал своего внука, общение с ним приносило ему огромную радость и давало силы и энергию для дальнейшей работы.

Глубоко переживал он уход из жизни своего учителя и друга – Юрия Ильича Кундиева. И всего лишь три месяца спустя, в апреле 2017-го, увлеченный множеством научных идей, начинаний, проектов, Петр Николаевич был внезапно сражен тяжелым инсультом.

Он, безусловно, навсегда останется в памяти и сердцах знавших и любивших его людей – и наше эссе, думаем, послужит объяснением, почему это обязательно будет именно так.

ПРЕС-РЕЛІЗ

В Україні відкриється перша Сімейна кімната Рональда МакДональда

Фундація «Дім Рональда МакДональда» підписала договір оренди приміщення у Львівській обласній дитячій клінічній лікарні (ЛОДКЛ) «Охматдит» з метою відкрити першу в Україні Сімейну кімнату Рональда МакДональда, щоб допомогти родинам бути поруч із хворими дітьми. Відкриття Сімейної кімнати заплановане на осінь.

Сімейна кімната Рональда МакДональда – це місце в лікарні, де батьки і родичі маленьких пацієнтів зможуть відпочити, поспати, поїсти, набратися сил і провести час із дитиною. Сімейна кімната у ЛОДКЛ «Охматдит» дасть змогу родинам проводити максимум часу з хворими дітьми. Згідно з міжнародними дослідженнями (Franck et al. Families, Systems & Health, 2013), спільне перебування в лікарні покращує здатність родин долати труднощі, допомагає знизити рівень стресу й тривоги.

Кімната з'явиться завдяки Фундації «Дім Рональда МакДональда в Україні», що є частиною однойменної глобальної благодійної мережі. У світі наразі працюють уже 208 Сімейних кімнат у 64 країнах.

Кошти на облаштування Сімейної кімнати було зібрано в рамках 15-ї благодійної програми «Долонька щастя» в ресторанах «МакДональдз» у листопаді 2016 р.

«Поява першої в Україні Сімейної кімнати – це знакова подія для всього регіону, адже ЛОДКЛ «Охматдит» приймає на лікування дітей не лише з Львівщини, а й з усієї Західної України. Підтримуючи відкриття Сімейної кімнати, ми сприяємо розвитку сімейно орієнтованої медицини, яка на перше місце ставить потреби родини»,– прокоментувала директор департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації Ірина Микичак.

«У нашій лікарні 380 ліжок. Щороку до нас звертаються до 55 тис. пацієнтів, із них 20 тис. потрапляють у стаціонар. Під час лікування за найменшими пацієнтами зазвичай доглядають родичі. І ми тішимося, що в них з'явиться змога користуватися Сімейною кімнатою у найскладніші моменти життя. Дитина не має залишатися в лікарні без родинного тепла, оскільки любов рідних – потужний ресурс у боротьбі з недугою»,– прокоментувала головний лікар ЛОДКЛ «Охматдит» Мар'яна Возниця.

«Обираючи лікарню для партнерства, Фундація орієнтувалася передусім на ті заклади, які приймають на лікування багато дітей і відчувають найгострішу потребу в Сімейній кімнаті. Переконана, що Сімейна кімната в ЛОДКЛ «Охматдит» стане тим місцем, де родичі хворих дітей зможуть бути найкращою підтримкою для них. І це тільки початок, оскільки ми плануємо відкрити подібні кімнати в дитячих лікарнях в інших містах»,– зазначила директор Фундації «Дім Рональда МакДональда в Україні» Анастасія Зражевська.

Про Фундацію «Дім Рональда МакДональда»

Організація заснована 1974 року в США і сьогодні працює в 64 країнах. Завдяки двом основним програмам – «Будинок Рональда МакДональда» та «Сімейна кімната Рональда МакДональда» – Фундація допомагає родинам бути поруч із хворими дітьми у лікарні. З Фундацією співпрацюють 84% провідних дитячих лікарень світу. Щороку допомогу Фундації отримують понад 7 млн дітей та їхніх рідних. Детальніше на сайті https://www.rmhc.org/.

Діяльність в Україні

У нашій країні Фундація розпочала роботу у 2016 р. Це благодійна організація, що фінансується за рахунок корпоративних партнерів і приватних осіб; частина глобальної благодійної мережі «Фундація «Дім Рональда МакДональда», партнером-засновником якої є компанія «МакДональдз». Фундація підтримує розвиток сімейно орієнтованої медицини, що передбачає залучення всієї родини до лікування дитини. Першим проектом Фундації в Україні є створення Сімейних кімнат Рональда МакДональда – спеціально облаштованих місць у лікарні, де родичі маленького пацієнта можуть перепочити, задовольнити базові побутові потреби й провести час із дитиною, якщо це дозволяє її стан.

Детальніше на сайті http://rmhc.org.ua/
та на Фейсбук-сторінці https://www.facebook.com/rmhcukraine/.

Допомогти Фундації можна на сайті http://rmhc.org.ua/.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 330 грн
- на 6 місяців – 660 грн
- на 12 місяців – 1320 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя –140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя –210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

Симптоматична гіперурикемія[1]

Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня [2-4]

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 15.09.2016 р.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14

Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.[1]

Склад: *діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ М04А А03. ***Показання.*** Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. ***Спосіб застосування та дози.*** Подагра. Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, дозу АДЕНУРІКУ® можна підвищити до 120 мг 1 раз на добу. Ниркова недостатність. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпечність лікарського засобу вивчені недостатньо. Для перорального застосування. АДЕНУРІК® застосовується перорально незалежно від прийому їжі. ***Побічні реакції.*** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції мали, у більшості випадків, легкий та середній ступінь тяжкості. Не рекомендовано використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність. ***Категорія відпуску.*** За рецептом.

Виробник. Менаріні – Фон Хейден ГмбХ, Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтесь до Інструкції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої зі змінами наказом МОЗ України №973 від 15.09.2016 р.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02

Аденурік ® є зареєстрованою торгівельною маркою "Teijin Pharma Limited" Tokyo, Japan

UA_Adn_02_2017_V1_Print. Дата затвердження до друку 26.07.2017

Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI