Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

№ 24 (421) грудень 2017 р.

33 000 примірників*

Доктор медицинских наук, профессор
Юрий Степанов

Токсические и медикаментозные повреждения печени: основные направления коррекции

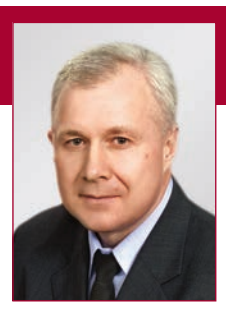
Читайте на сторінці **8**

Доктор медицинских наук, профессор
Игорь Романенко

Объединяя людей в борьбе с болью: PainControl

Читайте на сторінці **17**

Доктор медичних наук, професор
Сергій Ткач



Сучасні клінічні уявлення про вплив кишкової мікробіоти на шлунково-кишковий тракт, метаболізм та здоров'я людини

Читайте на сторінці **35**

Мезим®

– після їжі легше з ним!

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед прийомом ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування Мезим® форте 10000 від 13.05.2013 № 367 та проконсультуйтесь з лікарем. Діюча речовина: 1 таблетка кишковорозчинна містить порошку із підшлункових залоз (свиней) 125 мг. **Показання для застосування.** Захворювання, які супроводжуються порушеннями процесу перетравлювання їжі у зв'язку з недостатнім виділенням травних ферментів підшлунковою залозою. Р.П. МОЗ України № UA/7977/01/01. **Виробник:** Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. **Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні** – м.Київ, вул. Березняківська,29.
Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89
UA_MEZ-05-2017-V1-print від 10.10.2017

BERLIN-CHEMIE MENARINI

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

* Загальний наклад із 15.08.2014.

ТРИТАЦЕ®-А | ОБ'ЄДНАНІ СИЛИ РАМІПРИЛУ ТА АМЛОДИПІНУ ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ[1]

ТРИТАЦЕ®-А
(5 мг раміприлу/5 мг амлодипіну, 10 мг раміприлу/5 мг амлодипіну, 10 мг раміприлу/10 мг амлодипіну). Форма випуску: капсули тверді № 28 у блістерах
Клінічні характеристики.
ПОКАЗАННЯ. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих, артеріальний тиск яких контролюється раміприлом та амлодипіном при одночасному застосуванні у тій же дозі.
ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до раміприлу, амлодипіну, інших інгібіторів АПФ, похідних дигідропіридину або допоміжних речовин. Ангіоневротичний набряк в анамнезі. Гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани. Значущий двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки. Шок або обструкція вихідного тракту лівого шлуночка. Вагітність або планування вагітності. Годування груддю.
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Приймати 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 1 капсулу 10 мг/10 мг.
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Раміприл може спричинити постійний сухий кашель, реакції внаслідок артеріальної гіпотензії. Серйозні побічні реакції включають інсульт, інфаркт міокарда, ангіоневротичний набряк, гіперкаліємію, порушення функції нирок чи печінки, панкреатит, шкірні реакції та нейтропенію/агранулоцитоз. Під час лікування амлодипіном повідомлялось про сонливість, запаморочення, головний біль, серцебиття, гіперемію, нудоту, припухлість у ділянці гомілковостопних суглобів, набряки, втомлюваність.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Тритаце®-А.
1.Інструкція для медичного застосування препарату ТРИТАЦЕ®-А. Наказ МОЗ України № 1117 від 20.09.2017. РП UA/15898/01/01, UA/15897/01/01, UA/15896/01/01.

SAUA.RAM.17.12.0947

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01.

SANOFI

Клінічні випадки респіраторних інфекцій у терапевтичній практиці

У.Б. Чуловська

Доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Уляна Богданівна Чуловська представила також клінічні випадки гострого бронхіту та негоспітальної пневмонії (НП) з детальним обговоренням оптимальної лікарської тактики.

Продовження. Початок у № 23.

Клінічний випадок 3

Хворий Р., 67 років, звернувся до лікаря зі скаргами на кашель з виділенням гнійного мокротиння, підвищення температури тіла до 38,7°С, посилення задишки, загальну слабкість. Захворів 5 днів тому. Окрім цього, хворіє на ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу з хронічною серцевою недостатністю (отримує дігоксин, статини, антигіпертензивні препарати). При аускультації легень на тлі жорсткого дихання вислуховуються дифузні сухі хрипи. Рентгенологічне обстеження органів грудної клітки: інфільтративних змін у легенях не виявлено. Діагностовано гострий бронхіт. Призначено лікування: Роваміцин® по 3 млн МО 2 р/добу впродовж 5 днів; муколітичні засоби.

Гострий бронхіт – це гостре захворювання, яке розвивається в пацієнта за відсутності хронічної патології легень і характеризується кашлем (продуктивним чи непродуктивним), а також іншими скаргами чи симптомами, які свідчать про наявність інфекції нижніх відділів дихальних шляхів (відходження мокротиння, задишка, хрипи в легенях, дискомфорт чи болі в грудній клітці) та не мають іншого пояснення (синусит, бронхіальна астма, пневмонія тощо) (Woodhead M. et al., 2005). Гострий бронхіт зазвичай зумовлюють віруси грипу А і В, вірус парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, корона-, адено-, риновіруси, метапневмовірус людини. Бактеріальна флора в етіологічній структурі гострого бронхіту на сьогодні частіше представлена атиповими внутрішньоклітинними патогенами (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), а також *B. pertussis*, *B. parapertussis*. Неінфекційними причинами гострого бронхіту можуть бути інгаляція алергенів у робочих та побутових умовах, куріння, вдихання аміаку, інших повітряних полютантів. Призначення АБТ у разі гострого бронхіту доцільне при інфікуванні *B. pertussis* (контакт із хворим на коклюш, у періоди епідемічних спалахів), *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* (спалахи в організованих колективах); в осіб віком >65 років із супутньою патологією (цукровий діабет, злоякісні захворювання, хронічна серцева недостатність, неврологічні захворювання); на тлі вираженої симптоматики (тривалість лихоманки понад 5 днів, тахікардія >100 уд./хв, задишка >24/хв, гнійне мокротиння, локальні вологі хрипи), у дітей дошкільного віку, в яких не відзначено клінічного покращення впродовж тижня від початку захворювання.

Як антибактеріальні препарати першого ряду в таких випадках рекомендовано використовувати макроліди.

Роваміцин® має велику доказову базу застосування у пацієнтів із супутньою патологією і продемонстрував високий рівень безпеки в зазначених категорій пацієнтів, оскільки цей засіб не метаболізується через систему цитохрому Р450, не має ризиків медикаментозних взаємодій, не впливає на метаболізм інших лікарських засобів (Марушко Ю.В., 2010). Імовірність медикаментозних взаємодій у спіраміцину значно нижча порівняно з такою інших макролідів, що є особливо важливим для пацієнтів із супутньою патологією, змушених приймати велику кількість препаратів (Сорокина Е., Белов В., 2012). Інші макролідні антибіотики можуть взаємодіяти з антацидами, антиаритмічними засобами I групи, антигістамінними препаратами, алкалоїдами маткових ріжків, дигоксином, ксантинами, непрямими антикоагулянтами, оральними контрацептивами, преднізолоном, рифампіцином, статинами.

Клінічний випадок 4

Пацієнтка М., 25 років, звернулася до сімейного лікаря зі скаргами на сухий кашель, підвищення температури тіла до 38,5°С, загальну слабкість. Хворіє упродовж 5 днів. Захворювання розпочалося з першіння в горлі, болю в суглобах, субфебрильної температури тіла. Раніше не хворіла. Загальний стан задовільний. Частота дихання 20/хв, частота серцевих скорочень 84 хв, артеріальний тиск 120/80 мм рт. ст. При аускультації дихання жорстке, хрипи не вислуховуються. Рентгенологічне обстеження: дрібновогнищева перибронхіальна інфільтрація в нижній частці правої легені. Загальний аналіз крові: кількість лейкоцитів у межах норми, паличкоядерного зсуву немає, швидкість осідання еритроцитів 28 мм/год. Діагноз: негоспітальна пневмонія нижньої частки правої легені, легкий перебіг, I клінічна група. Призначено Роваміцин® 3 млн МО 2 р/добу перорально впродовж 10 днів.

Пневмонія – гостре інфекційне захворювання, переважно бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації.

Найбільше практичне значення має класифікація пневмонії на негоспітальну (виникає за межами стаціонару або пізніше 4 тиж після виписки із нього, або діагностована в перші 48 год від моменту госпіталізації) та госпітальну (нозокоміальну, набуту в лікувальному закладі). Своєю чергою, НП поділяються на типові (в осіб з відсутністю виражених порушень імунітету), пневмонії у пацієнтів з вираженими порушеннями імунітету (при ВІЛ/СНІДі чи інших захворюваннях з імунодефіцитом), аспіраційні пневмонії.

Розподіл пацієнтів з НП на клінічні групи визначає тактику лікування. Виокремлення груп проводиться з урахуванням наявності супутньої патології (хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет, застійна серцева недостатність, цереброваскулярні захворювання, дифузні захворювання печінки і нирок з порушенням їх функції, хронічна алкогольна залежність тощо), попередньої АБТ (прийом системних антибіотиків упродовж ≥2 послідовних днів за останні 3 міс) та важкості перебігу захворювання.

В амбулаторних умовах проводять лікування пацієнтів з НП легкого перебігу (I та II клінічні групи; табл.), хворі на НП середньої важкості (III клінічна група) потребують направлення в терапевтичне (пульмонологічне) відділення, а хворих на НП важкого перебігу (IV клінічна група) необхідно госпіталізувати у відділення інтенсивної терапії.

При підозрі на атипову етіологію захворювання першочерговим є застосування макролідів. У пацієнтів молодого віку атипові збудники (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) є причиною негоспітальних пневмоній більше ніж у 30% випадків, ще приблизно в третині випадків має місце змішана (хламідійно-мікоплазмово-пневмококова) етіологія НП (Чучалін О.Г., 2010). Мікоплазмова та хламідійна пневмонії зазвичай дебютують респіраторним синдромом (трахеобронхіт, назофарингіт, ларингіт); характеризуються субфебрильною температурою тіла, мізерними аускультативними даними, позалегеневими проявами (шкірними, суглобовими, гастроентерологічними), відсутністю лейкоцитозу та нейтрофільного зсуву в загальному аналізі крові; рентгенологічно проявляються посиленням легеневого рисунка, перибронхіальною або субсегментарною інфільтрацією. Підтвердити мікоплазмову або хламідійну етіологію пневмоній можна за допомогою серологічних тестів і полімеразної ланцюгової реакції. Відсутність клінічного ефекту від стартового призначення β-лактамного антибіотика при лікуванні НП може вказувати на ймовірність атипової етіології захворювання.

Виражена дія спіраміцину на внутрішньоклітинні патогени, хороший профіль безпеки дозволяє ефективно використати його в цьому клінічному випадку.

Висока клінічна ефективність спіраміцину зумовлена низкою унікальних особливостей цього антибактеріального препарату:

- створення і тривале збереження високих концентрацій у тканинах;
- накопичення у великих кількостях внутрішньоклітинно, що забезпечує бактерицидний ефект щодо внутрішньоклітинних збудників; депонуючись у макрофагах і нейтрофілах, спіраміцин надходить у вогнище запалення; крім того, спіраміцин посилює фагоцитарну активність;
- яскраво виражений постантибіотичний ефект (у цьому аспекті спіраміцин має перевагу над іншими макролідами);
- імуномодулюючий ефект, що полягає в здатності знижувати утворення інтерлейкіну-2 і стимулювати фагоцитоз.

Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, режим дозування препарату Роваміцин® передбачає призначення дорослим по 6-9 млн МО (2-6 таблетки на добу на 2-3 прийоми), дітям віком >6 років – 1,5-3 млн МО на 10 кг маси тіла на добу на 2-3 прийоми. Тривалість лікування визначає лікар залежно від клінічної ситуації (у середньому до 10 днів).

У клінічній практиці спіраміцин застосовують при лікуванні інфекційних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, ротової порожнини, шкірних та урогенітальних інфекцій, токсоплазмозу, криптоспоридіозу в пацієнтів з імунодефіцитом, а також для профілактики менінгококового менінгіту в осіб, які мали контакт із хворими на менінгіт, та ревматизму в пацієнтів з алергією на β-лактамні антибіотики.

Тривалий час використання спіраміцину підтвердив ефективність та безпеку цього антибіотика при лікуванні інфекцій дихальних шляхів. Низка клінічно значущих особливостей препарату Роваміцин® включає активність щодо типових та атипових мікроорганізмів, оптимальну фармакокінетику та сприятливий профіль безпеки. Ці особливості дозволяють успішно застосовувати Роваміцин® при лікуванні респіраторних інфекцій в амбулаторній практиці.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Таблиця. **Антибактеріальна терапія хворих на НП в амбулаторних умовах**

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
I група (НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології і тих, хто не приймав антибактеріальних препаратів за останні 3 міс)	*S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H.influenzae*, респіраторні віруси	Пероральний прийом: амоксицилін або макролід	Пероральний прийом: макролід або доксициклін, або фторхінолон III-IV покоління за неефективності амінопеніциліну; амінопеніцилін або фторхінолон III-IV покоління за неефективності макроліду
II група (НП легкого перебігу в осіб із супутньою патологією і/або тих, хто приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати)	*S. pneumoniae, H. influenzae, M. pneumoniae, C. Pneumoniae, S. aureus, M. catarrhalis*, родина *Enterobacteriaceae*, респіраторні віруси	Пероральний прийом: амоксицилін/клавуланат або цефуроксиму аксетил	Пероральний прийом: додати до β-лактама макролід або монотерапія фторхінолоном III-IV покоління

Роваміцин®

Спіраміцин

- **Препарат 1-ї лінії для антибактеріальної терапії гострих інфекцій дихальних шляхів*[1–3]**
- **Активний по відношенню до типових та атипових збудників[2]**
- **Створює високі концентрації в тканинах[2]**

Склад. 1 таблетка містить спіраміцину 1 500 000 МО або 3 000 000 МО. Показання. Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до спіраміцину: Підтверджений тонзилофарингіт, спричинений бета-гемолітичними стрептококами групи А (як альтернатива лікуванню бета-лактамними антибіотиками, особливо якщо вони не можуть бути застосовані); гострий синусит (зважаючи на мікробіологічні характеристики інфекції, застосування макролідів показане, коли лікування бета-лактамними антибіотиками є неможливим); суперінфекція при гострому бронхіті.; загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія у пацієнтів, які не мають факторів ризику, тяжких клінічних симптомів, клінічних факторів, які свідчать про пневмококову етіологію захворювання. У разі підозри на атипову пневмонію застосування макролідів є доцільним незалежно від тяжкості захворювання та анамнезу. Інфекції шкіри з доброякісним перебігом: імпетиго, імпетигінізація, ектима, інфекційний дермо-гіподерміт (особливо бешиха), еритразма; інфекції ротової порожнини; негонококові генітальні інфекції; хіміопрофілактика рецидивів гострої ревматичної гарячки у хворих, у яких алергія на бета-лактамні антибіотики; токсоплазмоз у вагітних жінок; профілактика менінгококового менінгіту в осіб, яким протипоказане застосування рифампіцину. Спосіб застосування та дози. Таблетки, що містять 3 000 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям. Таблетки, що містять 1 500 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям віком до 6 років через ризик розвитку ядухи. Таблетки Роваміцин®, вкриті оболонкою, дрібнити та ділити не можна! Пацієнтам з нормальною функцією нирок таблетки препарату Роваміцин® рекомендовано приймати у таких дозах: дорослим по 6 000 000-9 000 000 МО (2-6 таблеток на добу за 2-3 прийоми); дітям віком від 6 років – 1 500 000-3 000 000 МО на кожні 10 кг маси тіла на добу за 2-3 прийоми. Пацієнтам з нирковою недостатністю немає необхідності коригувати дозування. Побічні реакції. Шлунково-кишковий тракт: диспепсія, зокрема біль у шлунку, нудота, блювання, діарея. Реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янка, свербіж, почервоніння шкіри; Серцеві порушення. Подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія, двонаправлена (поліморфна) шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), які можуть призвести до зупинки серця. Вагітність. У разі необхідності спіраміцин можна призначати у період вагітності. Дотепер не було виявлено ніяких тератогенних чи фетотоксичних ефектів при широкому застосуванні препарату вагітним жінкам. Упаковка. Роваміцин® по 1 500 000 МО: № 16 (8х2): по 8 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці. Роваміцин® по 3 000 000 МО: №10 (5х2): по 5 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці або №10 (10х1): по 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

SAUA.SPI.17.11.0790

*гострого риносинуситу, гострого бронхіту, ХОЗЛ у пацієнтів молодше 65 років та негоспітальної пневмонії I та III групи пацієнтів.

[1] «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гострий риносинусит у дорослих та дітей». Наказ МОЗ України № 85 від 11.02 2016

[2] Юдина Л.В. Баланс эффективности и безопасности: подходы к антибиотикотерапии острого бактериального бронхита // Здоров'я України. – 2015. – №24 (373). – с.6.

[3] «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» www.moz.gov.ua/ua/portal. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007

Інформація про лікарський засіб для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Роваміцин® Р.П. МОЗ України № UA/6053/01/01, № UA/6053/01/02. Наказ № 6 від 11.01.2016. Зміни внесено. Наказ МОЗ України № 1345 від 15.12.2016

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

SANOFI

Контроль артеріальної гіпертензії в Україні: висновки експертів

24 листопада у м. Києві відбулася нарада експертів на тему «Особливості контролю артеріальної гіпертензії в Україні. Нові можливості зниження серцево-судинного ризику для пацієнтів». У нараді взяли участь провідні вітчизняні кардіологи та суміжні спеціалісти, які представили своє бачення різних аспектів лікування артеріальної гіпертензії (АГ).

Доповідь **наукового керівника відділу симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктора медичних наук, професора Юрія Миколайовича Сіренка** стосувалася поширеності АГ та лікування цього патологічного стану в клінічній практиці. Професор Ю.М. Сіренко представив результати ESPER – перехресного спостережного дослідження, що було проведене у 5 країнах поза межами Євросоюзу, включно з Україною.

В Україні понад 12 млн пацієнтів з гіпертензією. Найбільший показник поширеності відзначається у віковій категорії 55-64 роки (серед жителів сіл: 80,0% чоловіків, 72,0% жінок; серед жителів міст: 65,9% чоловіків, 76,2% жінок) (Горбась І.М. та співавт., 2011). З усіх пацієнтів обізнані про свою хворобу 63%, отримують лікування 38%, а досягають цільового рівня артеріального тиску (АТ) тільки 14% (Горбась І.М., 2013).

Міжнародне багатоцентрове неінвазивне перехресне спостережне дослідження ESPER проводилося в Алжирі, Пакистані, Україні, Єгипті та Венесуелі з листопада 2012 р. по вересень 2013 р. Учасниками були дорослі пацієнти з діагностованою АГ; первинним критерієм оцінки була кількість пацієнтів з контрольованою гіпертензією, вторинними – кількість вимірювань АТ, частка лікарів, які відповіли «так» на запитання про ознайомленість з переглядом у 2009 р. Клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії ESH/ESC (2007), вид антигіпертензивної терапії (АГТ), наявність цукрового діабету (ЦД), поточний рівень ризику тощо (Ragot S. et al., 2016).

В Україні в дослідження були включені 588 пацієнтів з АГ. Середні показники АТ серед українських учасників ESPER становили 148,8±18,3/90,6±9,7 мм рт. ст., що перевищує показники всіх інших країн. Також у пацієнтів з України відзначався найвищий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – 3,5±1,08 ммоль/л. Крім того, серед пацієнтів в Україні було зафіксовано найбільшу частоту надмірного вживання солі (51,5%) та алкоголю (26,0%); найвищу поширеність гіперхолестеринемії (68,3%) та гіпертригліцеридемії (49,5%). Була виявлена також вкрай широка розповсюдженість уражень органів-мішеней (гіпертрофія лівого шлуночка – 92,2%; товщина комплексу інтима-медіа ≥0,9 см чи наявність атеросклеротичної бляшки – 61,7%; швидкість пульсової хвилі на стегновій артерії >12 м/с – 19,6%; кісточково-плечовий індекс <0,9 – 18,5%; мікроальбумінурія (МАУ) – 32,0%). Що стосується супутніх захворювань, то найчастіше зустрічались ішемічна хвороба серця (ІХС, 44,9%), хронічна серцева недостатність (СН, 35,9%), атеросклероз периферійних артерій (17,8%).

Дослідження ESPER виявило значну розбіжність між часткою пацієнтів, які, на думку лікарів, досягли цільового АТ (67,7%), та часткою пацієнтів, що насправді досягли цільового АТ відповідно до рекомендацій (25,2%).

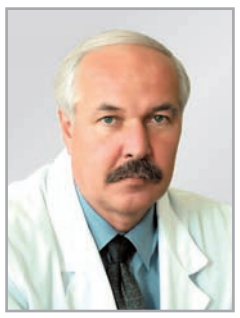
Статистичний аналіз дозволив встановити, що головними причинами недосягнення контролю гіпертензії в усіх країнах були високе споживання солі, недотримання схем лікування, недостатнє розуміння важливості лікування, побоювання лікарів стосовно виникнення небажаних побічних реакцій, супутні захворювання, в т. ч. депресивні стани.

Найбільш часто призначуваними антигіпертензивними препаратами (АГП) були інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ, 45%) та блокатори кальцієвих каналів (БКК, 30%). Що стосується фіксованих комбінацій, то перше місце посідало сполучення ІАПФ з діуретиком (34,2%), у той час як фіксоване поєднання БКК та ІАПФ було призначено тільки 13,6% хворих.

Однак під час прицільного розгляду найбільш часто призначуваних діючих речовин в Україні виявилося, що третина ринку комбінацій блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), тобто ІАПФ чи блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА), з діуретиком припадає на сполучення каптоприлу з гідрохлоротіазидом (32,2%). На думку доповідача, така картина може ілюструвати причину недосягнення цільових показників АТ більшістю населення країни.

Таким чином, дослідження ESPER показало, що в Україні відзначається найнижчий контроль АТ у порівнянні з іншими країнами-учасницями. Вітчизняні пацієнти мають важчий перебіг АГ з більшою кількістю факторів ризику, вищою частотою уражень органів-мішеней та кількістю супутніх серцево-судинних захворювань (ССЗ). Насправді кількість пацієнтів з контрольованою АГ у 2-3 рази нижча, ніж за оцінкою лікарів, що може бути зумовлено недоцільним вибором АГП.

Наприкінці доповіді професор Ю.М. Сіренко зупинився на антигіпертензивній ефективності фіксованої комбінації раміприлу та амлодипіну. Дослідження CARE (n=6380) продемонструвало зниження АТ під впливом раміприлу на 21,3/13,8 мм рт. ст. через 8 тиж лікування (Kaplan N.M., 1996). Безсумнівно, додавання амлодипіну до ІАПФ дозволяє покращити контроль АТ (приблизно на 8,2/5 мм рт. ст.) (Kloner R.A., 2008).



Науковий керівник відділу атеросклерозу та хронічної ІХС ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, професор Михайло Іларіонович Лутай присвятив свій виступ позиціям раміприлу та амлодипіну в терапії пацієнтів з ІХС і АГ. Крім 12 млн хворих на АГ, в Україні зареєстровано 8 млн пацієнтів з ІХС, а ці стани часто є коморбідними. Загалом АГ вважається не тільки самостійним захворюванням, а й вагомим фактором ризику ІХС. При встановленні діагнозу будь-якого з цих ССЗ потрібно обов'язково вказувати наявність і характеристики уражень органів-мішеней.

Раміприл характеризується високою ефективністю на всіх етапах серцево-судинного континуума (розвиток ендотеліальної дисфункції, атеросклероз, виникнення інфаркту міокарда (ІМ), постінфарктне ремоделювання лівого шлуночка, поява СН тощо), охоплюючи всі ланки патогенезу ССЗ. Цьому препарату присвячено найбільшу кількість досліджень серед усіх ІАПФ. Відоме класичне дослідження HOPE (n=9297) показало, що раміприл значно знижує частоту інсультів та ІМ, а також зменшує смертність (як від ССЗ, так і з усіх причин) у пацієнтів високого серцево-судинного ризику. Аналіз вторинних кінцевих точок HOPE продемонстрував, що призначення раміприлу супроводжується зниженням частоти раптової серцевої смерті, випадків реваскуляризації, СН, а також зменшенням числа нових випадків ЦД. Цікаво, що дослідження HOPE було навіть достроково припинено через 4,5 роки у зв'язку зі значною перевагою раміприлу над плацебо. Проведене в подальшому дослідження HOPE-TOO, у якому вже обидві групи пацієнтів приймали раміприл, підтвердило, що цей препарат знижує смертність та частоту кардіоваскулярних подій, ризик розвитку нових випадків ЦД, ІМ, інсульту, а також зменшує кількість госпіталізацій з приводу СН при більш тривалому застосуванні. На думку авторів дослідження, зниження серцево-судинних ризиків за умов довготривалого застосування раміприлу є ще більшим. У дослідженні AIRE (n=2006; 30 міс спостереження) раміприл показав достовірне зниження смертності у пацієнтів з ІМ на 27%. Масштабне випробування MITRA PLUS, у яке включили 14 608 пацієнтів після ІМ, виявило перевагу раміприлу над іншими ІАПФ у впливі на всі проаналізовані клінічні параметри (госпітальна смертність, частота СН після виписки, нефатальні коронарні чи цереброваскулярні події, інсульти тощо).

Професор М.І. Лутай зазначив, що раміприл уповільнює прогресування атеросклерозу, що було підтверджено у дослідженні SECURE (n=732). Європейські рекомендації з лікування стабільної стенокардії (2006) вказують, що ІАПФ рекомендовані для вторинної профілактики ІХС у пацієнтів з АГ, СН, дисфункцією лівого шлуночка, попереднім ІМ, ЦД, а також у всіх хворих зі стенокардією та встановленою ІХС з урахуванням користі, вартості та побічних ефектів. Вибір препарату та дози повинен здійснюватися на основі доведеної дії.

Стосовно амлодипіну варто відзначити, що цей засіб характеризується антиангінальними властивостями. Важливо, що в ролі додаткових препаратів при стабільній чи вазоспастичній стенокардії можуть призначатися не всі БКК дигідропіридинового ряду, а переважно ніфедипін, амлодипін та фелодипін. Особливі переваги забезпечує амлодипін за умов вазоспастичної стенокардії та змішаних варіантів. Подвійне сліпе дослідження CAPE (n=205) продемонструвало, що амлодипін знижує ризик розвитку ішемії в пацієнтів зі стабільною ІХС на тлі зіставної з плацебо кількості побічних реакцій. У випробуванні CAMELOT (n=1997) було встановлено, що призначення амлодипіну пацієнтам з ІХС знижує частоту виявлення комбінованих кінцевих точок (серцево-судинна смерть, у т. ч. раптова, нефатальний ІМ, коронарна реваскуляризація, госпіталізація з приводу стенокардії чи СН, інсульт, транзиторна ішемічна атака, нові випадки захворювань периферійних артерій) на 31%. Амлодипін знижує ризик серцево-судинних подій у хворих із хронічною ІХС на 35%, що було підтверджено в дослідженні PREVENT (n=825). Це ж дослідження продемонструвало сповільнення прогресування атеросклерозу під дією амлодипіну.

Таким чином, раміприл є ІАПФ з надзвичайно потужною доказовою базою стосовно зниження ризику серцево-судинних ускладнень та смертності в пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику. Раміприлу властива ангіопротективна дія; цей препарат зменшує кількість серцево-судинних ускладнень, не пов'язаних з АГ, у пацієнтів з ІХС та зниженою фракцією викиду (ФВ). У свою чергу, амлодипін, окрім антигіпертензивної ефективності, характеризується також вираженою антиангінальною дією, особливо за умов змішаної чи вазоспастичної стенокардії. Застосування фіксованої комбінації раміприлу та амлодипіну підвищує ефективність лікування і прихильність пацієнтів з ІХС та АГ до терапії.

Продовження на стор. 6.

Контроль артеріальної гіпертензії в Україні: висновки експертів

Продовження. Початок на стор. 5.

Головний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, професор Олена Геннадіївна Несукай зосередила увагу присутніх на застосуванні раміприлу та амлодипіну у профілактиці цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів з АГ.

Україна є одним з європейських лідерів за розповсюдженістю цереброваскулярних захворювань та смертністю від інсультів. Ці патологічні стани створюють значне навантаження на систему охорони здоров'я, соціальне забезпечення, економіку та суспільство в цілому. Інсульти є третьою за частотою причиною смерті в Україні (14% усіх летальних наслідків). У 2015 р. число випадків інсульту становило 274,1 на 100 тис. населення, причому 25,3% цих осіб належали до групи працездатного віку (Коваленко В.М., 2016). При цьому 30-40% хворих з інсультом помирають протягом перших 30 днів після події, близько 50% – протягом першого року; 20-40% тих, хто вижив, залежать від зовнішньої допомоги, і тільки 10% повністю повертаються до нормального життя.

Фактори ризику інсульту розподіляються на модифіковані та немодифіковані. Серед останніх – похилий та старечий вік, чоловіча стать, обтяжений сімейний анамнез. Модифіковані фактори включають АГ, ЦД, фібриляцію передсердь, ураження сонних артерій, гіперліпідемії, куріння, ожиріння, надмірне вживання алкоголю та солі. Професор О.Г. Несукай окремо відзначила важливість прийняття на державному рівні законодавчих документів, спрямованих на зниження вмісту солі в продуктах харчування.

Куріння підвищує ризик розвитку інсульту кількома шляхами: збільшує рівні фібриногену та гомоцистеїну, підвищує гематокрит, посилює агрегацію тромбоцитів, знижує рівень ХС ЛПВЩ та зменшує еластичність судин. Згідно з даними Фремінгемського дослідження, ризик інсульту в колишніх курців стає зіставним з таким у некурців через 5 років після припинення куріння (Kool et al., 1993).

Встановлено, що на зниження ризику інсульту сприятливо впливає фізична активність, підвищуючи контроль факторів ризику (АГ, ЦД тощо), збільшуючи активність тканинного активатора плазміногену в плазмі, підвищуючи рівень ХС ЛПВЩ на тлі зниження рівня фібриногену та зменшення активності тромбоцитів.

Однак найбільш розповсюдженим фактором ризику розвитку інсульту є АГ, що відзначається приблизно у 30% населення (Claimers et al., 1996). Об'єднані рекомендації Американської асоціації серця та Американської асоціації інсульту (AHA/ASA) стверджують, що підвищений рівень АТ є безперервним, послідовним та незалежним від інших факторів чинником ризику цереброваскулярних ускладнень. Таким чином, чим вищий рівень АТ, тим більша ймовірність інсульту (Goldstein L.B. et al., 2006).

Відоме дослідження STOP-Hypertension-2 показало, що терапія на основі дигідропіридинових БКК знижує ризик інсульту, а поєднання БКК з ІАПФ є на 25% більш дієвим у запобіганні інсульту в пацієнтів похилого віку з ізольованою систолічною АГ, ніж сполучення β-адреноблокатора (БАБ) та діуретика (Ekbom T. et al., 2004). Загалом АГТ сприяє зниженню ризику інсульту на 35-44%, але для досягнення цільових показників АТ більшість пацієнтів потребує подвійної АГТ. Комбінація ІАПФ та БКК є патогенетично обґрунтованим сполученням для зниження ризику інсульту у пацієнтів з АГ високого ризику (Goldstein L.B., 2006).

Детальний аналіз результатів дослідження HOPE показав, що в пацієнтів високого серцево-судинного ризику раміприл знижує частоту розвитку всіх видів інсульту (нефатального – на 24%, фатального – на 61%; ішемічного – на 36%, геморагічного – на 26%). Висновки дослідження HOPE-TOO демонструють, що переваги раміприлу в зниженні ризику інсульту зберігаються протягом тривалого періоду застосування. У дослідженні MICRO-HOPE була підтверджена ефективність раміприлу в зниженні ризику інсульту на 33% серед пацієнтів із ЦД.

Слід зазначити, що БКК властива власна ефективність у профілактиці інсульту, це підтверджено метааналізом 12 порівняльних досліджень за участю 94 338 пацієнтів. У порівнянні з іншими видами АГТ амлодипін знижував ризик інсульту на 19%.

Професор О.Г. Несукай зауважила, що низька частота призначень комбінації ІАПФ та БКК може бути причиною значної поширеності інсультів в Україні.

Згідно з оцінками P.B. Gorelik (1995, 2002), за допомогою контролю АГ можна запобігти 360,5 тис. інсультів на рік, стабілізації рівня ХС – 146 тис., відмови від куріння – 89,5 тис., тому важливими заходами профілактики цереброваскулярних катастроф є також відмова від шкідливих звичок та призначення будь-яких препаратів класу статинів.

Професор О.Г. Несукай підсумувала, що для досягнення цільового рівня АТ більшість хворих з АГ потребує комбінованої АГТ. Як раміприл, так і амлодипін мають виражений антигіпертензивний ефект і доведено знижують імовірність розвитку інсульту в пацієнтів з АГ високого серцево-судинного ризику, а їх фіксована комбінація підвищує прихильність пацієнтів до лікування та знижує кількість побічних реакцій. Таким чином, фіксована комбінація раміприлу та амлодипіну рекомендована для фармакотерапії хворих з АГ високого серцево-судинного ризику для ефективного контролю рівня АТ та профілактики розвитку інсультів.

Виступ **керівника відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктора медичних наук Любові Костянтинівни Соколової** характеризував особливий підхід до комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу.

ЦД є потужним незалежним фактором ризику серцево-судинних катастроф, а поєднання АГ та ЦД підвищує ризик подібних подій у 2-4 рази. АГ відзначається в 40-80% хворих на ЦД, а в Україні ця статистика ще вища: АГ супроводжує 89% випадків діабету (Маньковский Б.Н., 2011). Така коморбідність супроводжується більшим ризиком ураження органів-мішеней, а саме розвитку мікроваскулярних ускладнень, термінальних стадій хронічної ниркової недостатності (ХНН), ретинопатії, ІХС, СН, гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), інсультів тощо (Chokshi N.P., 2013).

У 9 із 10 хворих на ЦД виявляється неконтрольований АТ: у межах 140/90-159/99 мм рт. ст. – у 45,9%, 160/100-179/109 мм рт. ст. – у 31,9%, вище 180/110 мм рт. ст. – у 11,1% (Маньковский Б., 2011). Крім того, у пацієнтів з АГ та ЦД фіксуються вищі показники АТ, ніж за відсутності діабету.

З наведених фактів випливає, що для пацієнтів з АГ та ЦД досягнення цільового рівня АТ має бути такою ж важливою метою, як і контроль глікемії. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (2013, 2016) вказують на потребу в дещо жорсткішому контролі АТ у цього контингенту хворих, а саме на рівні <140/85 мм рт. ст. чи навіть 130/80 мм рт. ст. (у молодих пацієнтів з підвищеним ризиком ускладнень). Ці ж рекомендації стверджують, що засобами першої лінії терапії повинні виступати блокатори РААС у зв'язку з їх вираженими перевагами у профілактиці та лікуванні нефропатії. Згідно з даними багатьох досліджень (UKPDS, MDRD, HOT, AASK, RENAAL, IDNT, ABCD) АГ у пацієнтів високого серцево-судинного ризику, в т. ч. з ЦД, вимагає призначення кількох АГП одночасно. У хворих з високим кардіоваскулярним ризиком чи значно підвищеним стартовим рівнем АТ слід розглянути початок лікування з комбінації двох засобів. Потрібно надавати перевагу фіксованим комбінаціям у зв'язку з досягненням більшої прихильності пацієнтів до лікування.

Відповідно до рекомендацій Американської асоціації діабету (2017) пацієнти з підтвердженим офісним АТ >160/100 мм рт. ст. повинні розпочинати лікування двома окремими препаратами або їх фіксованою комбінацією, що дозволяє знизити ризик кардіоваскулярних подій. Уже згадуване дослідження MICRO-HOPE (n=3577) показало, що терапія раміприлом протягом 5 років у пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу знижує ризик інсульту на 33%, ІМ – на 22%, серцево-судинної смерті – на 37%, нефропатії – на 24%. Уже після першого року застосування раміприл достовірно знижує рівень альбумінурії в пацієнтів з ЦД 2 типу (HOPE Study investigators, 2000). Таким чином, раміприлу властива виражена вазо- і нефропротекторна дія. Цей препарат не тільки знижує рівень АТ, а й значно зменшує загальний кардіоваскулярний ризик.

У разі недосягнення цільового АТ за допомогою ІАПФ до базисного лікування слід додати АГП з іншої групи. Однак метаболічний профіль діуретиків та БАБ не дозволяє широко призначати їх хворим на ЦД, особливо у великих дозах, оскільки ці препарати можуть посилювати інсулінорезистентність, збільшуючи ризик розвитку діабету. Дослідження ADHT показало, що додавання амлодипіну до монотерапії ІАПФ чи БРА удвічі збільшує рівень контролю АТ у пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу (Kloner R.A., 2008).

Відкрите проспективне обсерваційне дослідження RAMONA, присвячене вивченню ефективності та безпеки фіксованої комбінації раміприл/амлодипін, включало 1276 пацієнтів з АГ середнього та важкого ступеня і ЦД 2 типу з неконтрольованим АТ на тлі попередньої АГТ. Результати показали, що призначення цієї комбінації дозволило в 69,8% пацієнтів досягнути цільових показників АТ на тлі хорошої переносимості та достовірно позитивної динаміки метаболічних параметрів (рівнів ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ, загального ХС, тригліцеридів, глюкози, глікованого гемоглобіну) (Simonyi G., 2016).

Таким чином, оскільки контроль АТ за умов ЦД є складнішим, більшість пацієнтів з поєднанням цих станів потребують стартового призначення комбінованої АГТ. ІАПФ та БКК є найбільш клінічно та патогенетично обумовленою комбінацією для лікування такої категорії хворих. У пацієнтів з ЦД 2 типу раміприл ефективно попереджає розвиток серцево-судинних катастроф та нефропатії. У зв'язку з метаболічною нейтральністю раміприл та амлодипін можуть призначатися хворим з АГ та ЦД. Фіксована комбінація раміприл/амлодипін рекомендована для лікування цього контингенту пацієнтів з метою ефективного контролю рівня АТ та профілактики серцево-судинних катастроф.

Завідувач кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Марина Миколаївна Долженко обґрунтувала вибір препаратів для лікування та профілактики хронічної хвороби нирок (ХХН) у пацієнтів з АГ.

Досягнення цільового АТ серед українських пацієнтів залишається на незадовільному рівні. Високі рівні АТ та ХХН тісно пов'язані. Надмірна активація РААС за умов гіпертензії призводить до ураження ниркової тканини та сприяє поступовому розвитку гломерулосклерозу, що в подальшому погіршує перебіг АГ та можливість контролю АТ. Унаслідок цього головною причиною смерті пацієнтів з нефрологічною патологією виступає не ХХН, а серцево-судинні

ускладнення. У ролі терапевтичної цілі у таких пацієнтів розглядається зниження вираженості протеїнурії, оскільки змінена екскреція білка з сечею є предиктором несприятливих ниркових та кардіоваскулярних подій.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (2013) стверджують, що блокатори РААС є більш ефективними у зниженні альбумінурії, ніж інші АГП, тому для пацієнтів з АГ та МАУ/протеїнурією рекомендований саме цей клас АГП. Для досягнення цільового рівня АТ зазвичай потрібна комбінована терапія, тому слід поєднувати інгібітори РААС з іншими антигіпертензивними засобами.

Своєю чергою, останні рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (2016) вказують, що пацієнтам з ЦД та МАУ/протеїнурією слід призначати ІАПФ чи БРА незалежно від вихідного рівня АТ.

Важливо, що у разі вибору комбінованої терапії як діабетична, так і недіабетична нефропатія потребують призначення ІАПФ разом з БКК, а не з тіазидним діуретиком, оскільки така комбінація більш ефективно запобігає зростанню сироваткового креатиніну та розвитку термінальних стадій ХНН. Рекомендації Американської асоціації діабету (2017) також вказують на необхідність призначення хворим на ЦД препаратів класу ІАПФ, а як додаткові засоби розглядаються дигідропіридинові БКК та деякі діуретики (хлорталідон, індапамід).

Багатоцентрове проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження REIN (n=352) встановило, що раміприл значно знижує ризик розвитку термінальної ниркової недостатності в пацієнтів із недіабетичною ХХН – на 56% через 72 міс спостереження (Ruggenenti P., 1999). Дослідники також зробили висновок, що чим раніше буде призначено терапію ІАПФ, тим потужнішою буде нефропротекція. Довготривала терапія ІАПФ забезпечує стабілізацію швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та ефективну профілактику розвитку термінальної ХНН. Подібні результати отримані в дослідженні MICRO-HOPE і для діабетичної нефропатії: 5 років лікування раміприлом зменшували ризик розвитку нефропатії на 24%, нефропатії чи діалізу – на 16%.

Дослідження ATLANTIS за участю 334 хворих на ЦД 1 типу з МАУ без АГ показало, що навіть малі дози раміприлу (1,25 мг/добу) мають нефропротекторний ефект. Однак цей ефект є дозозалежним, тобто за умов призначення 5 мг раміприлу на добу відзначається краща нефропротекція: через 2 роки лікування нормоальбумінурії досягли 11% пацієнтів групи 1,25 мг раміприлу і 20% групи 5 мг раміприлу.

Що стосується амлодипіну, то його комбінація з ІАПФ знижує ризик прогресування нефропатії, що було підтверджено масштабним випробуванням ACCOMPLISH (n=11506, хворі з АГ високого серцево-судинного ризику). Поєднання ІАПФ з БКК забезпечило на 48% меншу частоту нефропатій через 42 міс спостереження, ніж комбінація ІАПФ з гідрохлоротіазидом (Bakris G.L. et al., 2010). Фіксована комбінація раміприлу з амлодипіном достовірно покращує ШКФ, що було продемонстровано відкритим проспективним обсерваційним дослідженням RAMONA (Simonyi G., 2016).

Професор М.М. Долженко підсумувала, що фіксована комбінація раміприл/амлодипін характеризується вираженим нефропротекторним ефектом і рекомендована для лікування пацієнтів з АГ та ХХН діабетичного і недіабетичного генезу. Особлива важливість фіксованої комбінації полягає в покращенні прихильності хворих до лікування, оскільки більшість з них вимушена приймати велику кількість лікарських засобів.

Доповідь **наукового керівника відділу серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктора медичних наук, професора Леоніда Георгійовича Воронкова** охоплювала питання підходів до комбінованої терапії АГ у пацієнтів із СН.

ІХС та АГ (окремо чи в поєднанні) зумовлюють до 80% випадків СН у світі. В Україні 86% хворих на СН мають АГ, яка у 2/3 випадків є неконтрольованою (Національний зріз ХСН UNIVERS, 2011). СН є вкрай важким

патологічним станом: приблизно у половини таких пацієнтів фіксується знижена фракція викиду і більш ніж 50% хворих помирають упродовж 5 років. Криві виживаності показують, що СН швидше веде до смерті, ніж злоякісні пухлини молочної залози, простати, яєчників та деякі інші різновиди раку (Stewart S. et al., 2001). Провідними популяційними факторами ризику СН є АГ, ІМ, стенокардія, ЦД, гіпертрофія ЛШ та клапанні вади серця (Levy D. et al., 1996).

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної СН ІАПФ (або БРА), БАБ чи антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (чи їх комбінації) рекомендовані для зниження рівня АТ як 1-ша, 2-га та 3-тя лінія терапії відповідно. Такий вибір обумовлений перевагами цих препаратів у разі СН зі зниженою ФВ, а саме зниженням ризику смерті та госпіталізацій з приводу СН під їх впливом. Також не менш важливо, що ці препарати є безпечними для хворих на СН зі зниженою ФВ.

Потужним фактором ризику розвитку СН є перенесений ІМ. Дослідження AIRE показало зниження смертності на 27% у результаті прийому раміприлу хворими після ІМ у порівнянні з плацебо. Продовження цього випробування під назвою AIREX продемонструвало, що подальший прийом раміприлу супроводжувався ще більш помітним покращенням показників – зниженням смертності на 36% (Hall A.S. et al., 1997). Професор Л.Г. Воронков відзначив, що сприятливі ефекти раміприлу починають реалізуватися ще впродовж першого року прийому препарату, це демонструє динаміка розходження кривих смертності між групами раміприлу та плацебо.

Що стосується ролі амлодипіну для лікування хворих із СН та зниженою ФВ, то цей БКК призначається у разі відсутності ефекту від раніше названих засобів 1-ї, 2-ї та 3-ї ліній. Крім того, у 64-68% хворих причиною хронічної СН є ІХС, а амлодипін може призначатися для полегшення симптомів стабільної стенокардії особам з непереносимістю БАБ. Встановлено, що амлодипін знижує ризик серцево-судинних катастроф та смерті від усіх причин у пацієнтів з неішемічною кардіоміопатією та СН зі зниженою ФВ (на 31 та 45% відповідно в порівнянні з плацебо).

Таким чином, у більшості хворих на СН спостерігається АГ. Раміприл сприяє вираженому зниженню ризику ССЗ та смертності у пацієнтів з СН. Амлодипін не погіршує клінічний прогноз у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ і рекомендується Європейським товариством кардіологів (2016) для контролю АТ та стенокардії у разі недостатньої ефективності нейрогуморальних антагоністів (ІАПФ, БАБ, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів). Фіксована комбінація раміприл/амлодипін може бути рекомендована для досягнення цільового рівня АТ у хворих на СН у випадку, якщо прийом сполучення ІАПФ/БРА, БАБ, антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів та діуретика не забезпечив нормалізації показників тиску.

Експертами, присутніми на нараді, було прийнято узагальнюючу резолюцію.

Поширеність АГ в Україні та лікування пацієнтів з АГ у вітчизняній клінічній практиці

Поширеність АГ в Україні є високою, а рівень її контролю – низьким, що зумовлено в тому числі високою частотою супутніх захворювань, недотриманням схем лікування та недостатнім розумінням його важливості, а також побоюваннями лікарів стосовно можливості виникнення небажаних реакцій. Поєднана дія раміприлу й амлодипіну забезпечує посилений антигіпертензивний ефект та сприяє досягеннню цільового рівня АТ. Застосування раміприлу й амлодипіну у фіксованій комбінації підвищує прихильність пацієнтів до терапії.

Місце раміприлу та амлодипіну в терапії пацієнтів з ІХС та АГ

В Україні широко розповсюджена ІХС, поєднання якої з АГ різко збільшує ризик серцево-судинних катастроф. Раміприл – ІАПФ, що має найбільшу доказову базу даних щодо зниження рівня серцево-судинних ускладнень і смертності в пацієнтів високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику. Раміприл виявляє ангіопротекторну дію, не пов'язану з АГ, і зменшує кількість серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ІХС. Амлодипін, крім антигіпертензивної ефективності, є дієвим антиангінальним препаратом, особливо при вазоспастичній або змішаній стенокардії. Фіксована комбінація раміприлу й амлодипіну рекомендована для терапії пацієнтів з АГ та ІХС з метою ефективного контролю АТ і профілактики серцево-судинних катастроф.

Застосування раміприлу та амлодипіну для профілактики інсульту в пацієнтів з АГ

Як раміприл, так і амлодипін доведено знижують ризик розвитку інсульту в пацієнтів з АГ високого серцево-судинного ризику. Фіксована комбінація раміприлу та амлодипіну рекомендована як патогенетично обґрунтована терапія в пацієнтів з АГ високого серцево-судинного ризику для ефективного контролю АТ та профілактики розвитку інсульту.

Поєднання АГ та ЦД 2 типу: потреба в особливому підході до комбінованої антигіпертензивної терапії

У пацієнтів із ЦД блокатори РААС мають розглядатися як терапія 1-ї лінії у зв'язку з їх вираженою перевагою в профілактиці та лікуванні діабетичної нефропатії. Оскільки контролювати АТ при ЦД доволі складно, більшості пацієнтів необхідна комбінована антигіпертензивна терапія на старті. ІАПФ і БКК – клінічно доведена і патогенетично обґрунтована комбінація для терапії пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу. У пацієнтів із ЦД 2 типу раміприл ефективно попереджає розвиток серцево-судинних катастроф і нефропатії. Додавання амлодипіну до монотерапії ІАПФ або БРА у 2 рази збільшує рівень контролю АТ в пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу. За рахунок метаболічної нейтральності раміприл та амлодипін можуть бути рекомендовані пацієнтам з АГ і ЦД 2 типу. Фіксована комбінація раміприлу й амлодипіну рекомендована для терапії пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу для ефективного контролю АТ і профілактики серцево-судинних катастроф.

Вибір терапії для профілактики та лікування ХНН у пацієнтів з АГ

Блокатори РААС більш ефективні в зниженні альбумінурії в пацієнтів з АГ, ніж інші антигіпертензивні засоби, і рекомендовані при гіпертонічній хворобі у пацієнтів з МАУ або явною протеїнурією. Для досягнення цільового рівня АТ, як правило, потрібна комбінована терапія. Чим раніше буде призначена терапія ІАПФ, тим більшою буде ренопротекція у пацієнтів з АГ. При тривалому застосуванні комбінована терапія раміприлом та амлодипіном забезпечує стабілізацію ШКФ і профілактику розвитку термінальної ХНН у пацієнтів з діабетичною і недіабетичною нефропатією. Фіксована комбінація раміприлу та амлодипіну має виражений нефропротекторний ефект і рекомендована для терапії пацієнтів з АГ і ХХН діабетичного і недіабетичного генезу.

Підходи до комбінованої терапії АГ у пацієнтів із СН

Раміприл сприяє вираженому зниженню ризику серцево-судинної захворюваності і смерті в пацієнтів із СН. Амлодипін не погіршує клінічний прогноз у пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ і рекомендується ESC (2016) для контролю АТ і стенокардії в разі недостатньої ефективності нейрогуморальних антагоністів (ІАПФ/ББ/АМР). Фіксована комбінація раміприлу й амлодипіну може бути рекомендована для досягнення цільового рівня АТ в пацієнтів із СН у разі, якщо комбінація ІАПФ (або БРА) + БАБ + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів + діуретик не дозволяє досягти цільового рівня АТ.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Токсические и медикаментозные повреждения печени: основные направления коррекции

По материалам научно-практической конференции «Полиморбидная патология органов пищеварения в практике семейного врача», 9-10 ноября, г. Днепр

Токсические поражения печени все чаще встречаются в практике семейного врача и гастроэнтеролога. Этой проблеме уделялось особое внимание на состоявшейся в Днепре конференции «Полиморбидная патология органов пищеварения в практике семейного врача», ведь именно лекарственно индуцированные поражения печени выходят сегодня на первый план, поскольку пациенты с коморбидностью вынуждены принимать одновременно несколько медикаментозных средств.

О возможностях коррекции лекарственных поражений печени рассказал **директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепр), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов**.

– Среди причин токсических повреждений печени выделяют продолжительный прием синтетических медикаментов (цитостатиков, антибиотиков, психотропных веществ), длительное воздействие на организм продуктов бытовой химии, отравление ядовитыми грибами, загрязнение окружающей среды, профессиональные вредности, злоупотребление спиртными напитками. Среди перечисленных выше причин неслучайно на первом месте именно медикаменты. Сегодня достаточно часто пациенты принимают одновременно ≥3-6 лекарственных средств. Как при этом взаимодействуют между собой метаболиты этих лекарств, неизвестно. Некоторые из препаратов даже при использовании в монотерапии оказывают токсическое действие на паренхиму печени.

По данным американских исследователей, лекарственные средства являются причиной желтухи в 2-5% случаев у стационарных больных, 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет, 25% случаев фульминантной (острой) печеночной недостаточности.

К основным механизмам медикаментозного повреждения печени относят прямое токсическое действие препарата на клетки печени (встречается редко), токсическое действие метаболитов лекарственных средств и иммуноаллергическое поражение паренхимы печени, спровоцированное приемом лекарств (Полунина Т.Е., 2005). Основной системой метаболизации лекарственных средств в печени служит система ферментов цитохрома Р450. Идентифицированы по меньшей мере 50 изоферментов системы Р450, однако на самом деле их, несомненно, больше. У человека метаболизм лекарств обеспечивают цитохромы, относящиеся к трем семействам: Р450-I, Р450-II, Р450-III. В процессе метаболизации лекарств образуются токсичные метаболиты, которые повреждают гепатоциты и приводят к их гибели. Когда два активных средства конкурируют за один участок связывания на ферменте, метаболизм препарата с меньшей аффинностью замедляется и срок его действия увеличивается. Это ведет к более продолжительному воздействию токсичного вещества на гепатоцит. К примеру, этанол индуцирует синтез Р450-II-E1 и тем самым увеличивает токсичность парацетамола. Токсичность парацетамола повышается и при лечении изониазидом, который также индуцирует синтез Р450-II-E1 (Полунина Т.Е., 2005).

На молекулярном уровне одним из важнейших (и в целом универсальных) механизмов повреждения гепатоцитов является перекисное окисление липидов под действием свободных радикалов. Помимо этого, гепатоциты могут повреждаться путем денатурации клеточных белков, истощения запасов АТФ, дисфункции митохондрий, блокады транспортной РНК, нарушения гомеостаза кальция и разрушения цитоскелета.

Одна из серьезных проблем, интерес к которой с каждым годом возрастает, – гепатотоксичность фитопрепаратов и диетических добавок. Сеть по изучению гепатотоксических эффектов лекарственных средств (Drug Induced Liver Injury Network – DILIN) сообщает, что примерно 20% случаев лекарственных поражений печени вызваны приемом фитопрепаратов и диетических добавок (Navarro V.J., Barnhart H. et al., 2014). По другим данным, их доля в структуре причин лекарственных поражений печени достигает 73% (Bessone F., Hernandez N., 2013). Вместе с тем частота обращений пациентов по поводу таких побочных эффектов составляет <1% от числа произошедших случаев. Наиболее сложной представляется ситуация в плане диагностики и лечения поражений печени мультикомпонентными фитопрепаратами и диетическими добавками. В таких случаях практически не представляется возможным установить причинно значимый токсический агент. В Украине ситуация не лучше, чем в западных странах. В результате дерегуляции рынка диетических добавок в нашей стране фактически отсутствует контроль за их оборотом. В этой связи ответственность за побочные эффекты приема таких средств ложится на врачей, которые их рекомендуют, или пациентов, принимавших их самостоятельно.

Для восстановления структуры и функции гепатоцитов рационально использование эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). Хорошо известно, что клеточные мембраны в среднем на 75%, а мембраны митохондрий на 92% состоят из ЭФЛ. От состава фосфолипидов мембран зависит их текучесть, проницаемость, рецепторная и ферментативная активность связанных с мембраной белков, а также физиологическая активность простагландинов и тромбоксанов, которые синтезируются из мембранных фосфолипидов. Фосфолипиды также принимают участие в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клеток; стимулируют активность различных ферментных систем.

ЭФЛ обладают широким спектром гепатопротекторных эффектов:

- за счет встраивания в мембраны клеток печени повышают их стабильность, уменьшают апоптоз гепатоцитов;
- обеспечивают цитопротекторное действие (уменьшают свободнорадикальное повреждение и перекисное окисление липидов);
- улучшают физиологические показатели мембраны (текучесть и проницаемость);
- ускоряют регенерацию клеток печени;
- повышают интенсивность процессов детоксикации;
- имеют иммуномодулирующие свойства;
- замедляют трансформацию звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие, повышают активность коллагеназы, обеспечивая тем самым антифибротический эффект;
- улучшают липидный обмен, проявляют гипохолестеринемическую активность;
- стабилизируют состав желчи.

При встраивании молекул насыщенных жирных кислот в мембрану клетки формируются локальные участки, через которые осуществляется пассивная диффузия ионов по градиенту концентрации – потеря ионов калия клеткой и накопление натрия и кальция. Дисбаланс катионов приводит к нарушению функции клеток. ЭФЛ способны восстанавливать целостность мембран и прекращать разрушение клеток (Вялов С.С., 2013).

Одним из препаратов ЭФЛ на украинском рынке является Энерлив®. Препарат выпускается в мягких желатиновых капсулах, каждая из которых содержит 300 мг обогащенных соевых фосфолипидов с высоким содержанием (≥76%) полиненасыщенного фосфатидилхолина. Благодаря этому Энерлив® в полной мере проявляет присущие ЭФЛ гепатопротекторный, гипохолестеринемический, антифибротический эффекты.

Энерлив® использовался нами в собственных исследованиях, проведенных на базе ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» с целью оценки влияния терапии ЭФЛ на функциональное состояние печени у пациентов с вирусным гепатитом С и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Как при вирусном гепатите С, так и в случае НАЖБП лечение ЭФЛ (Энерлив®) сопровождалось улучшением субъективных, объективных и клинико-лабораторных симптомов.

В динамике лечения препаратом Энерлив® у пациентов с вирусным гепатитом С отмечены снижение частоты жалоб на боль в правом и левом подреберьях, чувство тяжести и распирания в этих областях, а также уменьшение интенсивности болевого синдрома. Проявления диспепсического синдрома также уменьшились, гораздо реже пациентов беспокоили горечь во рту, вздутие живота, изжога. Данные физикального обследования продемонстрировали положительное влияние ЭФЛ на болевой синдром и размеры печени. Болезненность в правом и левом подреберьях отмечалась реже в 2,8 ($p<0,01$) и 3,7 раза ($p<0,02$) соответственно, болезненность в эпигастрии беспокоила в 4 раза реже ($p<0,05$), чем до лечения.

При анализе влияния ЭФЛ на функциональное состояние печени было установлено снижение активности показателей цитолиза – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 1,8 ($p<0,01$) и 1,2 раза соответственно. Кроме того, выявлена тенденция к улучшению показателей, характеризующих синдром холестаза. Степень выраженности цитолитического синдрома среди пациентов с повышенными уровнями АЛТ снизилась в среднем в 1,2 раза за счет отсутствия высокой активности фермента (рис.).

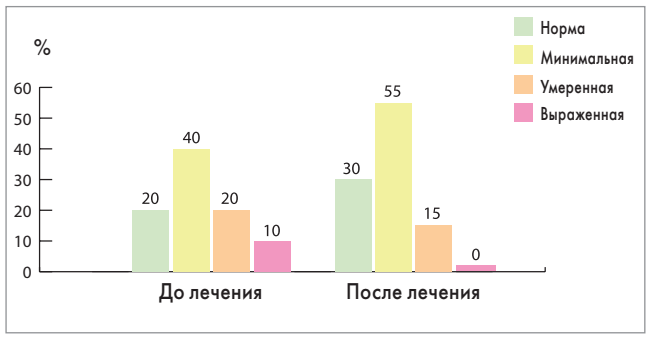


Рис. Динамика активности АЛТ у обследованных пациентов

В другом нашем исследовании использование ЭФЛ у пациентов с диффузными заболеваниями печени (НАЖБП) также способствовало значительному улучшению функционального состояния печени (табл.).

Таблица. **Показатели функционального состояния печени у пациентов с НАЖБП на фоне терапии ЭФЛ**

Показатель	До лечения	После лечения
АЛТ, Ед/л	57,0±5,8	18,8±3,9*
АСТ, Ед/л	47,0±8,8	21,1±5,7*
ГГТП, Ед/л	78,5±12,7	25,0±5,9*

*Примечания: ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; * разница между показателями до и после лечения достоверна ($p<0,05$).*

Принципиально важным моментом является положительное воздействие ЭФЛ на показатели жесткости и степень стеатоза печени. Пациентам проводили эластометрию с функцией CAP™. В основе этого метода лежит реакция материала на сжатие: чем выше плотность печени, тем быстрее распространяются и отражаются испускаемые датчиком волны.

Для оценки жесткости паренхимы печени использовались такие эластометрические критерии: <7,1 кПа соответствует стадии фиброза F0-F1; 7,1-8,7 кПа – стадии F1-F2; 8,7-9,5 кПа – F2; 9,5-12,5 кПа – F3; 12,5-14,5 кПа – F3-F4; >14,5 кПа – стадии фиброза F4 по шкале METAVIR.

В проведенном нами исследовании терапия ЭФЛ способствовала достоверному уменьшению жесткости печени с 6,0±2,3 до 4,8±1,7 кПа. Эти данные говорят о возможности не только замедления, но и регресса фибротических изменений в печени под влиянием ЭФЛ.

Эластометрия печени с функцией CAP™ (controlled attenuation parameter – контролируемый параметр затухания) позволяет количественно рассчитать снижение амплитуды ультразвуковых сигналов в печени, которая зависит от суммарного объема липидных включений в исследуемой части печени и выражается в дБ/м в абсолютных единицах. Возможности данной методики позволяют верифицировать стеатоз печени на ранних этапах развития, когда диагностика при помощи ультразвукового исследования затруднена.

Для оценки степени стеатоза были использованы такие критерии CAP:

<232 дБ/м (степень стеатоза S0) – доля гепатоцитов с жировыми включениями составляет <10%;

233-255 дБ/м (степень стеатоза S1) – доля гепатоцитов с жировыми включениями равняется 11-33%;

256-289 дБ/м (степень стеатоза S2) – доля гепатоцитов с жировыми включениями варьирует в пределах 34-66%;

≥290 дБ/м (степень стеатоза S3) – доля гепатоцитов с жировыми включениями достигает 67-100%.

В результате лечения ЭФЛ степень жировой инфильтрации печени у пациентов с НАЖБП достоверно снизилась с 243,7±44,5 до 214,8±30,2.

Таким образом, токсические поражения печени представляют собой реальную угрозу для пациентов, принимающих несколько лекарственных средств одновременно. В последние годы возрастает обеспокоенность в отношении токсического потенциала фитопрепаратов и диетических добавок.

Использование ЭФЛ – эффективная стратегия гепатопротекции у пациентов с токсическими поражениями печени. В проведенных нами исследованиях Энерлив® продемонстрировал высокую эффективность в лечении пациентов с вирусным гепатитом С и НАЖБП, способность положительно влиять на маркеры цитолиза, степень фиброза и стеатоза печени.

Подготовила ***Мария Маковецкая***

ЗМІСТ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне 41

ДО ОБГОВОРЕННЯ МЕДИЧНОЇ СПІЛЬНОТИ

Шляхи зменшення дитячої смертності

І.М. Матвієнко, Р.В. Деркач, Г.І. Климнюк та ін. 42-43

За підсумками круглого столу, 29 листопада, м. Київ

ШКОЛА МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА

Застосування периферичних венозних катетерів у клінічній практиці медичної сестри

Є.В. Гріжимальський 49

КОНФЕРЕНЦІЯ

Объединяя людей в борьбе с болью: PainControl

И.В. Романенко, О.Б. Яременко, Т.Н. Слободин и др. 17-18

По итогам научно-практической конференции, 5 октября, г. Киев

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Фастум® Гель (кетопрофен 2,5% гель): клінічний огляд

С. Коацціолі 21

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Контроль артеріальної гіпертензії в Україні: висновки експертів

Ю.М. Сіренко, М.І. Лутай, О.Г. Несукай та ін. 5-7

За підсумками наради експертів, 24 листопада, м. Київ

Клинический случай: патологическая усталость, ночная потливость, генерализованная лимфоаденопатия – ваше мнение? 22-24

Кардіологія • Дайджест 25

Роль N-ацетил-D-глюкозаміну та кварцетину в профілактиці та лікуванні остеоартрозу..... 27

Ідіопатичні шлуночкові аритмії

В.О. Куць 52

За підсумками науково-практичної конференції, 16-17 листопада, м. Київ

Метформін Зентіва

Метформіну гідрохлорид

SAUA.GMETZ.17.11.0784

У 3-х ДОЗУВАННЯХ (1): 1000 мг 850 мг 500 мг

ЗМЕНШЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ(1)

Інформація про лікарський засіб **Метформін Зентіва**(*)

Склад: Діюча речовина: метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить метформіну 500 мг або 850 мг, або 1000 мг. **Фармакотерапевтична група:** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02. **Фармакологічні властивості:** Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання:** Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих 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 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Протипоказання:** – підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; -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 м^2); -гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; -захворювання, що можуть призводити до ризику гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. **Побічні реакції:** Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. Для попередження виникнення зазначених побічних явищ рекомендується повільне збільшення дозування та застосовування добової дози препарату у 2-3 прийоми. **Діти:** Препарат застосовувати для лікування дітей віком від 10 років. **Спосіб застосування та дози:** Початкова доза становить 500 мг або 850 мг 2-3 рази на добу під час або після прийому їжі. Через 10-15 днів дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у сироватці крові. Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу. Розподілена на 3 прийоми. **Упаковка.** Таблетки 500 мг: №30 (15×2), №120 (15×8): по 15 таблеток у блістері, по 2 або по 8 блістерів у картонній коробці. Таблетки 850 мг: №30 (15×2): по 15 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці; №120 (20×6): по 20 таблеток у блістері, по 6 блістерів у картонній коробці. Таблетки 1000 мг: №30 (15×2): по 15 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці; №120 (20×6): по 20 таблеток у блістері, по 6 блістерів у картонній коробці.

(*) Інформація про лікарський засіб МЕТФОРМІН ЗЕНТІВА подана скорочено для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату Метформін Зентіва UA/15295/01/01, UA/15295/01/02, UA/15295/01/03 №, затвердженій наказом МОЗ України №685 від 07.07.2016.

(1) Інформація адаптована з повної інструкції для медичного застосування препарату Метформін Зентіва Р.П. UA/15295/01/01, Р.П. UA/15295/01/02, Р.П. UA/15295/01/03 №, затвердженій наказом МОЗ України №685 від 07.07.2016.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»
Київ, 01033, вул. Жилянська, 48-50а
тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (00) 354 20 01
www.sanofi.ua

SANOFI

ЗМІСТ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ

Токсические и медикаментозные повреждения печени: основные направления коррекции

Ю.М. Степанов **8**

По материалам научно-практической конференции, 9-10 ноября, г. Днепр

В поиске идеального антифибротического препарата: как сказать «нет» фиброзу печени?

Н.В. Харченко **32-34**

ЛІКТРАВИ

Можливості фітотерапії в лікуванні хронічних захворювань печінки та жовчовивідних шляхів

К.О. Чевжик, В.В. Матвієнко, Л.С. Якимів та ін. **39**

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Нові перспективи застосування метформіну в лікуванні діабету 1 типу

Р. Лівінгстон, Дж.Г. Бойл, Дж.К. Петрі **13**

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Роль лікаря загальної практики – сімейної медицини у веденні пацієнта з раком легені

Л.С. Бабінець, І.О. Боровик **30-31**

Железодефицит в практике семейного врача

Т.Л. Можина **44-45**

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Ефективність і безпека кортикостероїдів при позалікарняній пневмонії: систематичний огляд і метааналіз **29**

АЛЕРГОЛОГІЯ

Що нового в арсеналі топічних засобів для лікування алергодерматозів? **14**

АСПЕКТИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

D-димер как маркер тромбообразования и его применение в клинической практике

А.А. Мельник **50-51**

ПРАВОВІ АСПЕКТИ

Громадська організація «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників» **31**

АНОНС

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» повідомляє, що у 2018 році буде проведено такі заходи:

• науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної кардіології» (читання, присвячені пам'яті академіка М.Д. Стражеска), **1-2 березня**, **м. Київ**

• науково-практична конференція «Споріднені групи системних хвороб сполучної тканини: визначення статусу та менеджмент на основі міжнародних стандартів», **22-23 березня**, **м. Київ**

• науково-практична конференція «Актуальні питання невідкладної кардіології», **5-6 квітня**, **м. Київ**

• науково-практична конференція «XVII Київський курс з коронарних реваскуляризацій», **18-19 квітня**, **м. Київ**

• VIII науково-практична конференція «Серцева недостатність та коморбідні стани: мультидисциплінарна проблема та шляхи її подолання», **20-21 квітня**, **м. Київ**

• VIII Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України з міжнародною участю, **17-18 травня**, **м. Київ**

• науково-практична конференція «Медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії в Україні», **30 травня – 1 червня**, **м. Одеса**

• XIX Національний конгрес кардіологів України, **26-28 вересня**, **м. Київ**

• науково-практична конференція «Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні та системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування», **18-19 жовтня**, **м. Київ**

• науково-практична конференція «Діагностика, профілактика та лікування атеросклерозу й ІХС: сучасні підходи та новітні досягнення», **20-21 листопада**, **м. Київ**

• науково-практична конференція «Серцево-судинні захворювання від профілактики до сучасних технологій лікування», **15-16 березня**, **м. Рівне**; **25 квітня**, **м. Київ**; **7-8 червня**, **м. Харків**; **25-26 жовтня**, **м. Миколаїв**; **8-9 листопада**, **м. Кропивницький**

1. Неправе порівняння топікальних НПЗП показало, що кетопрофен був значно кращий за інші топікальні НПЗП. Місцеві побічні ефекти, системні побічні ефекти або відмова від препарату через побічну дію у топікальних НПЗП були рідкісними та не відрізнялися від плацебо. Lorna Mason, R Andrew Moore, Jayne E Edwards, Sheena Derry and Henry J McQuay. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. BMC Family Practice 2004, 5:10.
2. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Фастум® №382 від 26.06.2015. Р.П. № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я для медичних та фармацевтичних працівників.
ФАСТУМ® ГЕЛЬ, 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група,** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ М02А А10. **Показання,** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. **Застосування.** 1–3 рази на добу 3–5 см гелю наносити тонким шаром на шкіру. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Для уникнення розвитку реакцій фотосенсибілізації шкіри рекомендується захищати одягом ті ділянки шкіри, на які наноситься препарат, під час його застосування та протягом 2 тижнів після припинення. **Протипоказання,** Будь-які реакції фотосенсибілізації в анамнезі, відомі реакції гіперчутливості, вплив сонячних променів або УФ-опромінення, гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату, III триместр вагітності. **Побічні ефекти.** Іноді шкірні реакції, рідко – фотосенсибілізація, дуже рідко реакції гіперчутливості, диспептичні прояви, висипки, ШКК, посилення ниркової дисфункції. **Категорія відпуску.** За рецептом. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Фастум® №382 від 26.06.2015.

Виробник: А.МЕНАРІНІ Мануфактурінг, Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Адреса, Віа Сетте Санті 3, 50131 Флоренція, Італія,
Представництво "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська 29,**7-й поверх. Тел: +38 (044) 494 33 85, факс +38 (044) 494 33 89**

UA_FAS-01-2017_V1_Poster. Запв. до друку 16.04.2017

BERLIN-CHEMIE MENARINI

НАГОРОДА САНОФІ
МОЛОДИМ НАУКОВЦЯМ ЗА ДОСЛІДЖЕННЯ В МЕДИЦИНІ
2017

Візьміть участь у конкурсі наукових досліджень та зробіть свій внесок у розвиток медицини!

Проект реалізовується у партнерстві з Національною академією медичних наук України

ПЕРЕМОЖЦІ КОНКУРСУ ОТРИМАЮТЬ:*

₴150 000 — 1 МІСЦЕ
₴100 000 — 2 МІСЦЕ
₴50 000 — 3 МІСЦЕ

* Розмір грошового призу визначається Організатором на більшу суму, аніж зазначена у правилах стосовно конкурсу, де суми, які отримуватимуть переможці, вказані після утримання та вирахування належних податків і зборів Організатором відповідно до законодавства України.

Подача статей триває до 20 березня 2018 року включно

Детально про умови, місце проведення конкурсу та вимоги можна дізнатися на офіційному сайті Організатора www.sanofi.ua, а також в соціальній мережі Facebook за адресою facebook.com/nagorodasanofi

#МАЙБУТНЄ_МОТИВУЄ

SANOFI Empowering Life

Рекламна інформація про конкурс «Нагорода Санофі молодим науковцям за дослідження в медицині». Організатор ТОВ 'Санофі-Авентіс Україна', вул. Жилянська, 48-50А м. Київ, 01033, Україна.
Конкурс проводиться з 20.11.2017 по 20.03.2018 на всій території України, за винятком території АР Крим та зони проведення АТО. Детально про умови, місце проведення конкурсу та вимоги читайте на www.sanofi.ua

АНОНС

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Компанія LMT

IX Міжнародний медичний форум
«Інновації в медицині – здоров'я нації»

25-27 квітня 2018 р., Київ

Місце проведення: ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (вул. Салютна, 2-Б).

У рамках форуму відбудуться:

- Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO
- Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO
- VII Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»
- Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я»
- VII Міжнародна виставка медичного туризму, SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo

Майстер-класи:

- ✓ Школа головного лікаря
- ✓ Українська лабораторна школа
- ✓ Всеукраїнська школа ультразвукової і функціональної діагностики
- ✓ Українська кардіологічна школа ім. М.Д. Стражеска
- ✓ Терапевтична школа
- ✓ Тактична медицина
- ✓ Школа екстреної медичної допомоги
- ✓ Школа реабілітаційної терапії
- ✓ Школа Health Beauty
- ✓ Українська школа медсестринства

Вхід на заходи вільний за умови попередньої реєстрації.

Додаткова інформація

З питань участі у виставках: тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98;
e-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

З питань участі у форумі: тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18;
e-mail: marketing@medforum.in.ua

Деталі на офіційному сайті: www.medforum.in.ua

Р. Лівінгстон, Дж.Г. Бойл, Дж.К. Петрі, група дослідників REMOVAL

Нові перспективи застосування метформіну в лікуванні діабету 1 типу

Протягом останніх 30 років у дослідженнях DCCT та EDIC було підтверджено, що ризик мікросудинних і кардіоваскулярних ускладнень діабету 1 типу можна зменшити за умови інтенсивного контролю рівня глюкози. Попри те що сучасні препарати інсулінів постійно вдосконалюються, досягнення і підтримання цільових рівнів глюкози крові залишається непростим завданням для багатьох хворих на діабет.

Одними із суттєвих перешкод для контролю глікемії є ризик і страх гіпоклікемії. У дослідженні DCCT частота тяжкої гіпоглікемії експоненційно зростала з наближенням HbA1c до цільових рівнів. Проте гострота цієї проблеми поступово зменшується, принаймні в молодих мотивованих пацієнтів, які використовують системи постійної підшкірної доставки інсуліну. Ще одна перепона – зумовлене інсуліном збільшення маси тіла, що призводить до інсулінорезистентності, а відтак, до ескалації дози інсуліну, підвищення артеріального тиску та рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ).

З метою подолання цих перешкод виникла концепція додаткової терапії діабету 1 типу, яка об'єднує дві ідеї: по-перше, додавання простого в застосуванні (перорального) препарату до інсулінотерапії може допомогти покращити контроль глікемії; по-друге, ці додаткові засоби можуть забезпечувати ефекти, не залежні від гіпоглікемічної дії, і таким чином знижувати ризик ускладнень діабету. Отже, ідеальна додаткова терапія повинна зменшувати потребу в інсуліні та знижувати рівні HbA1c, не підвищувати ризик гіпоглікемії, не збільшувати вагу та безпосередньо впливати на зниження кардіоваскулярного ризику і подовження очікуваної тривалості життя.

Упродовж останніх десятиліть діабетологи вважали, що такою терапією може бути метформін, потенційно здатний чинити такі ж позитивні ефекти в пацієнтів з діабетом 1 типу, як і у хворих на діабет 2 типу. У цьому огляді показано розвиток цієї ідеї від невеликих досліджень у 1980-х роках до нещодавнього дослідження REMOVAL – найбільшого на сьогодні клінічного випробування метформіну в пацієнтів із діабетом 1 типу.

Метформін

Метформіну гідрохлорид – простий у застосуванні та доступний представник класу бігуанідів, який у сучасних міжнародних настановах належить до першої лінії терапії діабету 2 типу. Широкому визнанню метформіну в усьому світі сприяли результати дослідження UKPDS, опубліковані 1998 року. Раніше метформін призначали переважно пацієнтам з ожирінням і застосовували з обережністю, оскільки інший бігуанід – фенормін – у 1977 році було відізвано з ринку через побоювання потенційного підвищення ризику молочнокислого ацидозу. У період між 1977 і 1995 роками метформін залишався на ринку Великої Британії, проте був недоступний у США. Важливий висновок дослідження UPKDS полягав у тому, що в пацієнтів з діабетом 2 типу та ожирінням на тлі терапії метформіном порівняно з іншими пероральними препаратами менше зростала маса тіла, рідше спостерігалася гіпоглікемія, а також відзначалося зниження ризику інфаркту міокарда на 33%.

Імовірно, завдяки таким переконливим доказам ефективності при діабеті 2 типу метформін почали доволі часто призначати «поза показаннями» пацієнтам з діабетом 1 типу. Аналіз даних за 2016 рік у Шотландії (Велика Британія) показав, що 15% дорослих хворих на діабет 1 типу отримали принаймні одне призначення метформіну, а 8% таких пацієнтів застосовували препарат на час дослідження. Якщо подібна практика має місце й в інших країнах, можна припустити, що метформін сьогодні отримують тисячі пацієнтів із діабетом 1 типу в усьому світі. У Франції метформін (у формі метформіну ембонату) схвалений до використання при діабеті 1 типу з 1996 року. Проте клінічних доказів на підтримку цієї тактики наразі бракує.

Ранні дослідження: 1980-ті роки

У невеликому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні, проведеному у Франції в середині 1980-х років, повідомлялося про покращення чутливості до інсуліну, оціненої за допомогою еуглікемічного-гіперінсулінемічного клемп-тесту, при додаванні метформіну до інсулінотерапії протягом 7 днів у 10 пацієнтів з діабетом 1 типу та нормальною масою тіла (Gin H. et al., 1985). Два роки по тому на щорічному конгресі Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) був представлений абстракт подвійного сліпого плацебо-контрольованого перехресного дослідження за участю 8 пацієнтів з діабетом 1 типу, у якому після 3 тижнів лікування метформіном не спостерігалося змін глюкози плазми натще, маси тіла або потреби в інсуліні попри значне покращення 7-бального профілю глюкози капілярної крові (Keen H. et al., 1878).

Невеликі рандомізовані дослідження: 2000-ні роки

Перші дослідження, зокрема описані вище, не викликали значного ентузіазму щодо вивчення метформіну при діабеті 1 типу в 1990-х роках. І лише через понад десятиліття, після публікації даних UKPDS, група дослідників із США на конгресі Американської діабетичної асоціації (ADA) 2000 року представила результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження за участю 80 підлітків з діабетом 1 типу, у якому спостерігалося покращення показників HbA1c і маси тіла після 3 місяців терапії метформіном з поверненням до початкових показників через 6 місяців. Повністю результати цього дослідження були опубліковані лише 15 років по тому.

У 2002 році американські вчені спостерігали 62 дорослих з діабетом 1 типу та встановили, що метформін зменшує потребу в інсуліні, не впливаючи на вміст HbA1c (Meyer L. et al., 2002). Наступного року два дослідження, проведені в Канаді та Швеції, продемонстрували покращення рівнів HbA1c на 0,6-0,9% після 3 місяців терапії метформіном у підлітків з діабетом 1 типу (Hamilton J. et al., 2003; Sarnblad S. et al., 2003).

У дослідженні Lund і співавт. (2008) пацієнтів із діабетом 1 типу та субоптимальним контролем глікемії рандомізували для прийому метформіну або плацебо протягом 1 року. Метформін не вплинув на рівень HbA1c, проте значно зменшив потребу в інсуліні, масу тіла та концентрацію ХС ЛПНЩ (на 5,7 ОД/добу, 1,74 кг та 0,3 ммоль/л відповідно).

Систематичний огляд: 2010 рік

У систематичному огляді та метааналізі наявних на той час досліджень було відзначено значне зменшення потреби в інсуліні при лікуванні метформіном (на 6,6 ОД/добу; $p<0,001$), зниження маси тіла в деяких дослідженнях і відсутність надійних доказів щодо зменшення HbA1c (Vella S. et al., 2010). 2016 року британський Національний інститут здоров'я та клінічної майстерності (NICE) повторив цей метааналіз і на підставі отриманих результатів рекомендував призначати метформін дорослим з діабетом 1 типу та індексом маси тіла ≥25 кг/м^2, які «бажають покращити контроль глюкози та водночас мінімізувати ефективну дозу інсуліну». У 2017 році ADA зазначила, що «додавання метформіну до інсулінотерапії може зменшити потребу в інсуліні та покращити метаболічний контроль у пацієнтів з погано контрольованим діабетом 1 типу, які мають надмірну вагу або ожиріння».

Нові дослідження при діабеті 1 типу: від 2010 року дотепер

У 2010 році JDRF, найбільша у світі благодійна фундація з вивчення діабету 1 типу, розпочала пріоритетне фінансування досліджень метформіну як допоміжної терапії при діабеті 1 типу. У 2016 році було ініційоване подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження T1D Exchange, у якому взяли участь 140 підлітків з надмірною вагою або ожирінням, поганим контролем глікемії (середній HbA1c – 8,8%) і високою потребою в інсуліні (в середньому 1,1 ОД/кг). Після 3 місяців терапії метформіном рівень HbA1c знизився на 0,3%, проте цей ефект не зберігався через 6 місяців. Потреба в інсуліні зменшилась на 25% порівняно з вихідним рівнем у 23% пацієнтів групи метформіну проти 1% хворих у групі плацебо; індекс маси тіла знизився на ≥10% у 24 і 7% пацієнтів відповідно. Рівні холестерину суттєво не змінювались. Автори дійшли висновку, що отримані результати не дозволяють рекомендувати призначення метформіну для покращення глікемічного контролю в цій популяції пацієнтів.

У міжнародному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні REMOVAL, також спонсорованому JDRF, протягом 3 років вивчали вплив метформіну (1000 мг двічі на добу), що призначався додатково до інсулінотерапії (цільовий рівень HbA1c – 7,0%), на прогресування атеросклерозу в дорослих віком ≥40 років з підтвердженим діабетом 1 типу та ≥3 факторами кардіоваскулярного ризику.

Як сурогатний маркер атеросклеротичної кардіоваскулярної хвороби оцінювали товщину комплекса інтима-медіа сонної артерії (ТКІМ), оскільки в загальній популяції ТКІМ є предиктором кардіоваскулярних подій; у дослідженні EDIC (продовження дослідження DCCT) у пацієнтів з діабетом 1 типу після 6,5 років інтенсивного контролю глікемії зменшення ТКІМ, оцінене через 6 років, асоціювалося зі зниженням ризику кардіоваскулярних подій протягом 30 років спостереження.

У дослідженні REMOVAL метформін не сповільнював прогресування середньої ТКІМ. Середня ТКІМ сонних артерій часто використовується в дослідженнях за участю пацієнтів без діабету з метою зменшення варіабельності, оскільки вона виключає окремі зчитування ТКІМ ≥1,5 мм та бляшки (згідно з Мангеймським консенсусом). Проте зменшення максимальної ТКІМ (показник, який оцінювався в дослідженнях DCCT/EDIC) у групі метформіну було удвічі більшим, ніж у дослідженні EDIC, за удвічі менший період спостереження, незважаючи на те що 80% пацієнтів перебували на терапії статинами. Максимальна ТКІМ є маркером більш пізніх стадій атеросклеротичної хвороби, зокрема фокального потовщення та бляшок. Отже, це хвилюючий і позитивний результат, проте необхідно встановити, чи забезпечить зменшення ТКІМ (тобто сповільнення прогресування атеросклерозу) під дією метформіну зниження майбутнього ризику кардіоваскулярних подій.

Крім позитивної зміни структури судин, у групі метформіну відзначалися стабільне зниження маси тіла (на 1,2 кг), а також помірне зменшення потреби в інсуліні (приблизно на 2 ОД/добу, починаючи з 6-го місяця лікування) і рівня ХС ЛПНЩ (на 0,13 ммоль/л) попри те, що багато пацієнтів обох групи приймали статини. Метформін не підвищував частоту гіпоглікемії і не впливав на індекс реактивної гіперемії (показник ендотеліальної функції малих судин). Незабаром після початку терапії метформіном швидкість клубочкової фільтрації зросла на 4 мл/хв/1,73 м^2; цей неочікуваний ефект потребує подальшого вивчення, хоча й узгоджується з деякими попередніми даними.

Упродовж трирічного періоду дефіцит вітаміну B_{12} було відзначено у 12% пацієнтів групи метформіну порівняно з 5% хворих групи плацебо. Ці результати доповнюють раніше отримані дані щодо того, що лікування метформіном може знижувати концентрації вітаміну B_{12}. Таким чином, у разі тривалої терапії метформіном доцільно періодично визначати рівні цього вітаміну, особливо в пацієнтів з діабетом 1 типу, які мають асоційований ризик гастропарезу, перніціозної анемії та целіакії.

Подібно до інших досліджень за участю пацієнтів з діабетом 1 типу, у дослідженні REMOVAL рівні HbA1c дещо покращилися з початком терапії метформіном і протягом перших 6 місяців повернулися до вихідних показників, імовірно, через зниження дозування інсуліну задля профілактики гіпоглікемій. Отже, вплив метформіну на максимальну ТКІМ сонних артерій був власне атеросклеротичним ефектом, який не залежав від гіпоглікемічної дії. Відповідальні за цей ефект механізми можуть бути пов'язані з активацією АМФ-активованої кінази (АМРК), наслідком чого є, зокрема, пригнічення прозапальних сигнальних шляхів у навколосудинній жировій тканині, інгібування диференціації моноцитів у макрофаги в тканинах судин і покращення ендотеліальної функції. Крім того, метформін може зменшувати утворення пізніх продуктів глікозилювання незалежним від АМРК шляхом.

Таким чином, наявні дані свідчать, що в пацієнтів з діабетом 1 типу додавання метформіну до інсулінотерапії покращує глікемічний контроль лише в короткостроковій перспективі, проте може позитивно впливати на масу тіла та рівень ХС ЛПНЩ, а також сповільнювати прогресування атеросклерозу. Відтак, у цій популяції пацієнтів потенційні переваги застосування метформіну пов'язані не з гіпоглікемічною дією, а зі зниженням кардіоваскулярного ризику. Результати дослідження REMOVAL підтримують більш широке використання метформіну «поза показаннями» для покращення ведення кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з діабетом 1 типу.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Livingstone R., Boyle J.G., Petrie J.R.; REMOVAL Study Team. A new perspective on metformin therapy in type 1 diabetes. Diabetologia. 2017 Sep; 60 (9): 1594-1600.

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

Що нового в арсеналі топічних засобів для лікування алергодерматозів?

Топічні кортикостероїди (ТКС) залишаються провідним патогенетичним методом лікування алергодерматозів. ТКС здійснюють виражений протизапальний ефект при алергічному запаленні за рахунок гальмування вивільнення медіаторів запалення, пригнічення міграції та проліферації клітин у ділянці ураження.

Залежно від інтенсивності дії виділяють ТКС (Miller, Munro, 1980): з низькою активністю (I клас), з помірною активністю (II клас), з високою активністю (III клас), з дуже високою активністю (IV клас).

Ефективність топічного препарату залежить від активності діючої речовини і правильного вибору лікарської форми, що визначається з урахуванням гостроти і локалізації запального процесу. Для терапії захворювання в гострій фазі з ексудацією застосовують примочки, м'які пасти, масляні бовтанки і протизапальні засоби. Якщо ексудація в гострій фазі відсутня, перевагу віддають лікарській формі крему, ліпокрему, пасті, водно-емульсійній формі або аерозолю. Для лікування хронічних форм АД використовують кератопластичні мазі, мазі під оклюзійні пов'язки на тлі базисної терапії. На обличчя і шию, шкірні складки наносяться креми і лосьйони; на тулуб і кінцівки – усі лікарські форми.

На українському ринку представлена лінійка ТКС виробництва фармацевтичної компанії «Здоров'я», що включає препарати Алергодерм, Алергокорт, Клобескін, Метизолон, Кортидерм, Флудерм, Елодерм, Бетазон (табл.). Ці лікарські засоби містять різні діючі речовини, що дозволяє підібрати таргетну терапію практично в будь-якій клінічній ситуації, і мають доступну для українських пацієнтів ціну.

Найбільші труднощі становить ведення пацієнтів з великими ураженнями шкіри, особливо в педіатричній практиці. Поширений характер дерматозів спостерігається у 20-25% усіх хворих, при цьому в половини з них уражено 20-50% поверхні шкіри, а у 12-20% – понад 50%. У цьому випадку на перший план при виборі топічного препарату виходить його безпека. Цей же принцип стосується і вибору засобів для пацієнтів дитячого та похилого віку, а також при локалізації ураження на чутливих ділянках (обличчя, декольте, шкірні складки).

У дітей ТКС застосовують на обмежених ділянках шкіри (не більше 20% поверхні тіла) з урахуванням добових біоритмів. Бажано використовувати ТКС із низькою або помірною активністю і пролонгованою дією (нанесення препарату 1 р/добу). У педіатричній практиці не рекомендовано застосовувати фторовані ТКС у дітей раннього віку і на ділянках шкіри, найбільш схильних до атрофії (природні складки, шия, обличчя, аногенітальна область), через ризик виникнення побічних реакцій. Препаратами вибору в таких випадках є сучасні негалогенізовані етерифіковані ТКС, що мають високу ефективність й оптимальний профіль безпеки. До таких препаратів належать Метизолон, Кортидерм і Флудерм фармацевтичної компанії «Здоров'я».

Таблиця. **Характеристики препаратів, що входять до лінійки ТКС, представленої компанією «Здоров'я»**

Назва препарату	Лікарська форма	Діюча речовина	Клас активності (Miller, Munro, 1980)	Показання до застосування	Вік, з якого дозволено використання
Алергодерм	Мазь	Флуоцинолону ацетонід	III	Короткотривале лікування гострих і тяжких неінфекційних запальних захворювань шкіри (без ексудації), що супроводжуються стійким свербінням або гіперкератозом	2 роки
Алергокорт	Мазь	Триамцинолону ацетонід	III	Захворювання шкіри, чутливі до стероїдів (екзема, вульгарний псоріаз, алергічний дерматит)	1 рік
Клобескін	Мазь, крем	Клобетазолу пропіонат мікронізований	IV	Псоріаз (за винятком поширеного бляшкового псоріазу), стійкі екземи, червоний плескатий лишай, дискоїдний червоний вовчак та інші захворювання шкіри, що не піддаються лікуванню менш активними стероїдами	У формі мазі: протипоказаний дітям до 1 року, обмежено застосовується у дітей віком до 12 років. У формі крему: протипоказаний дітям до 1 року
Метизолон	Крем	Метилпреднізолону ацепонат мікронізований	III	Атопічний дерматит (нейродерміт, ендогенна екзема); справжня (істинна) екзема; простий контактний дерматит і алергічний контактний дерматит; дисгідротична екзема, дитяча екзема, себорейний дерматит (і екзема), у тому числі на волосистій ділянці голови; нумулярна екзема, дерматози волосистої ділянки голови запального характеру, що супроводжуються свербінням	4 місяці
Кортидерм	Крем	Гідрокортизону бутират	III	Поверхневі неінфіковані дерматози, що лікуються за допомогою стероїдів; продовження лікування або підтримувальна терапія дерматозів, для лікування яких у минулому застосовувалися сильніші стероїди	6 місяців
Флудерм	Мазь, крем	Флутиказону пропіонат	III	Дорослі: дерматози, чутливі до лікування стероїдами; діти: АД у разі відсутності ефекту від застосування менш потужних стероїдів	3 місяці
Елодерм	Мазь	Мометазону фуроат	III	Запальні явища і свербіння при дерматозах, що піддаються терапії стероїдами, у тому числі псоріаз (крім поширеного бляшкового псоріазу) та АД	2 роки
Бетазон	Крем	Бетаметазону валерат мікронізований	III	Дерматози, чутливі до стероїдів, такі як: екзема (атопічна, монетоподібна), контактний дерматит, себорейний дерматит, нейродерміт, сонячний дерматит, ексфоліативний дерматит, стаз-дерматит, радіаційний дерматит, інтертригінозний дерматит, псоріаз, аногенітальне та старече свербіння	Небажано застосовувати у дітей
Бетазон плюс	Крем	Бетаметазону валерат мікронізований, гентаміцину сульфат	III	Дерматози, які піддаються лікуванню стероїдами, при ускладненні або за підозри на ускладнення вторинною інфекцією, зумовленою чутливими до гентаміцину мікроорганізмами	2 роки
Бетазон ультра	Крем, мазь	Бетаметазону дипропіонат мікронізований, клотримазол, гентаміцину сульфат	III	Лікування дерматозів, чутливих до стероїдів, за наявності бактеріальних та/або грибкових інфекцій, спричинених чутливими до компонентів препарату мікроорганізмами, або за підозри на такі інфекції	Небажано застосовувати у дітей

Усі препарати лінійки ТКС фармацевтичної компанії «Здоров'я» належать до III і IV класу активності, забезпечують потужний і швидкий терапевтичний ефект. Так, Алергодерм, Алергокорт, Клобескін, Елодерм і Бетазон мають виражену протизапальну, протиалергічну і протисвербіжну дію, що реалізується вже з перших днів лікування. Високий профіль безпеки ТКС Метизолон, Кортидерм і Флудерм дозволяє використовувати їх на великих площах ураження, на ділянках з тонкою шкірою і протягом тривалого часу, у дітей раннього віку і літніх пацієнтів.

Підготувала ***Марія Маковецька***

«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

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

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

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 – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» та індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Ельвіра Сабадаш**

Контактні телефони

Редакція ..... **+380 (44) 521-86-86**
Відділ маркетингу ..... **+380 (44) 521-86-91**
..... **+380 (44) 521-86-92**
..... **+380 (44) 521-86-93**
Відділ передплати ..... **+380 (44) 364-40-28**

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Email: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Тираж надруковано в ТОВ «Юнівест-Принт», м. Київ-54, вул. Дмитрівська, 44-б.
Підписано до друку 27.12.2017.
Замовлення 27122017. Тираж **33 000** прим.

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.

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

SANDOZ A Novartis Division

Шановні колеги,
щиро вітаємо вас з
прийдешнім Новим роком!

2017-й увійде в історію України як рік євроінтеграції та реформ у сфері охорони здоров'я, але ми насамперед запам'ятаємо його завдяки задоволенню від плідної співпраці з вами, яка сприяє покращенню та подовженню життя пацієнтів.

Напевно, попереду чимало викликів для медичної та фармацевтичної професійних спільнот, подолання яких потребуватиме ще більшої консолідації наших зусиль.

Компанія «Сандоз» давно є надійним партнером лікарів та пацієнтів, яка пропонує інноваційні рішення та високоякісні препарати. Участь у програмі «Доступні ліки», запровадження ініціативи SARI щодо раціонального використання антибіотиків та стримування антибіотикорезистентності, волонтерська діяльність співробітників, освітні проекти для лікарів – це лише деякі приклади соціальної відповідальності компанії. Про те, що обрані нами орієнтири правильні, свідчать визнання експертів за результатами конкурсу «Панацея» і прихильність пацієнтів.

Ми дуже вдячні вам за співпрацю!

Бажаємо вам успіху в професійній діяльності та благополуччя в особистому житті наступного року!

З повагою,
Борис Лабенський
генеральний директор
ТОВ «Сандоз Україна»

4-41-КОРП-СНД-1217

Объединяя людей в борьбе с болью: PainControl

Боль – один из главных симптомов значительной части известных заболеваний. Поэтому не существует медицинской науки, единственным предметом изучения которой является алгия, как и нет медицинской специальности, представителям которой не приходится иметь дело с болевым синдромом того или иного генеза.

Боль – проблема междисциплинарная и, безусловно, глобальная. Именно поэтому ее решением занимается множество авторитетных организаций по всему миру. В нашей стране научным, организационным и идейным центром по борьбе с проявлениями болевого синдрома с 2009 г. выступает Украинская ассоциация по изучению боли (УАИБ), которая является официальным представителем Международной ассоциации по изучению боли (IASP) и Европейской федерации боли (EFIC) на территории Украины. Одно из ключевых направлений работы УАИБ – проведение образовательных программ и курсов повышения квалификации для специалистов в области медицины боли. Своеобразной визитной карточкой УАИБ стали мероприятия PainControl. Этой осенью они стартовали 5 октября – серию научных проектов открыл киевский симпозиум.

Нужно отметить, что организаторам мероприятий PainControl каждый раз удается невозможное: создавать рабочую обстановку и дружественную атмосферу одновременно. Полученные в ходе симпозиума знания и навыки каждый из участников может с успехом применять в своей клинической практике вне зависимости от специальности. Организаторы УАИБ уверяют, что симпозиумы PainControl успешны большей частью благодаря спикерам, которые являются ведущими и авторитетными специалистами в различных областях медицины, а также имеют не только научный, но и обширный клинический опыт.

Научно-практическую часть киевского симпозиума докладом «Миофасциальная боль – эпидемия XXI века. Как с ней бороться?» открыл **президент правления УАИБ, заведующий кафедрой неврологии и семейной медицины ГУ «Луганский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор Игорь Владимирович Романенко**.

– Распространенность боли в спине чрезвычайно высока, в последнее время она носит характер эпидемии. Это связано с урбанизацией населения, малоподвижным образом жизни, изменением двигательных стереотипов, характера питания и т. д. В общей структуре боли в спине 85-90% составляют неспецифические (суставно-мышечные) варианты и 4-8% – радикулопатии. 1-2% случаев боли в спине приходится на специфические заболевания (исключаются на основании отсутствия т. н. симптомов тревоги и результатов дополнительных методов обследования).

Какова же структура т.н. неспецифической боли в спине и какова доля в ней миофасциального болевого синдрома (МФБС)? Он широко распространен в клинической практике, характеризуется мышечным спазмом и наличием триггерных точек, при пальпации которых отмечается усиление боли. Именно концепция отраженной боли является ключом к диагностике и эффективному лечению миофасциальной боли. Выполнение инъекций в участок поражения – область локализации отраженной боли – может быть неэффективным, потому что триггерные точки (источники алгии) располагаются в другом месте (Симонс Д., 2005).

Основными теориями, объясняющими механизмы образования триггерного пункта (ТП), являются:

- усиленный метаболизм при уменьшенном оттоке крови (Тревелл Д.);
- искажение проприоцептивной импульсации с участка миофиброза (Иваничев Г.А.);
- нервно-мышечная дисфункция с последующим развитием дистрофических изменений (Попелянский Я.Ю.).

Боль в спине связана с функциональными и дистрофическими изменениями в тканях опорно-двигательного аппарата (фасции, мышцы, сухожилия, связки, суставы, диски), с вовлечением структур периферической и центральной нервной системы (корешки, нервы, чувствительные и вегетативные ганглии, мозговые оболочки и другие структуры спинного мозга). Каждая из этих структур реагирует на повреждение выбросом биохимически и иммунологически активных медиаторов, стимулирующих чувствительные рецепторы. Это, в свою очередь, запускает очень сложные и еще не до конца изученные нейрофизиологические механизмы формирования ощущения боли.

Все факторы риска развития вертеброневрологической патологии разделяют на корректируемые (физические нагрузки (тяжелый и монотонный труд, статические нагрузки); психосоциальные факторы (мышечный дистресс); вертеброгенные факторы (лордоз, кифоз, сколиоз, сутулость и т. д.); коморбидность (например, избыточная масса тела); влияние метеофакторов; вредные привычки) и некорректируемые (к примеру, наследственность, возраст, пол). Опасность МФБС заключается в том, что при длительном нахождении мышцы в состоянии спазма формируются сначала латентные, а затем и активные ТП.

Диагностика МФБС, как правило, не вызывает серьезных затруднений. Помочь практикующему врачу в этом могут международные диагностические критерии (Тревелл Д. и Симонс Д., 1989). Важно определить локализацию алгии, установить ее тип, интенсивность, длительность и факторы, влияющие на ее выраженность. Необходимо при этом провести оценку площади болевых ощущений. Этот критерий приобретает особое значение при психогенной генерализованной боли, когда площадь болевых ощущений не всегда соответствует интенсивности. Также важно правильно и деликатно провести процедуру пальпации мышц.

Эти диагностические моменты крайне важны для определения типа алгии, без чего невозможно полноценное лечение. При этом нельзя забывать, что адекватная терапия острой боли – эффективная профилактика хронической. Лечение МФБС требует мультидисциплинарного подхода и включает в себя:

- коррекцию факторов риска и изменение двигательного стереотипа;
- адекватное обезболивание и устранение активных и латентных ТП;
- прокалывание ТП сухой иглой или растяжение мышц после охлаждения кожи;
- медикаментозные блокады в ТП (прокаин, лидокаин; дексаметазон, гидрокортизон).

В систематическом обзоре базы данных MEDLINE и Кокрановского сотрудничества показано, что при острой алгии эффективным лечением являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты, а при хронической боли доказана эффективность трициклических антидепрессантов. При генерализации алгии рекомендуются антидепрессанты, антиконвульсанты, витамины группы В. Также эффективными могут быть физиотерапевтическое лечение, рефлексотерапия и мануальная терапия (миофасциальный релиз, миотерапия (прессура), миофасциальная пунктура и др.).

Доклад заведующего кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Олега Борисовича Яременко был посвящен возможностям НПВП в лечении хронической суставной боли.

– Ежегодно в мире НПВП принимают более 300 млн человек, что составляет примерно 5-7% населения земного шара. Вероятно, цифры занижены, так как $^2/_3$ больных приобретают и принимают НПВП без рецепта, и эти данные нигде не учитываются. Известно, что более $^2/_3$ потребителей НПВП – пациенты с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, прежде всего с остеоартрозом (ОА). Около 54% больных гонартрозом испытывают постоянную алгию на фоне приема обезболивающих препаратов. При этом неадекватный контроль боли чрезвычайно распространен среди пациентов с гонартрозом, требующим приема аналгетиков и ассоциирующимся со значительной потерей функциональности и низким качеством жизни.

Больные с установленным риском неадекватного контроля алгии нуждаются в особом внимании при выборе стратегии аналгезии со стороны врача. Также известно, что 12% пациентов с ревматоидным артритом (РА), которые достигли ремиссии, продолжают испытывать постоянную боль. При этом она зачастую никак не связана с воспалительными маркерами и не уменьшается, несмотря на длительный контроль воспаления. Эти данные подчеркивают важность оценки альтернативных причин алгии и обусловливают необходимость коррекции терапии для влияния на эти факторы, вместо того чтобы считать эту боль только воспалительной и пытаться купировать ее усилением иммуносупрессивной терапии.

Что же лежит в основе хронической боли у пациентов ревматологического профиля? У 70% больных гонартрозом в основе хронического болевого синдрома – 2 механизма: периферическая и центральная сенситизация. Хроническая персистирующая боль в суставах при РА является результатом изменений пластичности как периферической, так и центральной нервной системы. Очевидно, что при РА имеют место другие механизмы (например, сенситизация), которые вовлечены в усиление ноцицептивного потока от поврежденной структуры сустава.

Все это не дает ответа на важный вопрос: обезболивают ли НПВП дополнительно у пациентов с РА на фоне базисной терапии? Есть ли смысл в назначении препаратов этого класса? Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что больные РА на фоне приема биологических препаратов и/или стероидов могут иметь потребность в сопутствующем применении аналгетиков для устранения боли. При этом предпочтительно использовать препараты с двойным действием: устраняющие как центральную, так и периферическую сенситизацию (например, эторикоксиб). Применение эторикоксиба для длительного обезболивания обосновано еще и тем, что, в отличие от традиционных НПВП, он имеет благоприятный профиль безопасности и не препятствует антитромбоцитарному действию аспирина, который, как известно, принимают множество пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью.

Доклад заведующей кафедрой неврологии № 2 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Татьяны Николаевны Слободин был посвящен вопросам лечения головной боли.

– Согласно международной классификации, головную боль (ГБ) можно разделить на первичную (мигрень, ГБ напряжения, кластерная боль и т. д.) и вторичную (посттравматическая, сосудистая, постинфекционная, психогенная, связанная с расстройствами метаболизма и др.). В отдельную группу выделены краниальные невралгии, центральная и первичная лицевая боль, невропатии и невралгии.

При диагностике ГБ практикующему врачу важно распознать «сигналы опасности» в случае их наличия, а именно:

Продолжение на стр. 18.

Объединяя людей в борьбе с болью: PainControl

Продолжение. Начало на стр. 17.

• внезапное появление сильной («громоподобной») ГБ;
• головная боль с атипичной аурой;
• аура без головной боли у пациента без предшествующей мигрени;
• аура, впервые возникшая на фоне приема гормональных контрацептивов;
• впервые возникшая ГБ у пациента в возрасте старше 50 лет;
• ГБ, прогрессивно нарастающая на протяжении недель, месяцев;
• впервые появившаяся ГБ у пациента с онкопатологией, ВИЧ-инфекцией, другим иммунодефицитом;
• изменение сознания (оглушенность, спутанность, нарушение памяти);
• наличие очаговой симптоматики или признаки системного заболевания.

Сегодня в отдельный вид выделена кластерная ГБ (КГБ). Диагностируя КГБ, необходимо понимать, что такой диагноз может быть установлен только в случае наличия как минимум 5 приступов, соответствующих следующим критериям:
• интенсивная односторонняя алгия с орбитальной, супраорбитальной, височной локализацией;
• как минимум 1 симптом на стороне боли из следующих: инъецирование конъюнктивы, заложенность носа, потливость лба или лица, миоз (птоз), беспокойство, ажитация;
• частота приступов от 1 раза в 2 дня до 8 раз в сутки;
• отсутствие связи с другими причинами;
• развитие преимущественно в ночное время;
• при позитронно-эмиссионной томографии – активация клеток супрахиазмальных ядер;
• наличие вегетативных симптомов.

Современное лечение КГБ предполагает несколько важных моментов. Во-первых, пациенту необходимо избегать веществ, провоцирующих приступ, а именно: алкоголя, психостимуляторов и продуктов с сосудорасширяющим действием. В терапии КГБ показаны триптаны, ингаляции 100% кислорода (7-10 л/мин в течение 15 мин), верапамил 240-960 мг/сут, преднизолон 60-80 мг/сут 2-4 дня, затем – снижение дозы в течение 2-3 недель, лития карбонат 600-1600 мг/сут, габапентин, топирамат. При этом для профилактики приступов КГБ ни в коем случае не должны использоваться опиоиды.

Профессор Т.А. Слободин остановилась также на механизмах развития и современных принципах терапии других видов ГБ, в частности пароксизмальной гемикрании, гемикрании континуа, ГБ напряжения, мигрени.

«Фибромиалгия: диагноз-невидимка?» – такую тему для своего доклада выбрал **консул Украины в Европейской федерации боли EFIC, кандидат медицинских наук Владимир Игоревич Романенко**.

– Фибромиалгия (ФМ) – синдром, который определяется как комплексное расстройство с распространенной мышечно-скелетной болью, депрессией, нарушением сна, утренней скованностью, усталостью. Среди всех форм хронических болевых синдромов ФМ является лидером по частоте ассоциации с депрессией и степени дезадаптации пациентов, страдающих этим заболеванием, то есть по степени снижения качества их жизни. Впервые термин «фибромиалгия» был предложен в 1976 г., а в 1990-м Американской коллегией ревматологов сформулированы первые диагностические критерии ФМ. Нужно отметить, что в большинстве случаев путь пациента к диагнозу ФМ лежит через консультации огромного количества врачей (невролог, ревматолог, травматолог и т. д.) и использование различных лабораторно-инструментальных методов исследования. В результате не выявляется органическая патология, которая соответствовала бы субъективной оценке больным своего состояния.

Современные критерии ФМ были приняты в 2010 г. Американской коллегией ревматологов. В отличие от критериев 1990 года (тогда диагноз базировался на основе болезненности при пальпации 11 из 19 ТП) они акцентируют внимание на следующих признаках патологии: слабость, вялость, когнитивные и соматические симптомы в целом. Каждый из этих параметров оценивается по шкале тяжести симптомов от 0 до 3 баллов (максимально – 12 баллов). Диагноз ФМ устанавливается, если пациент набирает ≤5 баллов по данной шкале и имеет <7 из 19 болезненных ТП при пальпации. Но при этом должно отсутствовать иное заболевание, объясняющее природу боли.

Для обнаружения ТП при пальпации необходимо знание их топографии; затрудняют их выявление наличие маскирующей аллодинии, атипичная локализация и диагностика минимального количества ТП. Недавно в США было проведено интересное исследование относительно распространенности ФМ в клинической практике. При опросе 145 врачей общей практики было установлено, что 75% наблюдали таких пациентов, при этом 55% из них считают ФМ исключительно клиническим диагнозом. 62% врачей называют наиболее эффективными методами лечения психотерапию, аэробные упражнения и антиконвульсанты (прегабалин). Вместе с тем физиотерапия и медикаментозная терапия (аналгетики, миорелаксанты, анксиолитики) – наиболее часто применяемые методы (Acuna F.E. et al., 2016).

Согласно последним рекомендациям EULAR, ведение пациента с ФМ подразумевает 5 основных шагов:
• тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование;
• постановку диагноза ФМ в соответствии с диагностическими критериями;
• обучение и информирование пациента;
• физическую реабилитацию;
• повторную оценку индивидуального лечения.

При этом необходимо помнить, что такие больные требуют не только медикаментозной терапии, но и нуждаются в нефармакологическом лечении (когнитивно-поведенческой терапии, аэробике и других видах вмешательств, способных устранить стресс).

Старший научный сотрудник ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины», доктор медицинских наук Вера Анатольевна Васюта в выступлении «Дифференциальная диагностика боли лобно-орбитальной локализации. Взгляд нейроофтальмолога» напомнила, что глаз обладает высокой болевой чувствительностью, а чрезвычайная важность данного органа обусловливает необходимость его максимального сохранения.

Роговица – наиболее чувствительная ткань организма: плотность расположения нервных окончаний в ней в 500 раз выше, чем в коже. Чувствительные окончания глазного нерва обусловливают роговичный рефлекс. Офтальмалгии – серьезная междисциплинарная проблема. Среди них выделяют 2 основных вида: передняя (боль возникает в роговице, цилиарном теле) и задняя (локализация – зрительный нерв, ретробульбарное пространство).

Также профессор В.А. Васюта детально остановилась на нозологиях, ассоциированных с возникновением офтальмалгии (глаукома, склерит, иридоциклит, роговичный синдром, заболевания орбиты, в том числе инфекционного характера).

Доклад на тему «Предменструальные расстройства» **презентовала доцент кафедры акушерства и гинекологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук Ирина Юрьевна Романенко**.

– Синдром предменструального напряжения (предменструальный синдром, ПМС) сегодня определяется как циклическое изменение настроения и физического состояния женщины, наблюдающееся за 2-3 и более дней до менструации, нарушающее привычный образ жизни или работы, чередующееся с периодом ремиссии, связанной с наступлением менструации, и продолжающееся не менее 7-12 дней.

Предменструальное расстройство (ПМР) определяется как циклический нейроэндокринный синдром,

возникающий в результате нарушения компенсаторных реакций в ответ на циклические изменения вследствие врожденной или приобретенной лабильности гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы. Примечательно, что на последние дни менструального цикла приходится 29% госпитализаций женщин по неотложным состояниям, 31% обращений по поводу болевого синдрома различной локализации, 31% случаев острых респираторных вирусных инфекций, 26% дорожно-транспортных происшествий, произошедших по вине женщин.

ПМР – один из наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов, частота которого коррелирует с возрастом (в активном репродуктивном периоде 45%, а в позднем – 90%). Факторами риска его возникновения являются европеоидная раса, проживание в условиях мегаполиса, преимущественно интеллектуальный труд, поздний репродуктивный возраст, наличие стрессовых ситуаций, ожирение, гипокинезия, нейроинфекции, частые беременности или их отсутствие, воспалительные заболевания гениталий, несбалансированность питания (недостаточность микроэлементов и витаминов группы В и С) и др. При этом в основе патогенеза заболевания лежат нарушения центральных нейрорегуляторных механизмов в ответ на гормональные сдвиги в организме, которые усугубляются под влиянием неблагоприятных внешних воздействий.

В зависимости от преобладающего симптома выделяют несколько форм ПМР (например, отечную, цефалгическую, кризовую, гипертермическую и т. д.).

Основные диагностические критерии ПМС:
• симптомы зависят от стадии менструального цикла, возникают во время последней недели лютеиновой фазы и прекращаются или становятся менее выраженными после начала менструации (критерии Американской ассоциации психиатров);
• необходимо подтверждение ухудшения тяжести симптомов в течение 5 дней перед менструацией примерно на 30% по сравнению с 5 последующими днями (рекомендации Американского национального общества психического здоровья, 1983).

При этом важно понимать, что ПМС скорее является диагнозом исключения, т. е. в процессе диагностического поиска задачей врача является исключение соматических и психических заболеваний, которые могут обостряться перед менструацией.

Основной целью лечения ПМР является купирование либо смягчение и уменьшение длительности патологических проявлений. Немедикаментозные методы включают нормализацию режима труда и отдыха; оптимизацию питания; дозирование физических нагрузок, отдых; психотерапию (группы поддержки и когнитивно-поведенческая терапия); физиотерапию (электросон, гальванизация, эндоназальная гальванизация), массаж (общий, воротниковой зоны); бальнеотерапию (жемчужные, хвойные ванны); рефлексотерапию; санаторно-курортное лечение. Фармакотерапию при ПМР проводят только при неэффективности поведенческих мер, при этом используют патогенетическую (монофазные оральные контрацептивы, гестагены, антиэстрогены и др.) и симптоматическую (анксиолитики, НПВП, диуретики, фитопрепараты) терапию.

Таким образом, болевой синдром – это проблема, которая должна решаться с участием врачей различных специальностей. УАИБ и серия симпозиумов PainControl объединяют людей в борьбе с болью, создавая не только мощное информационное, но и важное образовательное поле. Рост распространенности разных видов алгии в популяции указывает на то, что в ближайшее время медицинской общественности придется приложить максимум усилий для поиска выхода из сложившейся ситуации, следовательно, междисциплинарные знания о механизмах развития, особенностях дифференциальной диагностики и адекватного лечения боли останутся актуальными на протяжении ближайших десятилетий.

Подготовила ***Елена Рыженко***

НОВИНИ МОЗ

В Одеській області відкрили відділення реперфузійного центру

На базі Балтської центральної районної лікарні відтепер функціонуватиме відділення Одеського обласного реперфузійного центру. Пацієнти з гострим інфарктом міокарда – мешканці північних районів регіону зможуть своєчасно та безоплатно отримати якісну допомогу.

Відділення працюватиме цілодобово 365 днів на рік. Тут прийматимуть пацієнтів із 7 районів області: Балтського, Кодимського, Любашівського, Окнянського, Подільського, Савранського та Ананьївського. Щодня у відділенні зможуть рятувати життя пацієнтів, які потребують невідкладного стентування. За кошти обласного бюджету закуплено ангіограф, ремонт та оснащення відділення медичною апаратурою проведено за кошти бюджетів усіх рівнів.

На Рівненщині з'явився перший в Україні Центр реабілітації наслідків нейротравм для учасників АТО

Учасникам АТО допомагатимуть боротися з наслідками важких черепно-мозкових і спинальних травм у Рівненському обласному госпіталі, розташованому в селищі Клевань. Це перше таке відділення в системі Міністерства охороно здоров'я України.

Центр, розрахований на 50 ліжок, має сучасне устаткування; курс лікування в середньому триватиме 180 днів. Пацієнти зможуть пройти реабілітацію й отримати терапевтичний супровід супутніх захворювань, скористатися повним спектром оздоровчих процедур госпіталю.

«Кілька місяців напруженої роботи МОЗ спільно з урядом та небайдужими людьми передували цьому результату. І нарешті центр реабілітації в Клевані надає якісні та безоплатні медичні послуги нашим громадянам. Якщо родина пацієнта віддає останнє, щоб поставити його на ноги, або ж хворий рік чекає на безоплатне лікування, то в країні щось не так. Тепер з'явилося місце, де чудові фахівці в прекрасних умовах забезпечать всебічну допомогу», – зазначила в. о. міністра охорони здоров'я Уляна Супрун.

Центр реабілітації – приклад плідної співпраці держави, області, працівників госпіталю, міжнародних експертів. Це саме той випадок, коли у фокусі уваги перебуває пацієнт.

За словами заступниці голови Рівненської облдержадміністрації Світлани Богатирчук-Кривко, на ремонт приміщення з обласного бюджету виділили 7 млн грн., ще 11 млн надійшло з Державного фонду регіонального розвитку. Окремо на придбання медичного обладнання з держбюджету виділили 28 млн грн.

Біобезпека: МОЗ об'єднує зусилля із структурами національної безпеки

МОЗ, Міноборони, МВС, СБУ, МЗС, Мінфін, Мінагрополітики, Мінекології та Міносвіти співпрацюватимуть в питаннях створення нової системи біологічної безпеки в державі.

В Україні відновила роботу Комісія з біобезпеки та біологічного захисту при Раді національної безпеки і оборони. 21 грудня відбулося перше засідання Комісії, яка надалі збиратиметься раз на квартал. На наступній зустрічі МОЗ представить Стратегію біологічної безпеки та біологічного захисту на період до 2020 року. Основні завдання, які опрацьовуватиме МОЗ, будуть зосереджені на протидії біотероризму; підтримці системи біологічної безпеки під час роботи з патогенними біологічними агентами; забезпеченні санітарної охорони території; міжвідомчій координації; науковому супроводі діяльності з питань біологічної безпеки.

Також Україна приєдналася до Глобального порядку денного з безпеки здоров'я – всесвітньої ініціативи Центрів контролю за захворюваннями (США), започаткованої у лютому 2014 р. з метою розбудови безпечного світу, захищеного від загроз інфекційних хвороб. Ініціатива просуває глобальну стратегію безпеки здоров'я як міжнародний пріоритет і стимулює прогрес для повної реалізації Міжнародних медико-санітарних правил (ММСП) Всесвітньої організації охорони здоров'я, проведення оцінки ветеринарної служби країни Міжнародним епізоотичним бюро та впровадження інших аналогічних глобальних рамок безпеки здоров'я. Наразі до ініціативи долучилися 55 країн.

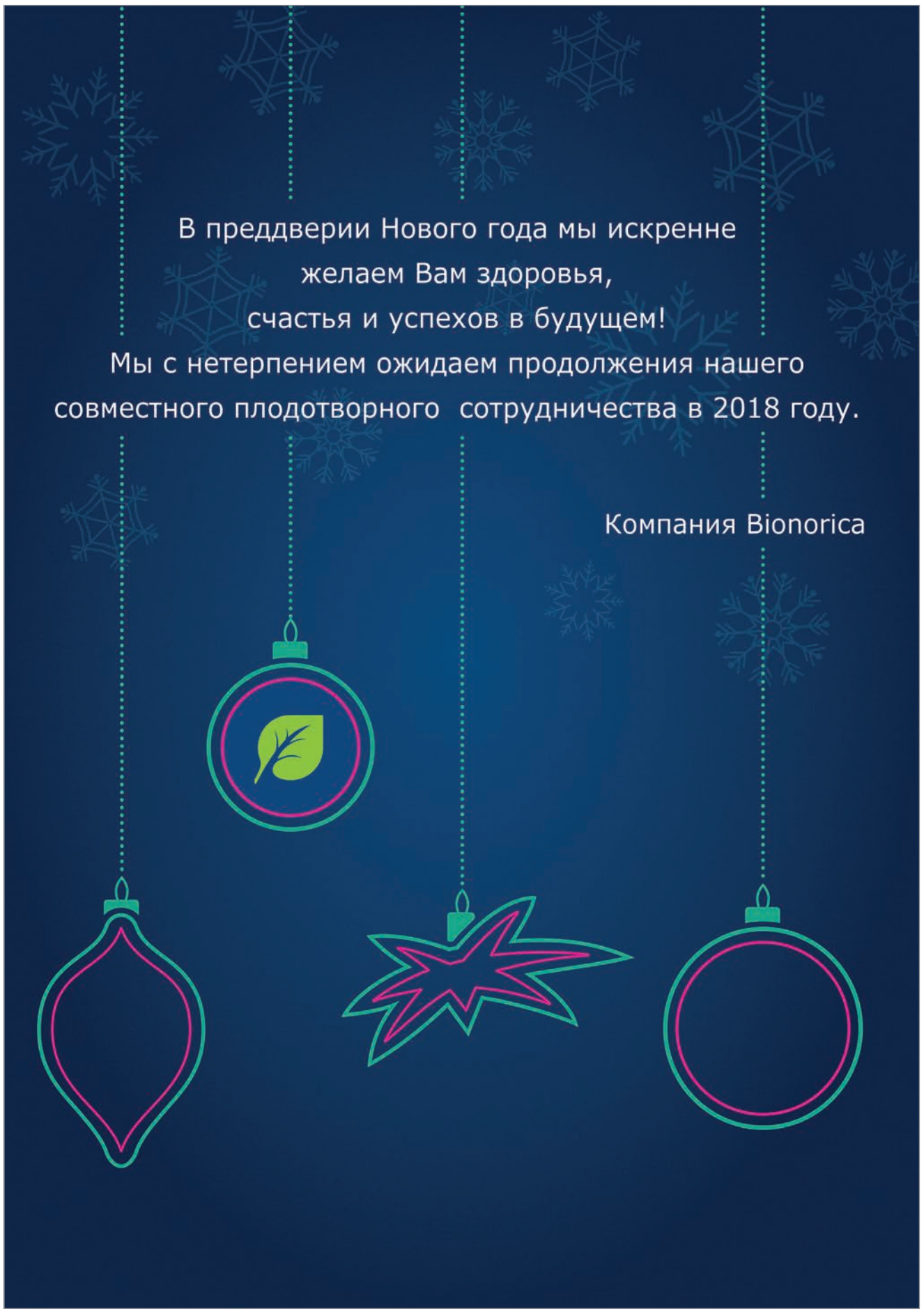
Частину Пакету дій Глобального порядку денного з безпеки здоров'я уже виконано. Зокрема, розроблено стратегію та дорожню карту на п'ятирічний термін за компонентами: резистентність до протимікробних препаратів; імунізація; епідеміологічний нагляд. Розроблено дорожню карту на п'ятирічний термін за компонентами: повідомлення про ризики; реагування; біобезпека та біозахист; координація ММСП; пункти в'їзду. Розроблено попередні дорожні карти за компонентами: зоонози; звітування; національні лабораторії; розвиток кадрового потенціалу.

МОЗ розпочало закупівельний процес на 2018 рік

Упродовж 5 робочих днів можна надсилати свої пропозиції до проекту Переліку (номенклатури) лікарських засобів, виробів медичного призначення, обладнання й інших товарів, робіт і послуг, які закуповуватимуться міжнародними спеціалізованими організаціями за кошти Державного бюджету на 2018 рік. Затвердження номенклатури – один з найперших кроків державних закупівель. Погоджений перелік є основою технічного завдання для спеціалізованих організацій, що здійснюватимуть закупівлі для українських пацієнтів.

Уперше з 2014 року МОЗ вдалося вирівняти графік закупівельного процесу і ще до початку нового року визначити й винести на обговорення номенклатури. Наразі на громадське обговорення винесено 26 номенклатур. До обговорення готується ще 16 номенклатур, які буде оприлюднено найближчим часом.

За інформацією прес-служби МОЗ України



С. Коацціолі, Італія

Фастум® Гель (кетопрофен 2,5% гель): клінічний огляд

У пацієнтів з гострими та хронічними м'язово-скелетними розладами для полегшення болю широко застосовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Топічні лікарські форми НПЗП забезпечують такий же знеболювальний ефект, як і пероральні, проте асоціюються з меншою системною експозицією і, відповідно, з нижчим ризиком розвитку тяжких побічних ефектів. Настанови Європейської антиревматичної ліги (EULAR) і Міжнародного товариства з дослідження остеоартриту (OARSI) рекомендують надавати перевагу топічним НПЗП у пацієнтів з легким або помірно тяжким остеоартритом (ОА) коліна або кисті з невеликою кількістю уражених суглобів і/або гіперчутливістю до пероральних НПЗП в анамнезі. Вигідне співвідношення користі та ризиків топічних НПЗП також було доведено в Кокранівському метааналізі 47 рандомізованих контрольованих досліджень. Кетопрофен – ефективний НПЗП з хорошою переносимістю, що використовується в лікуванні гострого та хронічного болю ревматичного і травматичного походження, а також післяопераційного болю. У цьому огляді проаналізовано переваги топічного кетопрофену у формі 2,5% гелю (Фастум® Гель, Berlin-Chemie AG, Німеччина) на підставі даних клінічних досліджень і застосування в умовах реальної клінічної практики.

Кетопрофен – НПЗП групи похідних пропіонової кислоти. Препарат уперше синтезований 1967 року у Франції, у 1973 р. він був схвалений у Великій Британії й інших країнах Західної Європи. На сьогодні клініцисти мають великий досвід застосування топічного кетопрофену; лише за період 1998-2008 рр. лікування кетопрофеном у формі гелю отримали понад 140 млн пацієнтів.

Основними показаннями для призначення кетопрофену 2,5% гелю є місцеве лікування м'язово-скелетного болю та запалення в м'язах і суглобах (забої, розтягнення, болюче напруження, біль у шиї та спині тощо). Топічна доставка активної молекули створює достатні знеболювальний і протизапальний ефекти та завдяки низькій системній біодоступності рідше викликає побічні ефекти порівняно з відповідним показником для системних лікарських форм (пероральних, ін'єкційних). Щоб запобігти виникненню подразнювальної дії, топічний кетопрофен слід застосовувати лише не неушкодженій шкірі.

Фармакокінетика та фармакодинаміка

Фармакокінетичний профіль топічного кетопрофену був досконало вивчений у дослідженнях in vitro та in vivo. В одному з перших досліджень препарат наносили на всю поверхню коліна тричі на день протягом 3 днів у пацієнтів, у яких планувалося хірургічне втручання. Концентрації кетопрофену в плазмі, синовіальній рідині та тканинах вимірювали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Кетопрофен визначався в плазмі через 2 год після застосування, і його концентрація залишалася стабільною протягом наступних 12 год. Локальні тканинні концентрації в місці нанесення приблизно в 100 разів перевищували концентрацію у плазмі (Ballerini R. et al., 1986).

У дослідженні за участю здорових добровольців загальна кількість кетопрофену в сечі після 10 днів щоденного застосування топічного кетопрофену становила 2,6% від нанесеної дози. Період напівжиття незміненого кетопрофену дорівнював 17,1±9,1 год, кумуляції не спостерігалося (Flouvat B. et al., 1989).

У дослідженні R. Parier (1994) було продемонстровано, що топічний кетопрофен створює в синовіальній рідині концентрації, зіставні з такими в разі внутрішньом'язового призначення.

У 2002 р. були проведені два дослідження (Marty J. P.; Pippi F.), у яких кетопрофен 2,5% гель був використаний як референтний стандарт для порівняння абсорбції через шкіру людини. Було встановлено, що системна абсорбція препарату є низькою: плазмові рівні були приблизно в 100 разів нижчими, а локальні тканинні рівні – у 100 разів вищими порівняно з такими після перорального призначення.

Фармакодинамічна активність кетопрофену, так само як і інших НПЗП, ґрунтується на пригніченні метаболізму арахідонової кислоти. Кетопрофен є одним з найпотужніших інгібіторів циклооксигенази та завдяки інгібуванню синтезу простагландинів забезпечує протизапальну, знеболювальну й антипіретичну дію. Поряд із цим кетопрофен демонструє інші фармакологічні ефекти, здатні сприяти його протизапальним і знеболювальним властивостям. Зокрема, кетопрофен зменшує надмірну активність брадикініну – важливого хімічного медіатора болю та запалення (Julou L. et al., 1976); захищає мембрани лізосом від осмотичного пошкодження (Migne J. et al., 1976); запобігає вивільненню лізосомальних ферментів, які беруть участь у деструкції тканин при запальних реакціях (Kantor T.G., 1986).

P. Preziosi у пацієнтів із синовітом вивчав вплив препарату Фастум® Гель (кетопрофен 2,5% гель) на концентрацію простагландинів у синовіальній рідині та рівні тромбоксану B2 тромбоцитів. Інгібування активності циклооксигенази тромбоцитів було зіставним з таким у разі перорального призначення кетопрофену, при цьому відбувалося значне зниження концентрацій PGE2 та 6-кето-PGF1α у синовіальній рідині.

Ефективність

Ефективність кетопрофену 2,5% гелю вивчалась у низці контрольованих досліджень порівняно з плацебо або іншим знеболювальним препаратом (диклофенаком, етофенаматом тощо) в широкій популяції пацієнтів із гострими і хронічними больовими станами (спортивними травмами, болем у спині, тендинітом, ОА, ревматичним болем у м'яких тканинах). У цих дослідженнях гель кетопрофену наносили двічі на день у дозах 40-600 мг (зазвичай 100-300 мг) упродовж 2-42 днів (здебільшого 7-20 днів). У групах топічного кетопрофену спостерігали значне зменшення спонтанного болю та болю під час пальпації, а також ознак запалення та болю в суглобах під час активних і пасивних рухів. Ці позитивні ефекти були виражені значно сильніше при застосуванні кетопрофену 2,5% та 5% гелю порівняно з 1% гелем, проте статистична різниця між двома вищими дозування була відсутньою. Подібні результати відзначалися в інших дослідженнях, у яких оцінювали ефективність топічного кетопрофену в поєднанні з фізіотерапією, зокрема з іонтофорезом і сонофорезом.

Ефективність топічного кетопрофену була підтверджена декількома метааналізами. Moore і співавт. (1998) виконали систематичний огляд 86 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 10 160 пацієнтів і встановили значні переваги топічного кетопрофену над плацебо в полегшенні болю при гострих і хронічних станах; при цьому показник NNT (number needed to treat – кількість пацієнтів, яким необхідно призначити препарат для значного полегшення болю) становив лише 2,6. Метааналіз L. Mason і співавт. (2004), який охопив 26 подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень за участю 2853 пацієнтів, показав, що кетопрофен 2,5% гель є значно ефективнішим у лікуванні гострого болю порівняно з усіма іншими топічними НПЗП. Ефективність топічного кетопрофену також була продемонстрована в Кокранівському метааналізі (Massey T. et al., 2010); автори дійшли висновку, що топічні НПЗП у разі призначення для лікування гострих м'язово-скелетних больових станів можуть забезпечувати високі рівні знеболення без системних побічних ефектів, властивих пероральним НПЗП.

З урахуванням наведених результатів, а також з огляду на оптимальне загальне співвідношення «ефективність/безпека» топічні НПЗП, зокрема кетопрофен 2,5% гель, слід вважати першою лінією лікування ОА коліна та кисті.

Безпека та переносимість

Кетопрофен 2,5% гель добре переноситься. Результати метааналізів, які охоплювали широку популяцію пацієнтів, показують, що локальні та системні побічні ефекти, пов'язані з призначенням топічного кетопрофену, є дуже рідкісними та в більшості випадків мають легкий характер. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні протягом 7 днів лікування препаратом Фастум® Гель не спостерігалося жодного побічного ефекту (Odaglia G., 1987). Подібні результати відзначались у багатьох інших дослідженнях, у яких топічний кетопрофен не асоціювався з жодними локальними або системними побічними ефектами. У деяких інших дослідженнях єдиними небажаними подіями були легке свербіння і почервоніння шкіри в місці нанесення, що не потребували відміни лікування. Важливо, що застосування кетопрофену у формі гелю не впливає на гематологічні показники (Spaggiari G., 1985).

Об'єднані дані, отримані в післямаркетинговому періоді від 273 млн пацієнтів, пролікованих кетопрофеном 2,5% гелем із січня 2001 по липень 2010 року, засвідчили дуже низьку частоту серйозних небажаних подій – 0,16 випадку на 100 тис. Більшість таких подій були з боку шкіри (реакції гіпер- або фоточутливості). Для зменшення імовірності реакцій фоточутливості рекомендується захищати від сонячного світла ділянки шкіри, на які наноситься препарат, протягом його застосування і ще 2 тижні по тому.

У разі топічного застосування кетопрофену лікарські взаємодії є малоймовірними, про випадки передозування не повідомлялося.

Висновки

Кетопрофен 2,5% гель широко використовується в лікуванні пацієнтів із ревматичним і м'язовим болем та запаленням. Топічне нанесення діючої речовини забезпечує локальний ефект при нижчому ризику системних побічних ефектів. Ефективність і безпека топічного кетопрофену були продемонстровані в контрольованих дослідженнях та в умовах реальної клінічної практики.

Фармакокінетичні дослідження свідчать, що сироваткові концентрації діючої речовини після нанесення кетопрофену 2,5% гелю становлять менш ніж 1% від таких у разі перорального прийому, що потенційно покращує безпеку лікування. У порівняльних дослідженнях нанесення кетопрофену 2,5% гелю 5-15 см (100-300 мг) двічі на добу забезпечувало бажаний знеболювальний ефект у більшості пацієнтів із широким спектром симптомів. Крім того, топічний кетопрофен може підвищувати ефективність фізіотерапевтичних методів і прискорювати реабілітацію. Кетопрофен 2,5% гель добре переноситься, потенційні системні побічні ефекти малоймовірні.

Порівняно з пероральними НПЗП топічний кетопрофен 2,5% гель (Фастум® Гель) має більш сприятливий терапевтичний профіль для полегшення болю внаслідок гострих і хронічних м'язово-склетних розладів. Препарат ефективно зменшує симптоми болю та запалення при низьких плазмових концентраціях, що забезпечує вигідне співвідношення «користь/ризик» і низьку частоту побічних ефектів.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Coaccioli S. Ketoprofen 2.5% gel: a clinical overview. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Aug; 15(8): 943-949.

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

Клинический случай: патологическая усталость, ночная потливость, генерализованная лимфоаденопатия – ваше мнение?

Представляем вниманию читателей клинический случай, опубликованный в авторитетном издании The New England Journal of Medicine.

K. Heaton (терапевт). 57-летняя женщина амбулаторно наблюдалась в ревматологическом отделении нашего госпиталя с жалобами на усталость, ночную потливость, снижение массы тела, головную и диффузную абдоминальную боль, поражение кожи.

Пациентка чувствовала себя относительно удовлетворительно примерно за 24 мес до данного обращения, когда появился сухой непродуктивный кашель. Результаты лабораторного обследования, выполненные в другой клинике, представлены в таблице.

Двадцать один месяц назад при осмотре терапевтом другого лечебного учреждения пациентка предъявляла жалобы на персистирующий кашель, снижение аппетита и умеренную абдоминальную боль, не имеющую четкой локализации. На момент осмотра ее вес составлял 108,9 кг (5 мес назад исходная масса тела была равна 122,5 кг). Пациентке был назначен ингибитор протонной помпы. В течение следующего месяца возникла усталость и миалгии, затем появились болезненные «красные точки» вокруг щиколоток. Результаты исследования биоптатов кожи соответствовали начальной стадии пурпурозного пигментного дерматита. В клиническом анализе крови зафиксирована периферическая эозинофилия.

За двадцать месяцев до настоящего обращения пациентка обследовалась в другой клинике в связи с персистирующим кашлем; результаты лабораторного обследования приведены в таблице. Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) без патологии. При компьютерной томографии (КТ) ОГК, органов брюшной полости (ОБП), малого таза, выполненной с контрастным усилением, зафиксировано легкое диффузное утолщение бронхиальной стенки (данные, указывающие на хроническое воспаление). Умеренно увеличенные лимфатические узлы обнаружены в паракардиальной области, воротах печени, брыжейке тонкой кишки и забрюшинном пространстве.

На протяжении следующего года пациентка неоднократно получала консультации аллерголога, ревматолога, онколога-гематолога, эндокринолога, гастроэнтеролога. Девятнадцать

Таблица. **Результаты лабораторного обследования**

Показатель	Референтные значения	Результаты обследования в другом госпитале до настоящей госпитализации					На момент данного обращения
		за 24 мес	за 19-20 мес	за 13 мес	за 7,5 мес	за 4 мес	
Гематокрит, %	36,0-46,0 (жен.)	41,7	32,7 (реф. 34,0-47,0)	31,0	34,2	34,1	33,6
Гемоглобин, г/дл	12,0-16,0 (жен.)	13,2	10,2	9,9	11,0	10,9	10,0
Лейкоциты, мм^3	4500-11 000	5300	7800	5800	5500	3800	4410
Эозинофилы, %	0-8	15,1 (реф. 1-3)	6,3	19,8		29,3	25,4
Абсолютное количество эозинофилов, мм^3	0-900	800 (реф. <600)	500	1130		1110	1120
Тромбоциты, мм^3	150 000-400 000	252 000	445 000	272 000	280 000	201 000	199 000
СОЭ, мм/ч	0-20	41	99	111	107		131
С-реактивный белок, мг/л	<8,0	1,4 (реф. <9,9)					7,9
Общий белок, г/дл	6,0-8,3				11,6		13,6
Альбумины, г/дл	3,3-5,0				2,1		2,5
Глобулины, г/дл	1,9-4,1						11,1
Общий билирубин, мг/дл	0-1,0				0,7		2,2
Щелочная фосфатаза, ед./л	30-100				110		100
АСТ, ед./л	9-32				114		37
АЛТ, ед./л	7-33				66		13
Ревматоидный фактор	Отр.	Отр.				Отр.	
Антинуклеарные антитела	Отр.	Титр <1:40 (реф. <1:40); повторный тест отр.	Отр.			Отр.	
Анти-Ro антитела	Отр.	Отр.				Отр.	Отр.
Анти-La антитела	Отр.	Отр.					Отр.
Антитела IgG к циклическому цитруллиновому пептиду	Отр.	Отр.				Отр.	
Антитела IgA к циклическому цитруллиновому пептиду	Отр.	Отр.					
Анти-Sm	Отр.	Отр.					
Анти-RNP	Отр.	Отр.					
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела	Отр.		Отр.			Отр.	
Иммуноглобулины, мг/дл							
IgA	69-309						84
IgM	53-334						33
IgG	614-1295						7961
IgG_1	382,4-928,6	2135 (реф. 382-929)					4560,4
IgG_2	241,8-700,3	1153 (реф. 242-700)					2053,6
IgG_3	21,8-176,1	110 (реф. 22-176)					185,8
IgG_4	3,9-86,4	320 (реф. 4-86)					32,9
IgE, МЕ/мл	0-100	420 (реф. <127)					301
С3, мг/дл	81-157					45 (реф. 79-152)	70
С4, мг/дл	12-39					<10 (реф. 16-38)	6
Тиротропин, МЕ/мл	0,40-5,00				2,50		
Мочевая кислота, мг/дл	2,3-6,6 (жен.)					9,1	
Ангиотензинпревращающий фермент, ед./л	8-53						58
HBs core антитела	Отр.						Отр.
HCV-антитела	Отр.						Отр.
Электрофорез сывороточных белков	Норма						Патологические изменения, исчерченность и диффузное увеличение γ-глобулинов
IgG κ М компонент в γ-регионе, г/дл							0,30
IgG λ М компонент в γ-регионе, г/дл							0,30
Свободная легкая κ-цепь, мг/л	3,3-19,4						675,4
Свободная легкая λ-цепь, мг/л	5,7-26,3						370,6
Соотношение свободных κ: λ цепей	0,30-1,70						1,82
Вязкость сыворотки, сП	1,4-1,8						3,6

Примечания: RNP – рибонуклеопротеин; анти-Ro антитела (анти-SSA антитела) – антитела, наиболее специфичные для синдрома Шегрена; анти-La антитела (анти-SSB) – антитела, наиболее специфичные для системной красной волчанки (СКВ); анти-Sm – антитела к Sm-антигену, высокоспецифичный маркер СКВ (прим. переводчика).

месяцев назад проведена эзофагогастродуоденоскопия и патогистологическое исследование биоптатов антрального отдела желудка; диагностирован легкий хронический и фокальный активный гастрит. Иммуногистохимическое окрашивание на *Helicobacter pylori* дало отрицательный результат, ворсинки тонкого кишечника без патологических изменений.

A. Sharma. При магнитно-резонансной томографии ОБП, выполненной в другом госпитале 18 мес назад, обнаружено увеличение перипортальных лимфоузлов. Не выявлены локальные изменения печени, поджелудочной железы, почек, селезенки, надпочечников. Отмечена незначительная спленомегалия. Поджелудочная железа не увеличена. Шестнадцать месяцев назад при КТ ОГК, ОБП, малого таза, выполненной с внутривенным введением контрастного вещества, зафиксированы незначительное утолщение бронхиальной стенки, лимфоаденопатия в подмышечных областях (наибольший узел – 2,3 х 1,3 см – локализовался в правой подмышечной области), увеличение правого эпикардиального лимфоузла (1,5 х 1,1 см), гиперплазия лимфоузлов в портокавальной, перипанкреатической, мезентериальной областях (наибольший узел находился в воротах печени – 4,2 х 2,9 см).

K. Heaton. Спустя месяц при патогистологическом исследовании правого подмышечного лимфоузла отмечена сохранность его архитектуры. Обнаружены фолликулярная и паракортикальная гиперплазия наряду с разнотипным плазмоцитозом. Иммуногистохимическое исследование на наличие ДНК вируса герпеса человека 8 типа дало отрицательный результат. Полученные данные характерны для реактивной лимфоаденопатии; доказательства гематологической онкопатологии не выявлены. Пробное лечение пероральным метоклопрамидом, цетиризином, омепразолом, будесонидом, назальным спреем флутиказона, ингаляционным флутиказоном/сальмотеролом не способствовало улучшению состояния. Пациентка продолжала терять вес.

A. Sharma. Тринадцать месяцев назад при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), выполненной в другой клинике, обнаружены лимфоузлы с повышенным накоплением ФДГ в подмышечной и паракардиальной областях, а также в области правой внутренней грудной артерии. Печень и селезенка были увеличены и диффузно накапливали ФДГ.

K. Heaton. При изучении биоптатов и аспиратов костного мозга обнаружен гиперклеточный костный мозг со зрелым трехростковым гематопоэзом, увеличенным количеством эозинофилов, мегакариоцитов, поликлональных плазматических клеток; полученные данные были характерны для реактивного процесса. Проведена биопсия печени для определения генеза гепатоспленомегалии и обнаружения причины накопления ФДГ в печени и селезенке. Патологистологическое исследование биоптата, полученного при толстоигольной биопсии печени, выявило признаки умеренно-выраженного / выраженного портального, перипортального и лобулярного воспаления, в котором доминировали плазматические клетки (с разнотипной экспрессией κ- и λ-легких цепей иммуноглобулинов при иммуногистохимическом окрашивании) и единичные эозинофилы. Также наблюдались пролиферация желчных протоков, локальное повреждение, интраэпителиальные лимфоциты, рассеянные апоптотические гепатоциты; трехцветное окрашивание выявило наличие синусоидального фиброза. Окрашивание на наличие железа дало отрицательный результат. Полученные данные расценены как соответствующие перекрестному синдрому аутоиммунного гепатита и фокального склерозирующего холангита. Начатое лечение преднизолоном было прервано пациенткой по непонятным причинам. В это же время была начата терапия азатиоприном. Зафиксировано снижение интенсивности абдоминальной боли и усталости.

A. Sharma. Семь месяцев назад в другом госпитале была выполнена ПЭТ с ФДГ и КТ для коррекции поглощения излучения (рис. 1).

Зафиксированы спленомегалия, стабильно увеличенные лимфоузлы с повышенным накоплением ФДГ

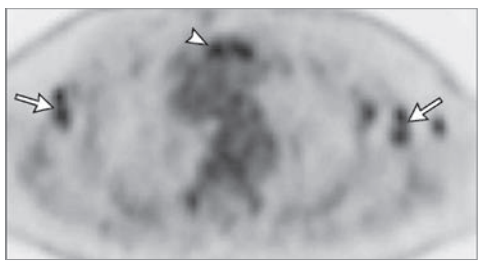


Рис. 1. ПЭТ с ^{18}F-ФДГ
На снимке, полученном на уровне дуги аорты, визуализируются лимфоузлы с повышенным накоплением ФДГ в области внутренней грудной артерии (острие стрелки) и в подмышечных областях (стрелки).

Рис. 2. Клинические фотографии
Верхнее веко приподнято, отек слезной железы (A). Височная артерия припухлая, узловатая, безболезненная (B). Области с пальпируемой и непальпируемой пурпурой на ногах (C).

в подмышечной области, около внутренней грудной артерии, ретроперитонеально, в подвздошной и паховой областях. Прикорневая лимфоаденопатия не обнаружена. Отмечено диффузное, умеренное утолщение бронхиальной стенки. Легочные лимфоузлы или затемнение воздушности легких не визуализировались.

K. Heaton. Месяц спустя был удален паховый лимфоузел. Патогистологическое исследование выявило фолликулярную гиперплазию и разнотипный мастоцитоз в мозговой и синусоидальной области. Выполнено иммуногистохимическое исследование для обнаружения IgG и IgG_4; небольшая фракция плазматических клеток была иммунореактивной по отношению к IgG_4. За 4 мес до настоящего обращения пациентка была повторно обследована по причине непродуктивного кашля, выраженной усталости, потери массы тела, анорексии, абдоминальной боли, тошноты, рвоты, артралгии, диффузного акне, отечности правого колена и ночной потливости. Зафиксирована дальнейшая потеря веса (до 88,5 кг при исходной массе 122,5 кг). Результаты дополнительных лабораторных исследований приведены в таблице. Два месяца назад появилась сильная, прогрессирующая битемпоральная головная боль. Пациентка была направлена в ревматологическое отделение нашей клиники.

При обследовании в нашей клинике пациентка предъявляла жалобы на ежедневную краниалгию и боль в челюстях при пережевывании пищи. Больную не беспокоили сухость глаз или языка. Пациентка страдала гипертонией, анемией, жаловалась на хроническую посттравматическую боль в левом колене (травма имела место 6 лет назад), перенесла гистерэктомию. Кожные туберкулиновые пробы, выполненные 2,5 года назад, дали отрицательный результат. Медикаментозная терапия включала будесонид, азатиоприн, омепразол, метоклопрамид, лозартан. Напроксен провоцировал появление сыпи; других аллергических реакций или проявлений атопии не было. Пациентка умеренно употребляла спиртные напитки, не курила, не принимала наркотики. Ее мать страдала сахарным диабетом и гипертонией, отец умер от рака толстого кишечника в возрасте 70 лет. Дочь пациентки страдает системной красной волчанкой, трое сыновей и пять родных братьев и сестер здоровы.

При объективном осмотре температура тела составляла 35,1 °С, артериальное давление – 178/96 мм рт. ст., пульс – 114 уд./мин, насыщение кислородом при вдыхании окружающего воздуха – 95%. Рост – 165 см, вес – 87,5 кг, индекс массы тела – 32,1 кг/м^2. Верхние веки были приподняты, слезные железы отечны с двух сторон (рис. 2A). Височные артерии набухшие, уплотненные, билатерально узловаты с сильным пульсом, безболезненны (рис. 2B). Обнаружены двухсторонняя гипертрофия слюнных желез и безболезненный лимфоузел по задней поверхности шеи диаметром до 1 см. При пальпации живота выявлена умеренная болезненность в левом нижнем квандранте, пальпаторно обнаружен нижний полюс селезенки. В правом колене и левой лодыжке отмечен теплый синовиальный выпот. Левая лодыжка болезненна, рядом локализовались области с пальпируемой и непальпируемой пурпурой (рис. 2C). Остальные объективные данные без особенностей. Содержание в крови электролитов, кальция, глюкозы, щелочной фосфатазы и результаты почечных функциональных тестов находились в рамках нормативных значений. Анализ на антитела к вирусам гипатита С и В был отрицательным. Результаты других тестов представлены в таблице.

Дифференциальный диагноз

P. Monach. При проведении дифференциального диагноза с целью объяснения синдромов, имеющихся у пациентки, было бы идеально определить одно заболевание, которое объясняло все проявления. Однако не существует типичного диагноза, полностью бы их пояснившего; все симптомы, наблюдаемые в этом случае, атипичны. Поэтому необходимо избежать исключения диагноза только на основании наличия одного или нескольких атипичных проявлений. Все это делает данный случай достаточно сложной задачей. Кроме того, некоторые представленные лабораторные данные могут быть неправильно интерпретированы. Наиболее важными клиническими особенностями при проведении дифференциального диагноза, по моему мнению, являются отечность слезных и слюнных желез, поликлональная гипергаммаглобулинемия, гипокомплементемия, плазмоцитоз в биоптатах различных органов. Эти четыре особенности позволят быстро исключить три наиболее вероятных заболевания: гигантоклеточный артериит (ГКА), саркоидоз, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГсП).

Гигантоклеточный артериит

Наличие головной боли, привычного вывиха нижней челюсти, конституциональных симптомов (симптомов, свидетельствующих о генерализации процесса), пальпаторных изменений височной артерии, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у пациентов >50 лет свидетельствует о ГКА даже при отрицательных результатах биопсии височной артерии. В то же время многие другие признаки исключают это заболевание, включая абдоминальную боль, сыпь, отечность слезных и слюнных желез, гипергаммаглобулинемию, гипокомплементемию, эозинофилию, плазмоцитоз в лимфоузлах и особенно в печени. Краниалгия – это неспецифический симптом, повышенная вязкость крови также может дать альтернативное объяснение этой жалобе. Пациентка может страдать височным артериитом, но он вряд ли будет гигантоклеточным.

Саркоидоз

Лимфоаденопатия и мультисистемное поражение, включая кожные покровы, печень, легкие, слезные и слюнные железы, характерны для саркоидоза. Также могут наблюдаться артрит, конституциональные симптомы, эозинофилия. Однако гипергаммаглобулинемия и гипокомплементемия не свойственны саркоидозу, а отсутствие гранулем во множественных биоптатах лимфоузлов исключает данный диагноз.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

Многие симптомы у данной пациентки характерны для ЭГсП, включая эозинофилию, кашель, абдоминальную

Продолжение на стр. 24.

Клинический случай: патологическая усталость, ночная потливость, генерализованная лимфоаденопатия – ваше мнение?

Продолжение. Начало на стр. 22.

боль, конституциональные симптомы, артралгию, миалгию. Типично повышение уровня IgE и IgG_4, но гипергаммаглобулинемия, включая другие изотипы IgG, гипокомплементемию и плазмоцитоз, не свойственны. У пациентки нет некоторых проявлений, наиболее характерных для ЭГсП, таких как астма, инфильтраты в паренхиме легких, воспаление придаточных пазух носа и периферическая нейропатия. Наличие плазматических клеток в биоптатах лимфоузлов, печени противоречит диагнозу ГКА, саркоидоза и ЭГсП.

Аутоиммунный гепатит и многоочаговая болезнь Кастлемана

Приблизительно за год до обследования в нашем госпитале была выполнена биопсия печени; полученные результаты позволяли предположить аутоиммунный гепатит. Однако результаты биопсии лимфоузлов напоминали плазматический вариант многоочаговой болезни Кастлемана (МБК). Поликлональная гипергаммаглобулинемия характерна для обоих заболеваний. Уровни С3 и С4 могут быть низкими при тяжелом поражении печени из-за низкой синтетической активности. Высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), свойственный МБК, может снижаться при аутоиммунном гепатите. Но другие клинические проявления не могут быть объяснены исключительно аутоиммунным гепатитом. В связи с мультисистемным поражением помимо лимфатических узлов необходимо рассмотреть другие заболевания, сопровождающие или мимикрирующие плазматическую МБК.

Клональные иммунопролиферативные заболевания

У пациентки имеется выраженная лимфоаденопатия и значительное снижение массы тела – два симптома, вызывающие беспокойство в отношении лимфомы. Лимфома и плазмоклеточные опухоли (миелома и плазмоцитома) могут быть ассоциированы с плазматической МБК. В таком случае результаты биопсии крупного лимфатического узла должны представить неопровержимые доказательства лимфомы. Однако некоторые типы лимфомы трудно диагностировать, поэтому необходимо помнить про вероятность этого заболевания при отсутствии альтернативных объяснений.

Синдром Шегрена

Патологические изменения лимфоузлов, наблюдаемые при синдроме Шегрена, могут напоминать картину плазматического варианта МБК. Увеличение слезных и слюнных желез предполагает диагноз синдрома Шегрена в качестве самостоятельного заболевания или в виде составной части перекрестного синдрома с ревматоидным артритом или СКВ. Аутоиммунная патология печени также может быть ассоциирована с синдромом Шегрена. Однако, как правило, основные проявления синдрома Шегрена заключаются в умеренной/выраженной ксерофтальмии или сухости рта и незначительном увеличении желез. У пациентки имеет место значительное увеличение желез при отсутствии ксерофтальмии и сухости полости рта.

IgG_4-ассоциированное заболевание

Я полагаю, что клинический синдром, имеющийся у данной пациентки, полностью соответствует IgG_4-ассоциированному заболеванию (IgG_4-АЗ), хотя некоторые симптомы не типичны для него. Гистологические проявления IgG_4-АЗ включают плазмоцитоз и фиброз (различной степени в разных органах); гистологические изменения в лимфоузлах, возникающие при IgG_4-АЗ, трудно отличить от таковых, наблюдаемых при плазматической МБК. Многие симптомы у пациентки, включая поликлональную гипергаммаглобулинемию, гипокомплементемию, выраженное увеличение слезных и слюнных желез, вовлечение желчных протоков, кожные проявления, могут быть объяснены IgG_4-АЗ. Склерозирующий холангит крупных желчных протоков является наиболее характерной манифестацией IgG_4-АЗ, но вовлечение микроскопических желчных протоков тоже может развиваться при этой патологии. Также описано вовлечение кожных покровов, артерий, периартериит крупных артерий. При биопсии кожи плазматические клетки не обнаружены, но анализируемый биоптат мог быть получен из участка поражения с неспецифическим лимфоплазматическим инфильтратом, что привело бы к неспецифическому описанию пурпурозного пигментного дерматита.

Проявлениями, не характерными для IgG_4-АЗ, являются ярко выраженные конституциональные симптомы и артрит. Еще одним признаком, противоречащим IgG_4-АЗ, может быть отсутствие преобладания IgG_4 в биоптатах и подклассах IgG в сыворотке крови. Однако есть вероятность, что зафиксированный уровень IgG_4 искусственно занижен, т. к. концентрации IgG_1 и IgG_2 значительно возросли с течением времени, а уровень IgG_4 упал. Известно, что ложно низкая концентрация IgG_4 отмечается в 20% случаев IgG_4-АЗ, если обследование проводится без адекватного разведения сыворотки. Еще один симптом, который, как полагают, имеет высокую специфичность для IgG_4-АЗ, – положительное окрашивание не менее 40% плазматических клеток на IgG_4. Но эти признаки могут маскироваться плазмоцитозом с вовлечением множественных изотипов.

Чтобы подтвердить диагноз IgG_4-АЗ в данном случае, я хотел бы определить уровень IgG_4 после разведения и выполнить биопсию височной артерии. Кроме того, я хотел бы тщательно изучить ранее полученные биоптаты для исключения IgG_4-АЗ. Если повторное обследование ранее полученных биоптатов не подтвердит IgG_4-АЗ, может потребоваться биопсия слезных, слюнных желез и, возможно, кожных изменений.

J. Stone. Мы рассматривали диагноз МБК, хотя известно, что это заболевание провоцируется интерлейкином-6 и ассоциировано с чрезвычайно высоким уровнем СРБ. У пациентки зафиксирован нормальный уровень СРБ и высокая СОЭ, которая, по нашему мнению, обусловлена высокой концентрацией иммуноглобулинов в крови.

Мы были обеспокоены вероятным ГКА из-за наличия височного артериита, но ГКА очень редко провоцирует появление пурпуры. Мы были поражены значительным увеличением слезных, слюнных желез и гипокомплементемией, эти проявления лишены смысла в контексте ГКА. Мы предполагаем, что IgG_4-АЗ является единственно возможным заболеванием, и полагаем, что нормальный уровень IgG_4 в сыворотке крови, вероятно, обусловлен эффектом прозоны, который проявляется получением ложно отрицательного результата исследования при избытке антигена. В данном случае избыточным антигеном является IgG_4. Для исключения вероятного эффекта прозоны мы попросили персонал лаборатории выполнить серию разведений оригинального образца. Также была проведена биопсия височной артерии.

Клинический диагноз: IgG_4-АЗ.

Диагноз P. Monach: IgG_4-АЗ.

Патогистологическое обсуждение

R. Nazarian: При изучении гистологических срезов, полученных из биоптата правой височной артерии, обнаружен интенсивный воспалительный инфильтрат с вовлечением адвентиции и комплекса интима-медиа, преимущественно состоявший из лимфоцитов, плазматических клеток и примеси эозинофилов. Окрашивание на CD68 не выявило гранулематозной инфильтрации и специфических макрофагов, локализованных во внутренней эластичной пластинке. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено, что большинство CD138+ плазматических клеток были IgG+; более 60% IgG+ плазматических клеток экспрессировали IgG_4, при этом 85% поля зрения под большим увеличением приходилось на IgG_4+ плазматические клетки (рис. 3). Полученные данные можно интерпретировать в пользу IgG_4-ассоциированного васкулита.

Обсуждение терапии

J. Stone. В данном случае лечение началось раньше, чем было получено подтверждение диагноза. В связи с тем, что 15-20% пациентов с ГКА теряют зрение до начала соответствующей терапии, мы немедленно начали лечение преднизолоном. Биопсия височной артерии, которая в конечном итоге подтвердила вероятный диагноз IgG_4-АЗ, была выполнена на следующий день.

Эффект прозоны оказался действительно ответственным за иллюзорно низкий уровень IgG_4. Когда мы попросили персонал лаборатории развести образец пациентки и повторить исследование, вторичное определение дало иной результат – 226 мг/дл. Мы предположили, что повторное измерение снова дало низкие результаты, и после разведения того же образца в соотношении 1:8000 сывороточный уровень IgG_4 оказался 2075 мг/дл.

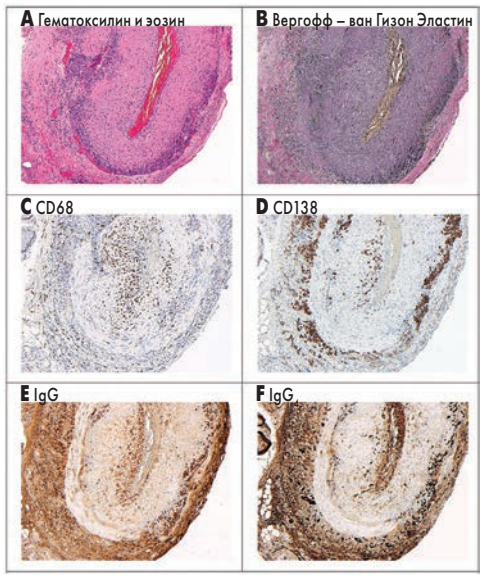


Рис. 3. Биоптат правой височной артерии
При окрашивании гематоксилин-эозином биоптата правой височной артерии визуализируется воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов, с вовлечением в патологический процесс адвентиции и комплекса интима-медиа височной артерии (A). При окрашивании по Вергоффу – ван Гизону на эластин отмечается истончение собственной пластики, данные соответствуют повреждению стенки сосуда (B). Иммуногистохимическое окрашивание на CD68 гранулематозного инфильтрата (C). Иммуногистохимическое окрашивание на CD138 (D) демонстрирует преобладание популяции плазматических клеток с иммунореактивностью в отношении IgG (E), соотношение IgG_4+ к IgG+ плазматических клеток составило приблизительно 0,60 (F). Полученные данные соответствуют IgG_4-ассоциированному васкулиту височной артерии.

Мы допускали, что пациентке с исходно высоким уровнем IgG_4 потребуется длительный курс лечения. Мы понимали, что длительная терапия преднизолоном может ассоциироваться с побочными эффектами, поэтому назначили пациентке две дозы ритуксимаба и курс преднизолона с постепенным снижением дозировки на протяжении 2 мес. После начала лечения конституциональные симптомы уменьшились, а вес стабилизировался. Проявления височного артериита были быстро купированы, результаты лабораторных исследований улучшились, размеры слезных и слюнных желез значительно уменьшились. Спустя 6 мес плотность сыворотки крови снизилась с 3,6 до 1,9 сантипуаз (нормативные значения 1,4-1,8 сантипуаз), уровень IgG_1 понизился с 4560 до 2027 мг/дл (382-929 мг/дл), IgG_4 уменьшился с 2075 до 636 мг/дл (4-86 мг/дл). Содержание комплемента в сыворотке крови также нормализовалось. На протяжении нескольких недель сохранялись проявления пурпуры, что послужило причиной для проведения биопсии кожи спустя 1 мес после начала приема глюкокортикоидов. В конечном итоге проявления пурпуры были купированы. Через год после подтверждения диагноза пурпура не беспокоила пациентку в течение 9 мес.

Анатомический диагноз: IgG_4-АЗ.

Статья печатается в сокращении.

Полный текст: N Engl J Med. 2017 Feb 23;376(8): 775-786. doi: 10.1056/NEJMcpc1613461

Перевела с англ. ***Татьяна Можина***

ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Катетерная абляция по поводу ЖТ на фоне отсутствия структурной патологии сердца: 10 составляющих

1. У пациентов без структурной патологии сердца редко встречается стойкая желудочковая тахикардия (ЖТ). Наиболее частыми видами аритмии в данном случае является желудочковая экстрасистолия (ЖЭ).

2. Наиболее частым источником желудочковых нарушений ритма у пациентов без структурной патологии сердца являются выносящие тракты правого и левого желудочка.

3. Оптимальный подход к ведению пациентов с желудочковыми аритмиями без структурной патологии сердца зависит от различных факторов: наличия связанных с аритмией симптомов, а также заболевания сердца и риска развития кардиомиопатии.

4. Медикаментозной терапией выбора у пациентов с симптомными ЖЭ является назначение бета-блокаторов. Альтернативой могут служить недигидропиридиновые антагонисты кальция.

5. Катетерную абляцию следует рассматривать у пациентов с резистентной аритмией либо у лиц с непереносимостью назначенной медикаментозной терапии. У всех пациентов с кардиомиопатией и частыми ЖЭ (>10%) следует рассматривать проведение катетерной абляции, так как после данной процедуры улучшается функция левого желудочка даже при наличии другой структурной патологии сердца.

6. Желудочковые нарушения ритма, источником которых являются папиллярные мышцы, составляют 5-12% всех идиопатических желудочковых нарушений у пациентов без структурной патологии сердца. Данный вид аритмии чаще представлен ЖЭ, однако может отмечаться и ЖТ, как нестойкая, так и стойкая.

7. Идиопатическая левожелудочковая тахикардия на фоне отсутствия структурной патологии сердца, также именуемая фасцикулярной ЖТ, составляет 10-20% всех идиопатических ЖТ.

8. В отсутствие структурной патологии сердца катетерная абляция может проводиться по поводу симптомных частых ЖЭ или идиопатической левожелудочковой тахикардии, а также как процедура выбора либо при рефрактерности к медикаментозной терапии.

9. Поскольку риск внезапной сердечной смерти у данной категории пациентов невысок, имплантация кардиовертера-дефибриллятора не показана, за исключением случаев, когда при проведении электрофизиологического исследования удается запустить полиморфную ЖТ или фибрилляцию желудочков, а также при отсутствии нормализации функции левого желудочка после проведения катетерной абляции.

10. В целом результаты катетерной абляции у пациентов без структурной патологии сердца отличные, следовательно, эту категорию лиц при наличии показаний следует как можно раньше направлять для проведения данной процедуры.

Ведение пациентов с кровотечениями на фоне приема антикоагулянтов

1. На сегодня широко применяется назначение прямых пероральных антикоагулянтов при таких патологиях, как фибрилляция предсердий и венозная тромбоэмболия. В будущем частота использования указанных препаратов будет возрастать.

2. Хорошо известно, что осложнением применения всех пероральных антикоагулянтов, включая прямые, являются кровотечения. Однако, ввиду того что специфические анализы крови не всегда можно выполнить, оценка риска кровотечения и ведение пациентов, у которых таковое возникло, могут быть сложной задачей, особенно у лиц, постоянно принимающих прямые пероральные антикоагулянты.

3. Первым ключевым моментом в оценке тяжести кровотечения является ответ на следующие вопросы: 1). Имеет ли место критически важная локализация? 2). Отмечается ли гемодинамическая нестабильность пациента? 3). Является ли кровотечение очевидным с падением уровня гемоглобина ≥ 20 г/л или необходимостью трансфузии >2 единиц эритроцитарной массы?

4. Прием прямых пероральных антикоагулянтов должен быть прекращен во всех случаях, кроме ситуации, когда кровотечение расценивается как немассивное (ответ «нет» на все вышеуказанные вопросы) и не требует госпитализации с целью проведения хирургического либо другого вмешательства.

5. С целью определения клинически значимого повышения уровня препарата пациентам, принимающим дабигатран, следует провести тест разбавленного тромбинового времени, тест экаринового времени или экариновый хромогенный анализ. При нормальном показателе активированного частичного тромбопластинового времени можно исключить наличие клинически значимого уровня дабигатрана.

6. С целью определения наличия клинически значимого уровня препарата у пациентов, принимающих ингибиторы Ха фактора (апиксабан, эдоксабан, ривароксабан), следует проводить хромогенный тест на анти-Ха активность. Нормальные показатели протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени не являются основанием для исключения наличия клинически значимого уровня ингибиторов Ха фактора.

7. Антидоты должны применяться лишь у пациентов с жизнеугрожающим кровотечением либо массивным кровотечением критически важной локализации.

8. С целью ослабления действия антагонистов витамина К (например, варфарина) при массивных кровотечениях показано внутривенное введение витамина К в дозе 5-10 мг; в случае немассивных кровотечений, которые, однако, требуют госпитализации пациента, возможно назначение 2-5 мг витамина К перорально или внутривенно.

9. У пациентов с массивным кровотечением, принимающих антагонисты витамина К или ингибиторы Ха фактора, рекомендовано применение 4-факторного концентрата протромбинового комплекса. В случае, если пациент принимает ингибиторы Ха фактора, рекомендована фиксированная доза – 50 ед/кг.

10. У пациентов с массивным кровотечением на фоне приема дабигатрана показано применение идаруцизумаба в дозе 5 г внутривенно или 4-факторного концентрата протромбинового комплекса в случае отсутствия идаруцизумаба.

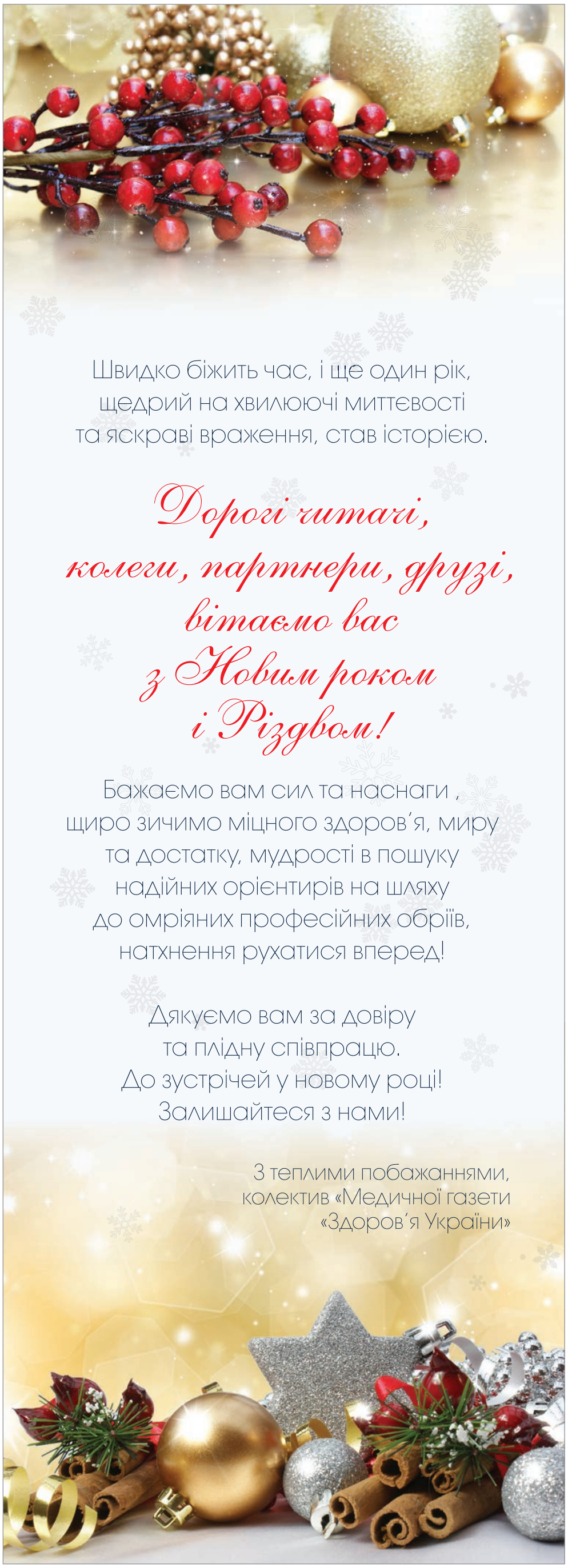
11. После купирования кровотечения рекомендовано рассмотреть вопрос о сроках и целесообразности возобновления антикоагулянтной терапии. Следует отложить назначение антикоагулянтов в случае возникновения кровотечения критически значимой локализации, если у пациента высок риск повторного кровотечения либо смерти вследствие кровотечения, а также при невозможности установить точную локализацию источника кровотечения и запланированных хирургических вмешательствах.

12. У пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями возобновление приема пероральных антикоагулянтов через ≥7 дней ассоциировалось с лучшими исходами, включая повышение выживаемости и снижение тромбоэмболического риска.

13. У пациентов с внутричерепными кровоизлияниями прием пероральных антитромботических препаратов обычно возобновляется примерно через 4 нед.

Список литературы находится в редакции сайта.

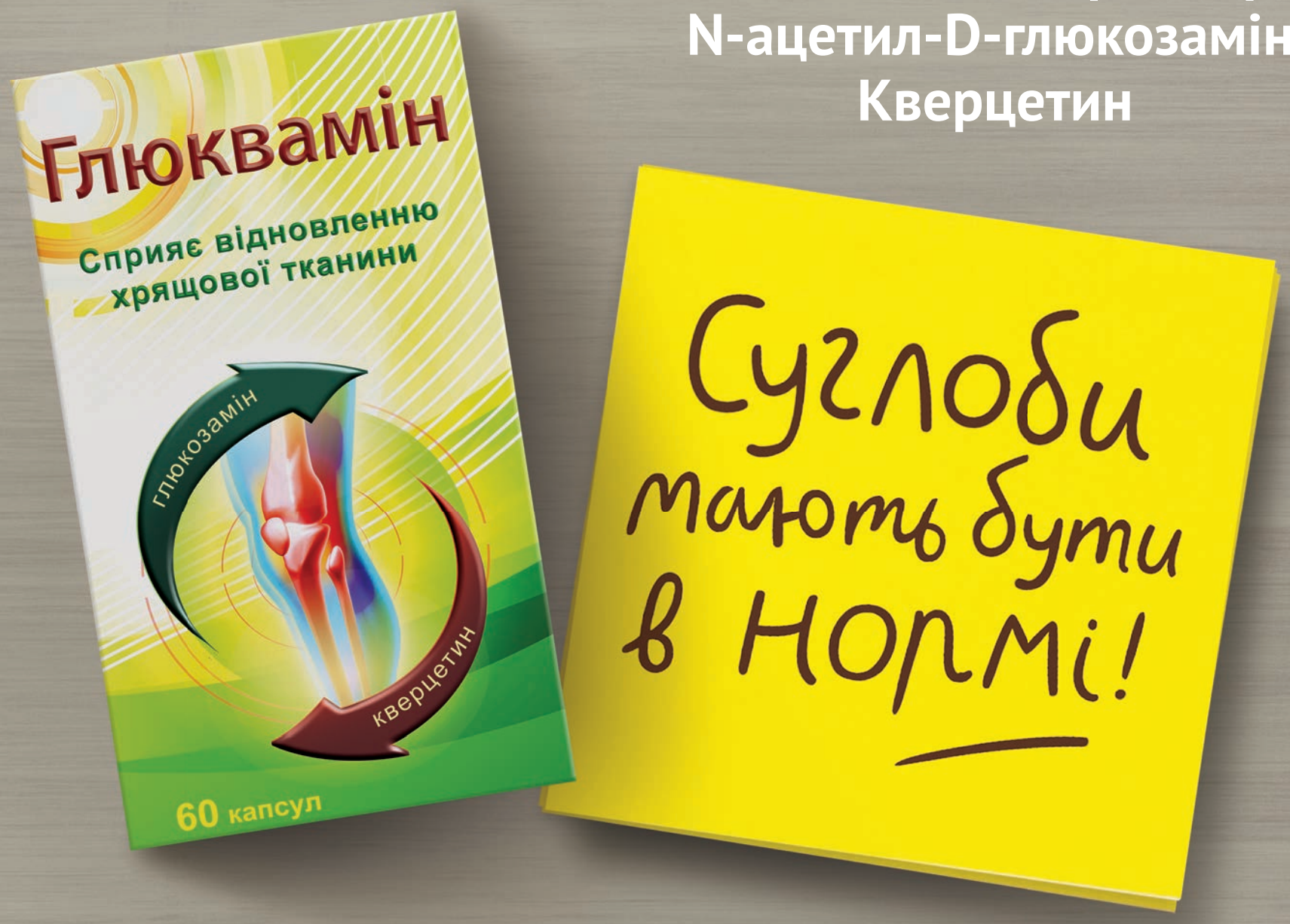
http://www.webcardio.org



БХФЗ bcpp

Глюквамін

D-глюкозамін гідрохлорид
N-ацетил-D-глюкозамін
Кверцетин



- СПРИЯЄ БІОСИНТЕЗУ КОМПОНЕНТІВ ХРЯЩОВОЇ ТКАНИНИ ТА СУГЛОБОВОЇ РІДИНИ (ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ, ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТУ)
- БЕРЕ УЧАСТЬ У ВІДНОВЛЕННІ ХРЯЩОВОЇ ТКАНИНИ
- ПОКРАЩУЄ РУХЛИВІСТЬ СУГЛОБІВ
- СТВОРЮЄ ОПТИМАЛЬНІ УМОВИ ДЛЯ НОРМАЛЬНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Глюквамін ТУ У 15.8-23518596-003:2011. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02 – 06/2091 від 29.01.2016. За рекомендацією лікаря може бути використана в раціоні дієтичного харчування. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Продукт необхідно зберігати в недоступному для дітей місці. Повна інформація про продукт міститься в листку-вкладці. Виробник, адреса виробництва: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», 03134, м. Київ, вул. Миру 17. Детальна інформація за телефоном: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40

Роль N-ацетил-D-глюкозаміну та кварцетину в профілактиці та лікуванні остеоартрозу

Остеоартроз (ОА) – найбільш поширений різновид артритів, що є однією з основних причин втрати працездатності у всьому світі (Gabriel S.E. et al., 1995; Peyron J.D., Altman R.D., 1992; Murray C.J. et al., 2012). Патофізіологія ОА полягає в розм'якшенні та дегенерації суглобового хряща, утворенні крайових кісткових виступів, фіброзі суглобової сумки (Singh J.A. et al., 2015). Клінічно ОА проявляється болем, скутістю, розвитком деформацій та втратою функцій ушкодженого суглоба. Крім того, ця хвороба асоціюється з втратою можливості виконувати професійні обов'язки, обмеженням щоденної активності та зниженням якості життя (Moskowitz R.W., 2009).

Рентгенологічні та клінічні дослідження виявили, що поширеність ОА зростає з віком: цей патологічний стан діагностується приблизно в 1% осіб віком <30 років, у кожної десятої людини віком <40 років і більше ніж у половини осіб старше 60 років. (Felson D.T., 1990; van Saase J.L. et al., 1989). Аналіз автопсій показує, що зміни хряща наявні практично у всіх людей старше 65 років (Felson D.T., 1988). ОА однаково часто спостерігається в чоловіків та жінок віком 45-55 років, однак після 55 років серед пацієнтів переважають жінки (Altman R. et al., 1990). Факторами ризику ОА є ожиріння, низький рівень фізичної активності, дисплазія (порушення анатомії) суглобів, травми, професійні особливості (надмірне навантаження), сімейний анамнез тощо. Залежно від наявності аномалії чи ушкодження суглоба ОА можна розподілити на первинні та вторинні (Woolf A., Plfuger B., 2003; Solomon L., 2001).

ОА є хронічним патологічним станом, що супроводжує «зношування» суглобів упродовж життя. Цей процес здатен уражати практично будь-який суглоб, але найчастіше розвивається в колінних, стегнових, міжхребцевих суглобах, а також суглобах рук (Vos T. et al., 2012). Оскільки ОА – це дегенеративне захворювання, його етіологічне лікування неможливе. Однак за допомогою сучасних засобів можливий контроль симптомів та сповільнення прогресування процесу, хоча на сьогодні не існує консенсусу стосовно оптимальної симптоматичної терапії ОА (Puljak L. et al., 2017).

Лікування ОА насамперед спрямовано на зменшення інтенсивності больового синдрому та покращення функціонального стану. Базовими заходами контролю будь-яких артритів є адекватні фізичні навантаження та контроль маси тіла. Крім того, для терапії ОА існує широкий спектр специфічних методів лікування: пероральні засоби (аналгетики, у т. ч. ацетамінофен, ацетилсаліцилова кислота, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), а також опіоїди); препарати для місцевого застосування (топічні НПЗП, креми та гелі, що містять капсаїцин); внутрішньосуглобові ін'єкції (кортикостероїди, гіалуронова кислота); нефармакологічні методи (фізіотерапія, спеціалізовані фізичні навантаження, черезшкірна електрична нейростимуляція, ортопедичні устілки); хірургічне втручання (протезування суглоба, артроскопічне лікування); нутрицевтичні засоби (глюкозамін, хондроїтин, діацереїн, неомилювані сполуки авокадо та сої) (Cepeda M.S. et al., 2006; Towheed T.E. et al., 2006; Bellamy N. et al., 2006; Fransen M. et al., 2008; Laupattarakasem W. et al., 2008; Deal C.L., Moskowitz R.W., 1999).

У світовій практиці нутрицевтичні засоби, або дієтичні добавки (ДД), використовуються в профілактиці та лікуванні ОА, і щодня їх популярність зростає (Ragle R.L., Sawitzke A.D., 2012). Однією з головних переваг ДД над класичними фармакопрепаратами є їх профіль безпеки, оскільки застосування НПЗП, зокрема селективних інгібіторів циклооксигенази-2, часто унеможливлене високим ризиком розвитку побічних реакцій (Rashad S. et al., 1989; Wieland H.A. et al., 2005). В Україні доступна ДД вітчизняного виробництва – Глюквамін (ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), що широко застосовується при ОА. Глюквамін має відмінний від інших засобів цієї групи склад: містить комбінацію N-ацетил-D-глюкозаміну та кверцетину.

Існує три загальних принципи застосування ДД: системності та функціональності, етапності, комбінування. Перший з них полягає в тому, що всі регулюючі та лікувальні впливи повинні мати комплексний характер, оскільки в організмі існує взаємозв'язок харчування з регулюванням метаболізму. Принцип етапності передбачає застосування ДД з різною метою на різних етапах розвитку хвороби: на початку патологічного процесу спеціалізоване харчування та ДД здатні стримати прогресування захворювання чи зменшити його прояви, а в розпалі хвороби ДД використовуються як засоби додаткового впливу з метою посилення ефективності основної терапії. При цьому суть принципу комбінування грунтується на безпечному поєднанні ДД з їжею чи специфічними засобами і методами лікування.

Нутрицевтичний засіб Глюквамін містить 0,125 г D-глюкозаміну гідрохлориду, 0,125 г N-ацетил-D-глюкозаміну та 0,08 г кверцетину в одній капсулі. Глюквамін є єдиним наявним на фармацевтичному ринку України засобом, що містить N-ацетил-D-глюкозамін та кверцетин. Глюкозамін та N-ацетил-D-глюкозамін – природні аміномоносахариди та основні компоненти глікозаміногліканів суглобового хряща, а саме хондроїтинсульфату та гіалуронану. У зв'язку з важливою роллю в хондроутворенні ці речовини широко застосовуються як ДД у лікуванні ОА (Longas M.O. et al., 1987; Igarashi M. et al., 2011).

Відповідно до рекомендацій Американського коледжу ревматології (ACR) та Європейської антиревматичної ліги (EULAR), усі засоби для лікування ОА можна розподілити на симптомомодифікуючі та структурномодифікуючі залежно від їх здатності запобігати прогресуванню хвороби (Altman R.D., 2000; Pendelton A. et al., 2000). До симптомомодифікуючих засобів сповільненої дії належать глюкозамін, хондроїтин, діацереїн, гіалуронова кислота, неомильні сполуки авокадо і сої. Ефект цих засобів проявляється більш повільно порівняно із симптоматичними засобами швидкої дії і продовжується після закінчення їх застосування. При цьому глюкозамін належить також до структурномодифікуючих препаратів, адже сповільнює прогресування артриту, що можна зафіксувати як сповільнення звуження суглобової щілини (Dougados M. et al., 2000; Richy F. et al., 2003).

Глюкозамін використовується синовіальними клітинами та хондроцитами для продукції гіалуронової кислоти – головного складника хрящової та сполучної тканини, а також синовіальної рідини (Igarashi M. et al., 2011; Nagaoka I., 2014; Uitterlinden E.J. et al., 2008; Henrotin Y. et al., 2012). Застосування глюкозаміну дозволяє підтримувати міцність, гнучкість та еластичність тканин суглоба (Katoh A. et al., 2017). Нещодавнє дослідження виявило, що застосування глюкозаміну асоціюється зі зниженою загальною смертністю, що можна пояснити протизапальною та антисклеротичною дією цієї речовини (Pocobelli G. et al., 2010).

Протизапальні ефекти глюкозаміну, підтверджені in vitro та in vivo, обумовлені гальмуванням продукції оксиду азоту та пригніченням експресії прозапальних цитокінів, у т. ч. простагландину E_2 та інтерлейкіну-8 (Chan P.S. et al., 2005; Nakamura H. et al., 2004; So J.S. et al., 2011; Kim J.A. et al., 2011; Salazar J. et al., 2014; Largo R. et al., 2003; Valvason C. et al., 2008; Kapoor M. et al., 2012). Глюкозамін здатний також індукувати диференціацію остеобластів та пригнічувати диференціацію остеокластів, що дозволяє регулювати метаболізм кісткової тканини, збільшуючи масу кісткового матриксу (Nagaoka I. et al., 2012). Клінічні дослідження та масштабні метааналізи показали, що застосування глюкозаміну у вигляді сульфату чи гідрохлориду знижує пов'язаний з ОА суглобовий біль (Reginster J.Y. et al., 2001; Herrero-Beaumont G. et al., 2007; Wandel S. et al., 2010). Загалом призначення глюкозаміну дозволяє відновити метаболізм хряща шляхом сповільнення його руйнування та стимуляції синтезу протеогліканів (Naito K. et al., 2010).

N-ацетил-D-глюкозамін є ацетильованим похідним глюкозаміну та проміжною ланкою в біосинтезі макромолекул позаклітинного матриксу – глюкозаміногліканів, гліколіпідів, глікопротеїнів (Dahmer S., Schiller R.M., 2008). Застосування цієї речовини характеризується деякими перевагами в порівнянні з власне глюкозаміном, а саме більш вираженою протизапальною дією та відсутністю гальмування продукції ендогенного глюкозаміну (Dalirfardouei R. et al., 2016). N-ацетил-D-глюкозамін також характеризується кращою біодоступністю та більшою потужністю хондропротекторної дії in vitro (Cao T. et al., 2016).

Сприятливі ефекти N-ацетил-D-глюкозаміну в лікуванні ОА були підтверджені в плацебо-контрольованих дослідженнях (Reginster J.Y. et al., 2001). Важливо, що навіть застосування високих доз N-ацетил-D-глюкозамін не супроводжується побічними явищами (Anderson J.W. et al., 2005). У кількох клінічних випробуваннях було показано, що пероральний прийом N-ацетил-D-глюкозаміну дозволяє пацієнтам з ОА зменшити інтенсивність симптомів хвороби, а також покращує синтез колагену типу II (Kajimoto O. et al., 2000; Hatano K. et al., 2006; Katsuno S. et al., 2010; Yokoi K., Fujimoto Y., 2012). Дослідження на тваринах продемонстрували, що N-ацетил-D-глюкозамін зменшує гістопатологічні прояви артрозу (ерозії та дегенерацію суглобового хряща), а також знижує рівень маркерів деградації колагену. Крім того, N-ацетил-D-глюкозамін впливає на експресію певних генів, відповідальних за метаболізм хряща, пригнічуючи запалення, сповільнюючи руйнування хрящової тканини та активуючи проліферацію і диференціацію хондроцитів, що різко сповільнюються в похилому віці (Kubomura D. et al., 2017; Yatabe T. et al., 2009).

Варто зауважити, що кверцетин (3,5,7,3′,4′-пентагідроксифлавон) – це антиоксидант природного походження. Кверцетин є одним з найбільш розповсюджених флавоноїдів – фітохімічних речовин фенольної структури, що є неенергетичними складниками харчових продуктів (фруктів, овочів тощо). Флавоноїди беруть участь у підтримці здоров'я організму шляхом захисту компонентів клітини від реактивних форм кисню (Pawlikowska-Pawlega B. et al., 2003; Hertog M.G., Hollman P.C., 1996).

На сьогодні відомо, що оксидативний стрес є однією з ланок патогенезу дегенеративних захворювань суглобів, у т. ч. ОА, що обгрунтовує роль кверцетину в лікуванні артрозів (Vo N. et al., 2013). В експериментальних дослідженнях комплексні засоби, що включали кверцетин, забезпечували мінімізацію гістологічних ознак запалення, зменшення набряку та гіпералгезії, а також зниження концентрації мієлопероксидази – маркера запальної інфільтрації клітин (Britti D. et al., 2017). Дієвість кверцетину була підтверджена також і в клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з ОА та іншими різновидами артритів (Kanzaki N. et al., 2012; Matsuno H. et al., 2009). Кверцетин знижує рівні більшості маркерів запалення та оксидативного стресу (інтерлейкіну-1β, С-реактивного білка, моноцитарного хемотаксичного протеїну-1), а також відновлює власні антиоксидантні властивості плазми крові. Крім того, кверцетин гальмує ферментативну активність прозапальної 12/15-ліпоксигенази та пригнічує активність транскрипційного фактора NF-κB – регулятора запалення та аутоімунних процесів (Gardi C. et al., 2015). Деякі автори повідомляють також про наявність у кверцетину власної знеболювальної дії (Ruiz-Miyazawa K.W. et al., 2017). В експериментальному дослідженні на моделі колагеніндукованого артриту у тварин було показано, що монотерапія кверцетином забезпечує гальмування запалення та контроль хвороби на рівні метотрексату, що супроводжувалося зниженням рівня фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну-17. Автори стверджують, що, враховуючи відсутність токсичності та вплив на головні патогенетичні шляхи ураження суглобів, кверцетин можна розглядати як засіб для альтернативного лікування артритів (Haleagrahara N. et al., 2017). У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю жінок з ревматоїдним артритом показано, що додавання кверцетину до стандартної терапії через 8 тижнів призводило до достовірного зниження ранкової скутості, ранкового болю та болю після рухової активності (Javadi F. et al., 2017). Важливо, що кверцетин не тільки не викликає ушкоджень слизової оболонки шлунка та інших частин травного тракту, а й забезпечує додаткову гастропротекцію, яка вкрай важлива для хворих на ОА, котрі змушені досить часто приймати НПЗП (Borghi S.M. et al., 2017). В епоху перевантаження синтетичними засобами включення природного поліфенолу кверцетину до ДД на основі більш традиційних хондропротекторів, у т. ч. глюкозаміну, стає все більш поширеним, про що свідчать відповідні закордонні публікації (Kanzaki N. et al., 2012).

Таким чином, ОА – надзвичайно розповсюджений патологічний стан, що уражає значну частину населення планети, насамперед осіб похилого віку. Оскільки головна причина ОА – фізіологічне «зношування» суглобів, етіотропне лікування цієї хвороби неможливе, однак симптоматичні засоби та ДД здатні зменшити виразність симптомів (зокрема, болю), полегшити рух у суглобі та покращити якість життя. Серед таких ДД – вітчизняний засіб Глюквамін (ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), який, крім базового хондропротектора глюкозаміну, містить також його похідну сполуку N-ацетил-D-глюкозамін та антиоксидант кверцетин. Синергічна дія компонентів Глюкваміну дозволяє зменшити частоту загострень артриту, знизити інтенсивність больового синдрому та запалення, мінімізувати кількість застосовуваних НПЗП, а також запобігти прогресуванню ОА.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Депо Медрол
метилпреднізолону ацетат, суспензія для ін'єкцій

Солу Медрол
метилпреднізолону натрію сукцинат 40/125/500/1000 мг

Медрол
метилпреднізолон таблетки 4/16/32 мг

- **60 років застосування** *[1]
- **Сильна протизапальна дія** [2]
- **Встановлений профіль безпеки** [2-5]

Контролюйте запалення там, де це необхідно

Література: 1. FDA Approved Drug products. Доступно: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails від 21.06.2017. **2.** Fiel S.B., Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006;43(5):321-331. **3.** Smith M.D., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjus tified therapy, or effective adjunctive treatment? Annals of the Rheumatic Diseases. 1990;49:265-267. **4.** Koyonos L., Adam B.Y., Allison G. M. et. al. A Randomized, Prospective, Double-Blind Study to Investigate the Effectiveness of Adding DepoMedrol to a Local Anesthetic Injection in Postmeniscectomy Patients With Osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2009; 37(6):1077-1082. **5.** Czock D., Frieder K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005;44(1): 61-98.

*Для Депо-Медрола, Солу-Медрола майже 60 років застосування.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолону ацетат)
Суспензія для ін'єкцій 40 мг/мл метилпреднізолону (МП) ацетату у флаконах по 1 мл.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Застосування глюкокортикоїдів(ГК) потрібно розглядати лише як симптоматичне лікування, окрім наявності певних ендокринних розладів, коли ГК застосовуються як замісна терапія. Для внутрішньом'язового(в/м) введення-Депо-Медрол не показаний для лікування гострих станів, що загрожують життю. Якщо потрібно отримати швидкий гормональний ефект максимальної інтенсивності, показане внутрішньовенне введення високорозчинного ГК, наприклад МП натрію сукцинату (Солу-Медрол). Якщо пероральна терапія неможлива і цей препарат показаний для лікування захворювання, препарат Депо-Медрол застосовують в/м, як зазначено нижче. Протизапальне лікування: Ревматичні захворювання:Як допоміжний засіб до підтримуючої терапії (аналгетики, кінезотерапія, фізіотерапія та ін.) і для короткочасного застосування (для виведення пацієнта із гострого стану або у разі загострення процесу) при псоріатичному артриті, анкілозуючому спондиліті. При зазначених нижче показаннях перевагу потрібно віддавати (якщо це можливо) введенню in situ: післятравматичний остеоартрит, синовіїт при остеоартриті, ревматоїдний артрит, зокрема ювенільний ревматоїдний артрит (в окремих випадках може бути потрібна підтримуюча терапія із застосуванням низьких доз), гострий і підгострий бурсит, епікондиліт, гострий неспецифічний тендосиновіт, гострий подагричний артрит. Колагенози:Під час загострення або як підтримуюча терапія в окремих випадках при системному червоному вовчаку, системному дерматоміозиті (поліміозит), гострому ревматичному кардиті. Дерматологічні захворювання: Пухирчатка, тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), ексфоліативний дерматит, грибоподібний мікоз, бульозний герпетиформний дерматит (сульфон – препарат першого вибору, а системне застосування ГК є допоміжним лікуванням). Алергічні стани:Для контролю тяжких або інвалідизуючих алергічних захворювань, що не піддаються лікуванню відповідними методами стандартної терапії: хронічні астматичні респіраторні захворювання, контактний дерматит, атопічний дерматит, сироваткова хвороба, сезонний або цілорічний алергічний риніт, медикаментозна алергія, трансфузійні реакції за типом кропив'янки, гострий неінфекційний набряк гортані (епінефрин – препарат першого вибору). Офтальмологічні захворювання. Тяжкі гострі та хронічні алергічні й запальні процеси, що вражають очі та прилеглі органи, такі як ураження очей, спричинене Herpes zoster, ірит, іридоцикліт, хоріоретиніт, дифузний задній увеїт, неврит зорового нерва. Шлунково-кишкові захворювання:Для виведення пацієнта із критичного стану у разі виразкового коліту, хвороби Крона (системна терапія). Набрякові стани:Для стимуляції діурезу або індукування ремісії у разі протеїнурії при нефротичному синдромі без уремії – ідіопатичного типу або зумовленого системним червоним вовчаком. Захворювання органів дихання: Симптоматичний саркоїдоз органів дихання, бериліоз, фульмінантний або дисемінований туберкульоз легень (при застосуванні одночасно з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією), синдром Лефлера, що не піддається лікуванню іншими методами, аспіраційний пневмоніт. Лікування гематологічних та онкологічних захворювань. Гематологічні захворювання. Набута (аутоімунна) гемолітична анемія, вторинна тромбоцитопенія у дорослих, еритробластопенія (еритроцитарна анемія), вроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія. Онкологічні захворювання: Для паліативного лікування лейкемії або лімфоми у дорослих, гострої лейкемії у дітей. Ендокринні захворювання:Первинна або вторинна недостатність кори надниркових залоз, гостра недостатність кори надниркових залоз (гідрокортизон або кортизон – препарати вибору; за необхідності їх синтетичні аналоги можна застосовувати у комбінації з мінералокортикоїдами; у ранньому дитячому віці отримання мінералокортикоїдів є особливо важливим), вроджена гіперплазія надниркових залоз, гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісною пухлиною, негнійний тиреоїдит. Захворювання інших органів і систем: Туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним або загрозливим блоком при застосуванні одночасно з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією, трихінельоз із залученням нервової системи або міокарда. З боку нервової системи: період загострення розсіяного склерозу. Для внутрішньосиновіального, періартикулярного введення, інтрабурсального введення або введення в м'які тканини: Депо-Медрол показаний як допоміжна терапія для короткочасного застосування (для виведення пацієнта із гострого стану або при загострені процесу) при таких захворюваннях: синовіїт при остеоартриті, ревматоїдний артрит, гострий і підгострий бурсит, гострий подагричний артрит, епікондиліт, гострий неспецифічний теносиновіїт, посттравматичний остеоартрит. Для введення в патологічний осередок: Депо-Медрол показаний для введення в патологічний осередок при таких захворюваннях: келоїди, локалізовані гіпертрофічні, інфільтровані осередки запалення (плескатий лишай, псоріатичні бляшки, кільцеподібна гранульома, простий хронічний лишай (обмеження нейродерматит), дискоїдний червоний вовчак, гніздова алопеція. Депо-Медрол може бути також ефективний при лікуванні кістозних утворень, апоневрозу або тендиніту (ганглії). Для інсталяції в пряму кишку.Виразковий коліт. **Спосіб застосування та дози.** Місцеве застосування - доза для внутрішньосуглобового введення залежить від розміру суглоба та тяжкості стану хворого. В/м доза залежатиме від тяжкості захворювання. Якщо потрібно досягти тривалого ефекту, тижнева доза розраховується шляхом множення добової пероральної дози на 7 та вводиться у вигляді одноразової в/м ін'єкції. Доза повинна бути індивідуальною та залежати від тяжкості захворювання і відповіді пацієнта на лікування. Для більш детальної інформації – див. інструкцію для застосування препарату. **Протипоказання.** Інтратекальне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтраназальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилоподібний вузол). Системні грибкові інфекції. Встановлена гіперчутливість до МП ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Застосування живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Порушення водно-електролітного балансу, скелетно – м'язові порушення, побічна дія з боку травного тракту, шкіри, неврологічні порушення, порушення з боку ендокринної системи, офтальмологічні, метаболічні, імунні порушення, анафілактичні реакції; побічні реакції, що спостерігаються при введенні не рекомендованими шляхами. Для більш детальної інформації – див. інструкцію для застосування препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Відмічалися випадки виникнення судом при одночасному застосуванні МП та циклоспорину. Одночасне застосування барбітуратів, фенілбутазону, фенітоїну, карбамазепіну, рифампіцину, рифабутину або примідону може індукувати метаболізм або послабити ефекти кортикоїдів. Введення вакцин на основі живих атенуйованих вірусів, протипоказано. Для більш детальної інформації – див. інструкцію для застосування препарату. **Фармакологічні властивості.** Депо-Медрол містить синтетичний ГК – МП ацетат. Він виявляє сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/10030/01/01 від 09.09.2014, Наказ МОЗ України від 03.11.2016

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
Ліофілізований порошок 40 мг, 125 мг у двоємніших флаконах;
500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ревматичні захворювання, колагенози, дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, органів дихання, гематологічні, онкологічні захворювання, набряки, захворювання нервової системи, ендокринні та ін. **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/в ін'єкцій, інфузій, або у вигляді в/м ін'єкцій. Як допоміжна терапія при станах, що загрожують життю, Солу-Медрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в протягом щонайменше 30 хвилин. Цю дозу можна вводити повторно в умовах стаціонару кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. Більш детально – див. інструкцію до застосування. **Протипоказання:** Системні грибкові інфекції, відома підвищена чутливість до метилпреднізолону чи інших компонентів препарату. Інтратекальний та епідуральний шляхи введення. Введення живих або живих атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Більш детально – див. інструкцію до застосування. **Побічні реакції.** Інфекції, опортуністичні інфекції. Порушення функції імунної, ендокринної систем, порушення метаболізму та обміну речовин, порушення психіки, функції нервової системи, функції органа зору, слуху та вестибулярного апарату, порушення функції серцево-судинної системи, органів дихання, грудної клітки та середостіння, порушення функції шлунково-кишкового тракту, з боку шкіри та підшкірної тканини, порушення функції опорно-рухового апарату та сполучної тканин, порушення функції репродуктивної системи і молочних залоз, загальні порушення в місці введення препарату, зміни в результатах лабораторних досліджень, ускладнення при проведенні процедур (компресійні переломи хребта, розрив сухожилля). Більш детально – див. інструкцію до застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон потенційно може підвищувати швидкість ацетилювання і кліренс ізоніазиду. При одночасному призначенні метилпреднізолону та циклоспорину відбувається взаємне пригнічення метаболізму. Препарати, що індукують печінкові ферменти можуть підвищувати кліренс метилпреднізолону. Інгібітори CYP3A4 можуть уповільнювати метаболізм метилпреднізолону і тим самим знижувати його кліренс. Кортикостероїди можуть послаблювати дію антихолінестеразних засобів при міастенії гравіс. Метилпреднізолон може підвищувати кліренс ацетилсаліцилової кислоти. Кортикостероїди можуть як підвищувати, так і знижувати ефективність пероральних антикоагулянтів. Більш детально – див. інструкцію до застосування. Особливості застосування. Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій, можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Введення живих або живих атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Можуть виникати алергічні, анафілактичні та анафілактоїдні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу стресу, показане підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Системні кортикостероїди слід з обережністю застосовувати у разі застійної серцевої недостатності і лише за умови нагальної потреби. Можливі порушення психіки. Можливе підвищення рівня глюкози крові. Більш детально – див. інструкцію до застосування. **Фармакологічні властивості.** Цей лікарський засіб є ін'єкційною формою метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить, зокрема, для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. Більш детально – див. інструкцію до застосування. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 20.03.2017.

МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
Таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковці; 16 мг по 50 таблеток в упаковці;
32 мг по 20 таблеток в упаковці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, колагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей, органів дихання, гематологічні, онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту, нервової системи, інших органів та систем, трансплантація органів. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Високі дози можуть бути застосовані при таких клінічних ситуаціях, як розсіяний склероз (200 мг/добу), набряк мозку (200–1000 мг/добу) і трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу). **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігали: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливість до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресією клінічних симптомів), кушингоїдний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, афективний розлад (у тому числі депресивний настрій, ейфоріїний настрій), субкапсулярну катаракту, артеріальну гіпертензію, пептичну виразку (з можливою перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загоєння ран, зниження рівня калію у крові. Більш детально-див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При супутньому застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх супутньому застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінестеразних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Пригнічення кори надниркових залоз, спричинене аміноглутетимідом, може погіршувати ендокринні зміни, спричинені тривалим лікуванням глюкокортикоїдом. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально-див. інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на фоні кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу стресу, показане підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (вторинна адренокортикальна недостатність). Негативний вплив глюкокортикоїдів на серцево-судинну систему, такий як розвиток дисліпідемії та артеріальної гіпертензії, може викликати схильність пацієнтів з уже існуючими факторами ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи до розвитку додаткових серцево-судинних ефектів, якщо застосовувати їх у високих дозах і тривалими курсами. Більш детально-див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди не тільки виявляють істотний вплив на запальний процес та імунну відповідь, а також впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін, серцево-судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему. Більшість показань для застосування глюкокортикоїдів обумовлені їх протизапальними, імуносупресивними і протиалергічними властивостями. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 від 26.07.2012 р., Наказ МОЗ України № 516 від 13.05.2017.

WUKMED0317057

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.
За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Більше інформації Ви знайдете на медичному порталі для професіоналів www.pfizermed.com.ua

Ефективність і безпека кортикостероїдів при позалікарняній пневмонії: систематичний огляд і метааналіз

Позалікарняна пневмонія (ПП) – розповсюджене та серйозне інфекційне захворювання, одна з провідних причин смерті населення в країнах з перехідною економікою. Попри значні успіхи в розвитку антибіотикотерапії, летальність пацієнтів з ПП залишається високою, досягаючи 40% у разі тяжкої ПП.

У клінічній практиці для лікування ПП широко застосовують кортикостероїди. Ці засоби інгібують експресію та дію різноманітних цитокінів, залучених у запальну відповідь при пневмонії. У багатоцентрових рандомізованих дослідженнях було встановлено, що кортикостероїди зменшують частоту невдачі лікування, прискорюють стабілізацію клінічного стану та скорочують час перебування в стаціонарі. Крім того, метааналіз Nie і співавт. (2012) продемонстрував, що в пацієнтів з тяжкою ПП терапія кортикостреоїдами асоціюється з кращою виживаністю.

Мета цієї роботи – за допомогою систематичного огляду та метааналізу оцінити вплив терапії кортикостероїдами на важливі результати лікування пацієнтів з ПП. В електронних базах даних PubMed, Cochrane та Embase виконали пошук інформації за період 1950-2015 рр. для ідентифікації всіх рандомізованих контрольованих (РКД) і когортних досліджень кортикостероїдної терапії в дорослих пацієнтів з ПП.

Результати

Після огляду 336 цитувань у заключний аналіз залучили 9 РКД (n=1667) та 6 когортних досліджень (n=4095). У 4 дослідженнях брали участь пацієнти з тяжкою ПП (середня оцінка за шкалою APACHE II – 15 балів, >50% пацієнтів з індексом PSI V-VI). У більшості досліджень пацієнтам призначали кортикостероїди коротким курсом (у середньому протягом 7 днів) у середній дозі 30 мг/добу за метилпреднізолоном.

На рисунку 1 представлені об'єднані результати 9 РКД, у яких оцінювали летальність. Кортикостероїдна терапія асоціювалася з тенденцію до зниження летальності на 28% (відносний ризик – ВР – 0,72; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,43-1,21). Абсолютний ефект становив 18 врятованих життів на 1 тис. пролікованих хворих.

У 5 дослідженнях окремо визначали летальність в пацієнтів з тяжкою ПП. У цій підгрупі кортикостероїдна терапія асоціювалася з подібною тенденцією до зниження летальності (ВР 0,72; 95% ДІ 0,43-1,21) з абсолютним ефектом 48 врятованих життів на 1 тис. пролікованих пацієнтів (рис. 2). Додатковий аналіз показав, що потенційні переваги від застосування кортикостероїду має більшість хворих на тяжку ПП.

Практично в усіх дослідженнях кортикостероїди зменшували тривалість перебування в стаціонарі та у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), скорочували терміни внутрішньовенної антибіотикотерапії та прискорювали стабілізацію клінічного стану (табл.).

Терапія кортикостероїдами значно знижувала ризик гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС; ВР 0,21; 95% ДІ 0,08-0,59).

Короткострокове призначення кортикостероїдів не спричиняло жодних побічних ефектів, зокрема гіперглікемії, суперінфекції, шлунково-кишкової кровотечі або емпієми.

Більшість підгруп пацієнтів суттєво не відрізнялися за летальністю. Проте аналіз даних 3 досліджень, у яких застосовували навантажувальну дозу кортикостероїдів, показав значне зниження летальності – на 77% (ВР 0,23; 95% ДІ 0,09-0,63). У 4 дослідженнях кумулятивна доза кортикостероїдів >300 мг за метилпреднізолоном теж асоціювалася зі значним (на 63%) зменшенням летальності (ВР 0,37; 95% 0,15-0,90).

Після виключення з метааналізу окремих досліджень його загальні результати не змінилися. Ризик помилки, пов'язаної з публікацією переважно позитивних результатів, був оцінений як дуже низький.

Обговорення

Результати проведеного систематичного огляду та метааналізу щодо впливу кортикостероїдів на летальність пацієнтів із ПП узгоджуються з раніше опублікованими даними. Nie і співавт. (2012) об'єднали матеріали 4 досліджень і встановили, що в пацієнтів з тяжкою ПП терапія кортикостероїдами асоціюється зі зниженням летальності. Схожі результати були отримані

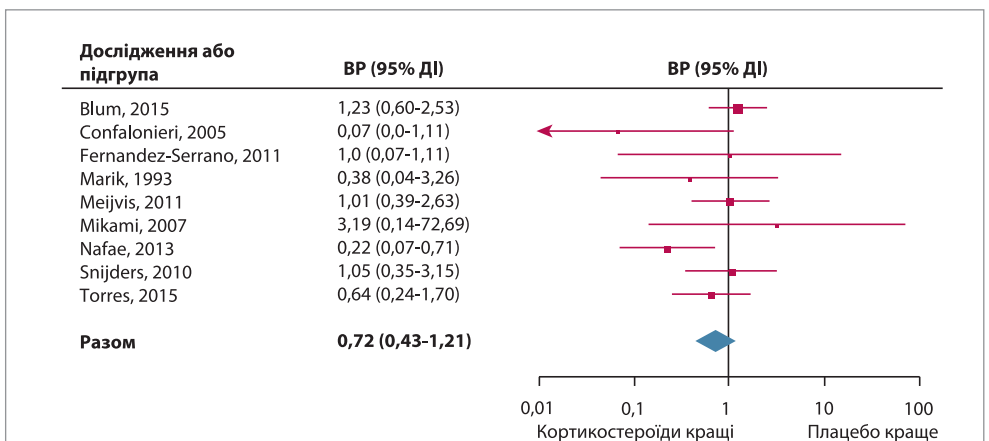


Рис. 1. Летальність пацієнтів з ПП

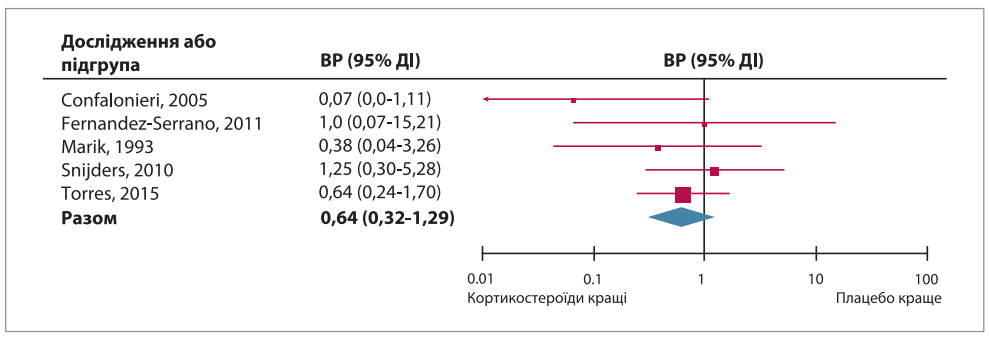


Рис. 2. Летальність пацієнтів з тяжкою ПП у рандомізованих контрольованих дослідженнях

в метааналізі Siemieniuk і співавт. (2015), що охопив 13 РКД (n=2005). Кортикостероїди зменшували ризик смерті на 33%, механічної вентиляції легень – на 55%, госпіталізації у ВІТ – на 31%, розвитку ГРДС – на 76%, а також скорочували тривалість госпіталізації та час досягнення клінічної стабілізації в середньому на 1,0 та 1,22 доби відповідно.

Позитивні ефекти кортикостероїдів у разі пневмонії можуть пояснюватися декількома механізмами. Так, кортикостероїди модулюють вивільнення цитокінів і таким чином можуть зменшувати надмірну запальну відповідь, особливо в пацієнтів з тяжкою ПП та септичним шоком. У дослідженні Torres і співавт. (2015) кортикостероїди зменшували частоту невдачі лікування на 18% у підгрупі пацієнтів з високою запальною відповіддю.

Наявні докази вказують на те, що користь від призначення кортикостероїдів при ПП можна отримати лише за умови створення достатніх сироваткових концентрацій упродовж 24 год (Meijvis et al., 2011). Наприклад, у дослідженні Snijders і співавт. (2010), у якому застосовували преднізолон 40 мг 1 р/добу протягом 7 днів, сироваткові концентрації та фармакологічні ефекти були визнані неадекватними, що зумовлено коротким періодом напівжиття преднізолону в плазмі. Тому в пацієнтів з ПП може бути доцільним використання кортикостероїдів із довшим періодом напівжиття (метилпреднізолон) і препаратів з пролонгованою дією (метилпреднізолон у формі депо).

У дослідженнях, включених у метааналіз, кортикостероїди застосовувались у середньому 7 днів і не викликали побічних ефектів. Хоча довша тривалість лікування здатна підвищувати ризик небажаних реакцій, такий підхід може бути доцільним у пацієнтів з тяжкою пневмонією. Зокрема, в дослідженнях Snijders (2010) і Meijvis (2011) було встановлено, що приблизно на 10-й день госпіталізації у хворих на ПП відбувається чітке «рикошетне» зростання рівнів С-реактивного протеїну. Утім, проведений метанааліз не показав статистично значимого взаємозв'язку між летальністю та тривалістю лікування (<7 vs ≥7 днів).

Таблиця. **Кінцеві точки, що характеризують ефективність (рандомізовані контрольовані дослідження)**

Дослідження	Летальність	Тривалість госпіталізації (КС/контроль)	Тривалість перебування у ВІТ (КС/контроль)	Тривалість в/в АБТ (КС/контроль)	Час до стабілізації (КС/контроль)	Повторна госпіталізація (КС/контроль)
Torres et al., 2015	КС (6/61) Контроль (9,59)	11 (7,5-14) / 10,5 (8-15)	5 (3-8) / 6 (4-8)	н/о	4 (3-6) / 5 (3-7)	н/о
Blum et al., 2015	КС (16/392) Контроль (13/393)	6 (6-7) / 7 (7-8)	3 (2-4) / 3 (1-12)	4 (3-6) / 5 (3-7)	3,0 (2,5-3,4) / 4,4 (4,0-5,0)	КС (32/392) Контроль (28/393)
Nafae et al., 2013	КС (4/60) Контроль (6/20)	9,27 ± 2,4 / 16,5 ± 2,24	3,1 ± 4,9 / 6,3 ± 8,2	7,45 ± 2,6 / 13,9 ± 2,98	н/о	н/о
Meijvis et al., 2011	КС (8/151) Контроль (8/153)	6,5 (5,0-9,0) / 7,5 (5,3-11,5)	21,5 (14,5-28,5) / 15,5 (10,1-28,5)	5 ± 4,2 / 5,1 ± 3,5	н/о	КС (7/151) Контроль (7/153)
Fernandez-Serrano et al., 2011	КС (1/28) Контроль (1/28)	10 (9-13) / 12 (9-18)	6,5 (5,5-9,0) / 10,5 (6,3-24,5)	н/о	н/о	н/о
Snijders et al., 2010	КС (6/104) Контроль (6/109)	10,0 ± 12,0 / 10,6 ± 12,8	н/о	н/о	4,9 ± 6,8 / 4,9 ± 5,2	н/о
Mikami et al., 2007	КС (1/15) Контроль (0/16)	11,3 ± 5,5 / 15,5 ± 10,7	н/о	8,5 ± 3,2 / 12,3 ± 5,5	н/о	н/о
Confalonieri et al., 2005	КС (0/24) Контроль (7/24)	13 (10-53) / 21 (3-72)	10 (4-33) / 18 (3-45)	н/о	н/о	н/о
Marik et al., 1993	КС (1/14) Контроль (3/16)	н/о	4,3 ± 3,8 / 4,6 ± 5,9	н/о	н/о	н/о

Примітки: КС – кортикостероїди; АБТ – антибактеріальна терапія; н/о – не оцінювали.

Висновки

Систематичний огляд та метааналіз засвідчили, що в дорослих пацієнтів із ПП кортикостероїдна терапія є безпечною, може зменшувати ризик розвитку ГРДС, тривалість госпіталізації, перебування у ВІТ та антибіотикотерапії, а також прискорювати клінічну стабілізацію. Питання зменшення летальності при лікуванні кортикостероїдами, особливо в пацієнтів з тяжкою пневмонією, потребує подальшого вивчення.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Wan Y.D. et al. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chest. 2016 Jan; 149 (1): 209-219.

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

Л.С. Бабінець, д.м.н, професор, **І.О. Боровик**, к.м.н., кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Роль лікаря загальної практики – сімейної медицини у веденні пацієнта з раком легені

Рак легені (РЛ) – пухлина, що розвивається з епітеліальної тканини бронхів або альвеол, невелика частина має мезенхімальну і нейрогенну природу (мезотеліоми плеври, саркоми, нейробластоми). На сьогодні ця патологія посідає перше місце в структурі онкологічних захворювань. Частота РЛ у чоловіків віком 48-77 років вища, ніж у жінок. Підступність захворювання полягає в тому, що пухлина на ранній стадії здебільшого не викликає жодних симптомів, що значно погіршує прогноз та є причиною високої смертності.

Діагноз РЛ встановлюють у спеціалізованому онкологічному, пульмонологічному або фтизіопульмонологічному закладі. Такі пацієнти перебувають під наглядом і отримують необхідне лікування в спеціалізованих онкологічних установах. Однак саме лікарі загальної практики – сімейної медицини забезпечують ведення пацієнта на усіх етапах захворювання (табл.). На них покладається важлива функція виявлення патології на ранніх стадіях шляхом постійного динамічного спостереження, організації заходів щодо здорового способу життя, мотивації до відмови від шкідливих звичок, виявлення факторів ризику, проведення профілактичних встручань. При підозрі на злоякісне новоутворення сімейний лікар спрямовує пацієнта до спеціалізованих закладів з метою організації необхідних дообстежень для верифікації діагнозу і призначення адекватної терапії. Не варто забувати також про подальший контроль за призначеною онкологом терапією, попередження та лікування побічних реакцій. Незамінною є роль лікаря загальної практики у випадках прогресування захворювання після спеціалізованого лікування, коли пацієнти потребують адекватного знеболення та інших заходів з паліативної допомоги і симптоматичного лікування. На сімейного лікаря покладаються обов'язки з надання рекомендацій та інструкцій родичам пацієнта щодо догляду за важкохворим, симптоматичної терапії та адекватного знеболення паліативного хворого згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги.

Отже, лікарі загальної практики – сімейної медицини відіграють основну роль в організації раннього (своєчасного) виявлення раку, заохоченні населення до участі в профілактичному обстеженні та в сприянні виконувати всі рекомендації фахівців онкологічного профілю під час протипухлинного лікування. Саме сімейний лікар має забезпечити належну паліативну допомогу на термінальних стадіях захворювання хворим, які знаходяться вдома.

Таблиця. **Надання медичної допомоги пацієнтам з РЛ на первинній ланці**

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Профілактика Первинна профілактика раку включає в себе попередження канцерогенної дії зовнішніх та внутрішніх факторів, нормалізацію харчування, здоровий спосіб життя, підвищення стійкості організму до шкідливих факторів	Існують докази щодо вирішального впливу на розвиток РЛ таких факторів ризику, як куріння, дія професійних канцерогенів (миш'як, хром, азбест, нікель, кадмій, берилій, кремній, дизельне паливо), наявність радону в помешканнях, сімейний онкологічний анамнез та обтяжений анамнез щодо хронічних порушень з боку легень (ХОЗЛ, фіброз легень)	**Обов'язкові** 1. Ведення лікарем загальної практики – сімейної медицини реєстру населення. 2. Надання інформації щодо необхідності уникнення впливу факторів ризику розвитку РЛ, що пов'язані зі способом життя, зокрема проведення профілактичних заходів згідно зі стандартами первинної медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів
2. Діагностика Діагноз РЛ встановлюється в спеціалізованому онкологічному, пульмонологічному або фтизіопульмонологічному закладі	Існують докази стосовно високої частоти наявності скарг при РЛ на кашель, кровохаркання, задишку, втрату ваги, біль у грудях і плечі, хрипоту, втому	**Обов'язкові** 1. Збір скарг та анамнестичних даних, спрямованих на виявлення тривожних симптомів. 2. Фізикальне обстеження. 3. Виключення інфекційних та вірусних захворювань. 4. Направлення на рентгенографію органів грудної клітки у 2 проекціях. Пацієнти з подібною симптоматикою та даними рентгенологічного дослідження, що дозволяють запідозрити РЛ, упродовж 3 днів повинні бути направлені до фахівця – пульмонолога, фтизіатра, онколога
3. Лікування Спеціалізована допомога онкологічним хворим надається в онкологічному закладі, який забезпечений відповідним матеріально-технічним оснащенням та підготовленими фахівцями	Доведено, що своєчасне спеціальне протипухлинне лікування сприяє підвищенню рівня загальної виживаності пацієнтів та покращенню якості життя	**Обов'язкові** Під час обстеження та спеціального лікування лікар загальної практики має контролювати виконання пацієнтом усіх рекомендацій онкологів та інших фахівців
4. Подальше спостереження, у тому числі диспансеризація Пацієнти після спеціального лікування перебувають на обліку в онколога, лікаря загальної практики – сімейної медицини, який сприяє виконанню хворим усіх рекомендацій онкологів та інших фахівців. Пацієнти з прогресуючим РЛ після спеціального лікування повинні отримувати адекватне знеболення та паліативну медичну допомогу, симптоматичну терапію	Існують докази щодо необхідності різних форм психологічної підтримки хворих, які перенесли РЛ. Існують докази, що проведення діагностичних обстежень не впливає на виживаність у безсимптомних пацієнтів; поява у хворого скарг потребує термінового обстеження для встановлення діагнозу	**Обов'язкові** 1. Наявність амбулаторної карти (форма № 025/о) та плану диспансерного нагляду. 2. Погодження Інформованої добровільної згоди пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о). 3. Ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма № 30-6/о). 4. Взаємодія з районним онкологом, щоквартальне уточнення списків пацієнтів, які перебувають на диспансерному обліку, обмін медичною інформацією про стан хворих. 5. Надання інформації пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, щодо можливих віддалених побічних ефектів, необхідності проведення обстеження при появі симптомів через високу небезпеку рецидиву або виникнення другої пухлини. 6. Надання рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень. 7. Динамічне спостереження за станом пацієнта на основі даних анамнезу та фізикального обстеження. **Бажані** Навчання щодо комунікації з онкологічними пацієнтами під час курсів підвищення кваліфікації на базі онкологічного диспансеру, розроблених на основі рекомендацій психологів

Загальний алгоритм діагностики

Первинна діагностика РЛ зі встановленням локалізації та клініко-анатомічної форми пухлини проводиться в закладах охорони здоров'я загальнолікарняної мережі протягом 3 днів.

Уточнююча діагностика, направлена на визначення поширеності пухлини, встановлення її операбельності виконується в консультативній поліклініці спеціалізованої установи упродовж 8 днів.

Наступною є морфологічна верифікація пухлини з уточненням її гістологічної структури і ступеня диференціювання.

Протягом часу, що виділяється на верифікацію діагнозу, у стаціонарі спеціалізованої установи паралельно визначають вихідний статус хворого, функціональні можливості життєво важливих органів і систем з метою планування тактики лікування.

Анамнез

В анамнезі звертають увагу на наявність факторів ризику, захворювання на злоякісні пухлини в кровних родичів. Причин виникнення РЛ багато (як екзогенного, так і ендогенного характеру). Проте вирішальне значення мають екзогенні чинники: куріння, забруднення навколишнього середовища канцерогенами і радіоактивними ізотопами.

Факторами ризику виникнення РЛ є:

- куріння (активне і пасивне);
- наявність радону в приміщеннях;
- вплив професійних канцерогенних факторів (миш'як, хром, азбест, нікель, кадмій, берилій, кремній, дизельне паливо);
- онкологічний сімейний анамнез;
- інші захворювання дихальної системи (ХОЗЛ або фіброз легень в анамнезі).

Для оцінки куріння як фактору ризику використовується індекс курця (ІК), який вимірюється в пачко-роках:

- ІК (пачко-роки) = (кількість цигарок на добу × стаж куріння (роки) / 20

Група високого ризику виникнення РЛ:

- вік 55-74 роки;
- історія куріння ≥30 пачко-років;
- відмова від куріння <15 років;

або

- вік ≥50 років;
- історія куріння ≥20 пачко-років;
- додатковий фактор ризику (інший, ніж пасивне куріння).

Група середнього ризику виникнення РЛ:

- вік ≥50 років;
- історія куріння ≥20 пачко-років та вплив пасивного куріння;
- відсутність додаткових факторів ризику.

Група низького ризику виникнення РЛ:

- вік <50 років;
- історія куріння <20 пачко-років.

Обов'язковим є проведення профілактичних і просвітницьких заходів згідно зі стандартами первинної медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів.

Симптоми, які дозволяють запідозрити РЛ:

- тривалий кашель;
- кровохаркання;
- задишка;
- біль у грудній клітці або плечі;
- безпідставна втрата ваги;
- осиплість голосу;
- слабкість;
- потовщення дистальних фаланг пальців рук;
- ознаки метастазів РЛ (головний мозок, кістки, печінка, шкіра);
- збільшення лімфатичних вузлів шиї і надключичної ділянки.

Фізикальне обстеження

Об'єктивне обстеження (зовнішній огляд, аускультація) має при РЛ другорядне значення, особливо при його розпізнаванні на ранніх етапах захворювання. На пізній стадії РЛ клінічна картина ускладнюється симптомами його поширення за межі ураженої легені із залученням до процесу лімфатичних вузлів середостіння і/або шиї, плеври, грудної стінки, поворотного і діафрагмального нервів, а також метастазами в інші органи. Діагностика РЛ при цьому нескладна, але лікування вже малоефективне.

Клінічне обстеження повинно бути спрямоване на пошук регіонарних та віддалених метастазів можливого раку.

Обов'язковим є обстеження грудних залоз, геніталій та передміхурової залози.

Додаткові методи дослідження

Проводяться дослідження для виключення запальних захворювань дихальних шляхів.

Лабораторне обстеження може включати:

• визначення швидкості осідання еритроцитів та С-реактивного білка для виявлення запального синдрому;

• внутрішньошкірну реакцію на туберкулін;

• цитобактеріологічне обстеження мокротиння.

При підозрі на РЛ обов'язковою є рентгенографія органів грудної клітки у 2 проекціях, якщо можливо – комп'ютерна томографія. Стандартне рентгенобстеження необхідно систематично доповнювати боковою проекцією для підтвердження внутрішньопаренхіматозного розміщення тіні та точніше її характеристики. При рентгенологічному дослідженні звертають увагу на величину, контури, вміст, локалізацію патологічного процесу в легені. Після розпитування пацієнта потрібно з'ясувати, чи є в нього попередні рентгенограми з негативним висновком (для порівняння виявленої аномалії в динаміці).

Наступний крок – комп'ютерна томографія з використанням контрасту, яка дає можливість краще оцінити рентгенологічні симптоми й іноді виявити невидимі при стандартному обстеженні аномалії.

У випадку наявності рентгенологічного синдрому круглої тіні черговим кроком в обстеженні пацієнта є бронхоскопія. Якщо ж і вона не змогла допомогти в підтвердженні діагнозу, то вдаються до трансторакальної пункції або діагностичної торакотомії. Ризик РЛ є настільки значним, що всі круглі тіні невідомої етіології підлягають видаленню.

Пацієнти з тривожними симптомами та даними рентгенологічного дослідження, на основі яких можна запідозрити РЛ, упродовж 3 днів мають бути направлені до фахівця – пульмонолога, фтизіатра, онколога.

Лікування РЛ

Вибір методу лікування РЛ визначається стадією захворювання, клінічною формою пухлини, віком та загальним станом хворого, а також додатковими даними, які характеризують окремі властивості пухлини і організму пацієнта. Планування лікування відбувається за участю хірургів-онкологів, радіологів, хіміотерапевтів, рентгенологів.

Перед призначенням терапії обов'язкові морфологічна верифікація діагнозу і максимально точне визначення стадії захворювання. Лікування пацієнтів із РЛ здійснюється в спеціалізованих онкологічних закладах. Тактика і стратегія визначаються після комісійного огляду мультидисциплінарної команди спеціалістів – хірурга-онколога (торакального), променевого терапевта, хіміотерапевта – в онкологічному закладі. У лікуванні РЛ залежно від стадії захворювання, наявності супутньої патології, віку і тяжкості стану пацієнта застосовують усі відомі в онкології методи: хірургічний, променевий, системну хіміотерапію та їх різні комбінації в поєднанні з іншими лікувальними засобами.

Диспансеризація

Після спеціального лікування пацієнти перебувають на обліку в районного онколога і лікаря загальної практики – сімейної медицини, який сприяє виконанню хворим усіх рекомендацій онкологів та інших фахівців.

Суть диспансеризації полягає у своєчасному ретельному обстеженні пацієнтів, що закінчили лікування з приводу РЛ, проведенні реабілітації (за потреби) та симптоматичної терапії, нагляді за хворими з інкурабельними пухлинами, коригуванні призначень лікарів загальної практики. Періодичність диспансерного нагляду варіює залежно від терміну з моменту закінчення спеціального лікування. Так, пацієнти, що завершили лікування, упродовж першого року потребують обстеження ≥1 разу на 3 місяці, протягом другого та третього років – повинні обстежуватися ≥1 разу на 6 місяців, надалі – ≥1 разу на рік.

Сімейний лікар дає рекомендації стосовно способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень хворого на РЛ. Необхідні також різні форми психологічної підтримки таких пацієнтів. Обов'язковим є надання інформації хворим, які перенесли спеціальне лікування, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення обстеження при появі симптомів через високу небезпеку виникнення рецидиву чи іншої пухлини.

Пацієнти з прогресуючим РЛ після спеціального лікування мають отримувати адекватне знеболення та паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування.

Алгоритм реабілітації

Реабілітація хворих, які перенесли лікування з приводу РЛ, направлена на усунення медичних, соціальних, професійних труднощів. Ускладнення або реакції після спеціального лікування (хірургічного, променевої терапії, хіміотерапії) найчастіше реалізуються у вигляді дихальної недостатності. Тому реабілітація після лікування РЛ включає медикаментозну, фізіо- та психофармакотерапію, ЛФК. При цьому важливою є не тільки психосоціальна, але й трудова реабілітація.

Профілактика РЛ

Первинна профілактика раку передбачає запобігання канцерогенній дії зовнішніх і внутрішніх факторів, нормалізацію харчування, здоровий спосіб життя, підвищення стійкості організму до шкідливих факторів.

Існують докази стосовно вирішального впливу на розвиток РЛ таких факторів ризику, як куріння, дія професійних канцерогенів (миш'як, хром, азбест, нікель, кадмій, берилій, кремній, дизельне пальне), наявність радону в приміщеннях, сімейний онкологічний анамнез та обтяжений анамнез щодо хронічних порушень з боку легень (ХОЗЛ, фіброз легень).

Список літератури знаходиться в редакції.

Громадська організація
"Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників"

Громадська організація «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників»

На запитання читачів відповідає юрист громадської організації «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників» (ГО «ВОЗМП»).

? Чи має право працювати статистиком медичним поліклініки особа без медичної освіти, яка за фахом є економістом. Якщо має, то на яких умовах?

Відповідно до статті 74 Основ законодавства України про охорону здоров'я (далі – Основи) медичною і фармацевтичною діяльністю можуть займатися особи, які мають відповідну спеціальну освіту і відповідають єдиним кваліфікаційним вимогам. Єдині кваліфікаційні вимоги до осіб, які займаються певними видами медичної і фармацевтичної діяльності, встановлюються Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України.

Наказом МОЗ України від 29 березня 2002 р. № 117 за погодженням з Міністерством праці та соціальної політики України затверджено «Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 «Охорона здоров'я» (далі – Довідник).

Цей Довідник призначається для вирішення питань раціонального розподілу праці та правильного використання персоналу відповідно до фаху і кваліфікації; визначення завдань, обов'язків і відповідальності працівників галузі. До нього увійшли кваліфікаційні характеристики керівників, професіоналів, фахівців, технічних службовців і робітників, які є специфічними для галузі охорони здоров'я.

До розділу «Фахівці» належать професії, які потребують від працівника кваліфікації за дипломом про вищу освіту, що відповідає рівню молодшого спеціаліста, бакалавра або спеціаліста, який проходить післядипломну підготовку (стажування або інтернатуру). До них, зокрема, належать посади акушерки, інструктора-дезінфектора, лаборанта, рентгенлаборанта, сестри медичної, техніка зубного, фармацевта, фельдшера, а також статистика медичного.

Пунктом 40 «Статистик медичний» кваліфікаційних характеристик Довідника визначені кваліфікаційні вимоги для статистика медичного вищої кваліфікаційної категорії, статистика медичного I кваліфікаційної категорії, статистика медичного II кваліфікаційної категорії та статистика медичного (тобто без категорії). Зокрема, статистик медичний без категорії має відповідати таким кваліфікаційним вимогам: неповна вища освіта (молодший спеціаліст) або базова вища освіта (бакалавр) за напрямом підготовки «Медицина», спеціальністю «Сестринська справа», «Лікувальна справа» або «Акушерська справа»; спеціалізація за фахом «Медична статистика». Вимог до стажу роботи немає.

Статистик медичний повинен знати: чинне законодавство про охорону здоров'я та нормативні документи, що регламентують діяльність закладів охорони здоров'я, організацію статистичного обліку; права, обов'язки та відповідальність статистика медичного; основи статистики, демографії; показники здоров'я та непрацездатності населення; методику розрахунку й аналізу статистичних показників діяльності установ охорони здоров'я; міжнародну класифікацію хвороб; основи інформатики, використання електронно-обчислювальних машин для обробки статистичної інформації; правила оформлення медичної документації; сучасну літературу за фахом.

Враховуючи вищевикладене, особа без медичної освіти, яка має диплом про економічну освіту, не може працювати на посаді статистика медичного.

? Чи повинні платити медичному персоналу бактеріологічної лабораторії доплату в розмірі 30% до посадового окладу, а саме: 15% за роботу з живим збудником інфекційних захворювань та з вірусами, які зумовлюють такі захворювання (п. 2.19 наказу МОЗ України від 05.10.2005 № 308/519), і 15% за роботу з хімічними речовинами, віднесеними до алергенів (п. 2.19 додатку 7)?

Перелік закладів (підрозділів) і посад, робота в (на) яких дає право на підвищення посадових окладів (ставок) у зв'язку зі шкідливими та важкими умовами праці (далі – Перелік) визначений додатком 3 до Умов оплати праці працівників закладів охорони здоров'я та установ соціального захисту населення, затверджених спільним наказом Міністерства праці та соціальної політики України та МОЗ України від 05.10.2005 № 308/519 «Про впорядкування Умов оплати праці працівників закладів охорони здоров'я та установ соціального захисту населення» (далі – наказ № 308/519).

Підпунктом 2.19 пункту 2 Переліку визначено, що лабораторії (у тому числі їхні підрозділи – відділи, відділення), алергологічні кабінети належать до закладів, підрозділів і посад, робота в (на) яких дає право на підвищення посадових окладів (ставок) на 15% у зв'язку зі шкідливими і важкими умовами праці.

У лабораторіях до посад, робота на яких дає право на підвищення посадових окладів (ставок) на 15% у зв'язку зі шкідливими і важкими умовами праці, належать:

• посади лікарів незалежно від їх найменування при роботі: з живим збудником інфекційних захворювань або хворими тваринами, з вірусами, які викликають захворювання; з хімічними речовинами, які належать до алергенів, наведених у додатку 7; посади лікарів-бактеріологів, лікарів-паразитологів і лікарів-лаборантів, передбачені для постійної роботи з постановки реакції іммобілізації блідих трепонем; посади провізорів-аналітиків контрольно-аналітичних лабораторій госпрозрахункових аптек при роботі з хімічними речовинами, які належать до алергенів, наведених у додатку 7;

• посади фахівців з базовою та неповною вищою медичною освітою незалежно від їх найменування при роботі: з живим збудником інфекційних захворювань або хворими тваринами; з вірусами, які викликають захворювання; з хімічними речовинами, які належать до алергенів, наведених у додатку 7; посади лаборантів з бактеріології, паразитології та спеціально виділені посади для постійної роботи з постановки реакції іммобілізації блідих трепонем; посади лаборантів контрольно-аналітичних лабораторій госпрозрахункових аптек при роботі з хімічними речовинами, які належить до алергенів, наведених у додатку 7;

• посади молодших медичних сестер усіх найменувань, сестри-господині, реєстратора медичного при роботі: з живим збудником інфекційних захворювань або хворими тваринами; посади, які забезпечують роботу лаборантів з бактеріології, паразитології, та посади, які передбачені для постійної роботи з постановки реакції іммобілізації блідих трепонем.

Додатком 7 до Умов оплати праці працівників закладів охорони здоров'я та установ соціального захисту населення визначено Перелік хімічних речовин, що належать до алергенів, робота з якими дає право на підвищення посадових окладів лікарів і фахівців з базовою та неповною вищою медичною освітою на 15%.

Згідно з пунктом 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.

Конкретний перелік посад працівників, яким посадові оклади підвищуються у зв'язку зі шкідливими умовами праці, пов'язаними з роботою із живим збудником інфекційних захворювань або хворими тваринами; з вірусами, які викликають захворювання; з хімічними речовинами, які належать до алергенів, наведених у додатку 7, затверджується в колективному договорі між власником або уповноваженим ним органом з однієї сторони і профспілковим комітетом з іншої.

Атестація робочих місць для встановлення цього підвищення не проводиться.

Отже, зазначене підвищення посадових окладів здійснюється працівникам за роботу в шкідливих умовах праці за переліком посад, затверджених колективним договором закладу, у межах коштів, передбачених на оплату праці в кошторисі доходів і видатків закладу, за умови включення цих робіт до посадових інструкцій працівників.

Підготувала ***Олександра Мєркулова***

Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

В поиске идеального антифибротического препарата: как сказать «нет» фиброзу печени?

Н.В. Харченко

Проблема хронических поражений печени считается одной из основных и самых сложных в гастроэнтерологии. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), хронические вирусные гепатиты (ХВГ), алкогольная болезнь печени (АБП) являются наиболее распространенными заболеваниями, провоцирующими развитие фиброза, цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Согласно последним статистическим данным, около 0,1% жителей Европейского региона страдают ЦП, т. е. ежегодно диагностируется 14-26 новых случаев ЦП на 100 тыс. населения, а в течение года от этой патологии погибает 170 тыс. человек (Altamirano-Barrera A. et al., 2017). Ранее считалось, что фиброз печени сопровождается необратимым изменением структуры органа, но на протяжении последних нескольких лет накоплены убедительные данные доказательной медицины, подтверждающие обратимость процесса. К сожалению, в настоящее время речь не идет об обратном развитии прогрессирующего фиброза, а рассматривается возможность достижения положительной динамики в уменьшении стадии патологического процесса и инволюции начальных изменений при фиброзе печени. Выбор современных антифибротических препаратов невелик: только немногие лекарственные средства подтвердили свои антифибротические свойства в ходе рандомизированных контролированных исследований. Считается, что идеальный антифибротический препарат должен избирательно блокировать активность основного источника образования избыточного экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) – звездчатых клеток печени. В данном обзоре рассматриваются преимущества и недостатки существующих антифибротических лекарственных средств.

Немного патофизиологии

В большинстве случаев фиброз печени обусловлен избыточным отложением коллагена I и II типа в ЭЦМ и формированием сопутствующего хронического воспалительного процесса. Такие изменения в печени развиваются под воздействием алкоголя, на фоне НАЖБП, ХВГ, аутоиммунных гепатитов (АИГ), системных заболеваний (рис. 1).

Ответ гепатоцитов на воспаление играет определяющую роль в патофизиологии фиброгенеза; активное участие в этом процессе принимают провоспалительные клетки, такие как моноциты и макрофаги. Активация макрофагов обусловливает выброс цитокинов и хемокинов, стимулирующих звездчатые клетки. Основным цитокином, активируемым макрофагами и обладающим профиброгенными свойствами, является трансформирующий фактор роста β (TGF-β): под его воздействием происходит превращение звездчатых клеток в миофибробласты (основной источник продукции ЭЦМ). Блокада рецепторов TGF-β приводит к ингибированию синтеза ЭЦМ и ускорению его деградации. В работе Friedman продемонстрирована основополагающая роль TGF-β в развитии фиброза печени и его инволюции при условии блокады действия этого цитокина.

Kluwe и соавт. (2010) подчеркивают роль c-Jun N-терминальной киназы (JNK) в воспалительном повреждении печени: в экспериментальных условиях введение антагонистов указанного фермента сопровождалось уменьшением прогрессирования фиброза.

Повреждение печени может быть вызвано разнообразными факторами. Они, в свою очередь, провоцируют развитие воспаления посредством активации различных клеток; определенное влияние оказывают также оксидативный и нитрозативный стрессы, апоптоз. Ключевые в процессах фиброгенеза – звездчатые клетки. Факторы, способные активировать звездчатые клетки или влиять на их пролиферацию/функцию, а также вызывать деградацию коллагена и усиливать регенерацию печени, являются основными терапевтическими целями: NK – естественные киллеры, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, CTGF – фактор роста соединительной ткани, COL1A1/2 – ген коллагена I типа альфа 1/2 (рис. 2).

Изучение и понимание сложных механизмов формирования фиброза и ЦП позволили разработать эффективные терапевтические мероприятия, направленные на профилактику, предотвращение прогрессирования / обратное развитие фиброза и улучшение функции печени.

В настоящее время количество препаратов, обладающих доказанным выраженным антифибротическим действием, невелико. Поэтому лекарственные средства, способные противодействовать формированию фиброза, чрезвычайно ценятся гастроэнтерологами.

Препараты с антифибротическими свойствами

Терапию, направленную на подавление развития и сдерживание прогрессирования фиброза, подразделяют на несколько направлений, предполагающих:

- элиминацию этиологического фактора;
- подавление воспалительного процесса в печени;
- предупреждение активации звездчатых клеток;
- содействие разрушению ЭЦМ.

Считается, что идеальный антифибротический препарат должен обладать всеми вышеперечисленными свойствами.

Наиболее эффективным способом профилактики формирования фиброза является исключение воздействия повреждающих факторов, но, к сожалению, это не всегда возможно. Несмотря на успешное применение новых противовирусных препаратов прямого действия и достижение устойчивого вирусологического ответа, у многих пациентов продолжают обнаруживать гистологические признаки фиброза и ЦП. Сохраняющиеся явления ЦП означают, что риск развития осложнений, свойственных данному заболеванию (портальная гипертензия, печеночная энцефалопатия, желудочно-кишечные кровотечения, печеночная недостаточность, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром, ГЦК), остается чрезвычайно высоким. В случаях, когда поражение печени имеет невирусную этиологию, полностью исключить воздействие этиологических факторов не всегда удается. Поэтому наряду с устранением основных причин, приведших к заболеванию печени, применяют препараты патогенетической направленности, препятствующие развитию и прогрессированию воспаления, оксидативного стресса и фиброгенеза.

Кортикостероиды

В лечении различных заболеваний печени используются кортикостероиды (КС). Применение лекарственных средств этой фармакологической группы позволяет улучшить гистологическую картину печени у больных АИГ. A. Czaja и соавт. (2004) сообщили об уменьшении выраженности фиброза печени на 53% у пациентов, получавших КС на протяжении 57±7 месяцев. Исследователи также отметили снижение гистологической активности заболевания при применении КС по сравнению с плацебо (61 vs 32%; p=0,02). Молекулярные механизмы, посредством которых КС оказывают антифибротическое действие при АИГ, были относительно недавно описаны A. Montano-Loza и соавт. (2016): КС ограничивают повреждение печени, уменьшают молекулярные сигналы, направленные на активацию фиброгенеза, облегчают деградацию ЭЦМ. Однако большой спектр клинически значимых побочных действий, свойственных КС, существенно ограничивает возможность применения этих медикаментов в качестве антифибротических средств.

Урсодезоксихолевая (УДХК) и хенодезоксихолевая (ХДХК) кислоты

Доказано, что УДХК обладает некоторой противофибротической активностью: ее применение при первичном билиарном циррозе (в соответствии с новой терминологией – первичный билиарный холангит, ПБХ) способствует уменьшению клинических проявлений заболевания и замедлению прогрессирования фиброза печени. В работе Corpechot и коллег (2000) установлено, что терапия УДХК ассоциируется с 5-кратным снижением скорости прогрессирования ПБХ с начальных стадий заболевания до выраженного фиброза и ЦП (7% в год при использовании УДХК vs 34% при применении плацебо; p<0,002), но не влияет на скорость регресса заболевания (3% в год на фоне приема как УДХК, так и плацебо). К сожалению, за исключением ПБХ, применение УДХК при других заболеваниях печени (НАЖБП, АБП) оказалось

Рис. 1. Причины возникновения фиброза печени (Altamirano-Barrera A. et al., 2017)

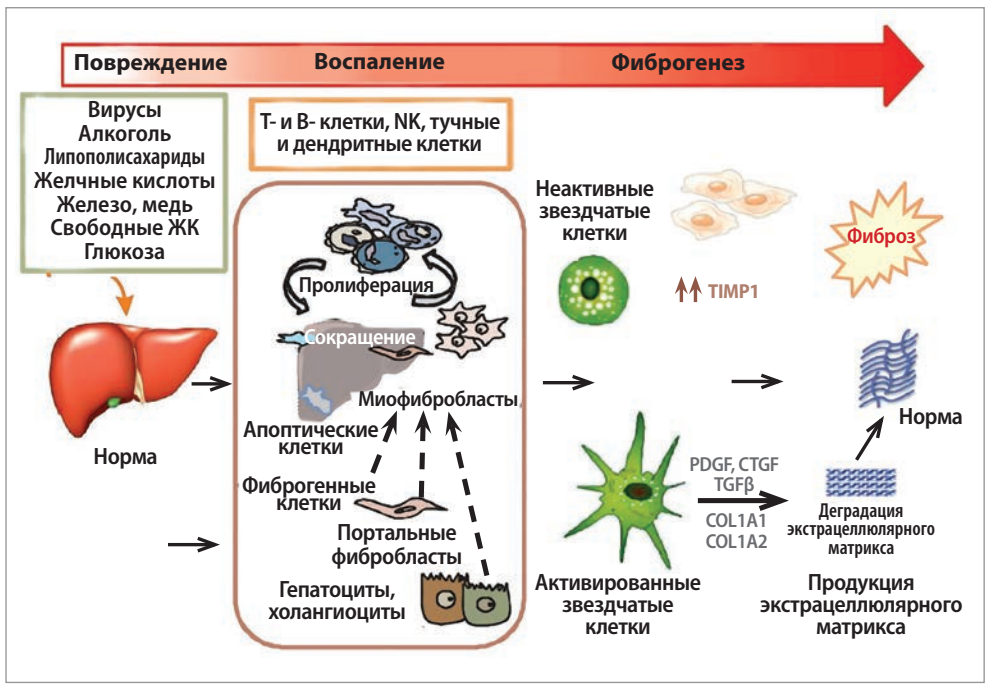


Рис. 2. Механизмы формирования фиброза печени (Altamirano-Barrera A. et al., 2017)

неэффективным и не сопровождалось значимым противофибротическим действием.

Другой механизм, вовлеченный в развитие и прогрессирование фиброза, включает воздействие на лиганды фарнезоидного Х рецептора (FXR), ядерного фактора транскрипции и важного регулятора гомеостаза желчных кислот. В некоторых экспериментальных исследованиях показано, что ХДХК играет важную роль в регуляции секреции и оттока желчных кислот, а также обладает антифибротическими свойствами. Прием ХДХК в дозе 1-10 мг/кг на протяжении 12 недель способствовал снижению экспрессии коллагена I типа, TGF-β, а также продукции металлопротеиназы у 90% мышей и ингибировал фиброгенез у 70-80% лабораторных животных. Обетихолевая кислота (полусинтетическое производное ХДХК), принимаемая в дозе 25-50 мг в течение 6 недель, увеличивала чувствительность к инсулину, способствовала снижению активности воспалительного процесса в печени и уменьшению экспрессии маркеров фиброза у больных сахарным диабетом 2 типа и НАЖБП (Mudaliar S. et al., 2013). К сожалению, в настоящее время спектр антифибротического действия обетихолевой кислоты ограничен только НАЖБП.

Оксидативный стресс и антиоксиданты

Известно, что индуцибельная синтаза оксида азота стимулирует развитие фиброза печени. Повышение активности этого фермента отмечено при АБП, ХВГ, инсулинорезистентности и ожирении. Ценикривирок, пероральный антагонист хемокиновых рецепторов CCR2/CCR5, в экспериментальных исследованиях продемонстрировал способность тормозить синтез индуцибельной синтазы оксида азота и препятствовать развитию фиброза печени и почек. В настоящее время его эффективность и безопасность изучаются в исследовании IIb фазы CENTAUR, которое проводится с участием больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и фиброзом печени.

Антиоксидантам отводится значимое место в лечении фиброза печени: в большинстве исследований обсуждаются роль витамина Е и его влияние на фиброгенез. В работе A. Sanyal и соавт. (2010) больных НАСГ (n=247) рандомизировали для приема пиоглитазона (30 мг/сут), витамина Е (800 МЕ/сут) или плацебо на протяжении 96 недель. У больных, получавших витамин Е, наблюдались положительная динамика в течении НАСГ и снижение уровня аспартатаминотрансферазы. Исследователи отметили уменьшение признаков стеатоза печени (для витамина Е: p=0,005; для пиоглитазона: p<0,001), лобулярного воспаления (p=0,02 и 0,04 для витамина Е и пиоглитазона соответственно), но не зафиксировали статистически значимого влияния этих препаратов на выраженность фиброза (для витамина Е: p=0,24; для пиоглитазона: p=0,12).

Силимарин

Силимарин, в естественном виде содержащийся в семенах и цветках расторопши, обладает мягкими антифибротическими свойствами. Trappoliere и соавт. (2009) утверждают, что силимарин оказывает дозозависимое ингибирующее влияние на пролиферацию клеток (p<0,01), апоптоз (p<0,001) и синтез компонентов ЭЦМ (p<0,05). При этом метаанализ 14 исследований, проведенный Jacobs и коллегами (2002), не подтвердил способность силимарина нормализовать активность аминотрансфераз, уровень протромбина и альбумина, улучшать гистологическую картину печени по сравнению с плацебо.

Глицирризин

Особое место среди препаратов, обладающих антифибротическим действием, занимают глицирризин и его производные – глицирретовая кислота, глицирризат аммония. На протяжении более чем 40 лет препараты глицирризина успешно используются в Японии; с 1977 г. внутривенные инъекции этого средства стали применяться для терапии ХВГ, ЦП вирусного генеза. В отличие от рекомендаций EASL глицирризин включен в национальные руководства по профилактике осложнений ХВГ С в Японии и Китае, а также в рекомендации по профилактике ГЦК в Японии (2013).

Особенности действия

Чем же глицирризин (гликозид, получаемый из корня солодки) заслужил такое привилегированное положение? Оказывается, он обладает выраженными противовоспалительными и антиаллергическими свойствами, имеет гепатопротекторное, антифибротическое, антиоксидантное, противоапоптотическое, антиканцерогенное, противовирусное и иммунорегуляторное действие. Противовоспалительную активность этого препарата объясняют особенностями структурного строения глицирризина (сходство молекул глицирризина и кортизола), за счет чего ему удается ингибировать ключевые ферменты метаболизма КС: 11-β- и 20-β-оксистероиддегидрогеназу, 5-β-редуктазу, что приводит к замедлению превращения кортизола в его неактивную форму, а также к увеличению концентрации эндогенного кортизола в крови. Глицирризин способен ингибировать ферменты, расщепляющие КС, поэтому его противовоспалительные свойства называют еще псевдокортикостероидным эффектом.

В экспериментальных исследованиях с участием лабораторных животных доказано, что глицирризин снижает экспрессию мРНК SMAD2 и SMAD3, уменьшает отложение коллагена в печени и активность фиброгенеза (Qu Y. et al., 2015). Эти же авторы в своей более ранней работе продемонстрировали замедление активации и пролиферации звездчатых клеток, усиление их апоптоза посредством транслокации NF-κB под воздействием глицирризина (Qu Y. et al., 2012). Антифибротические свойства глицирризина подтверждены еще в целом ряде исследований, проведенных на лабораторных животных (мыши, крысы): X. Zhao и коллеги (2013) установили, что глицирризин препятствует развитию портальной гипертензии, а T. Moro и соавт. (2008) зафиксировали ингибирование SMAD-опосредованной транскрипции гена коллагена I типа. Необходимо отметить, что глицирризин обладает еще одной уникальной способностью – он активирует коллагеназы, вызывающие дегрануляцию уже сформированного избыточного количества коллагена в ЭЦМ, способствуя тем самым обратному развитию фиброза.

Продолжение на стр. 34.

ГЕПАРИЗИН®

Надійна профілактика фатальних ускладнень хронічних дифузних захворювань печінки

– цирозу
– гепатоцелюлярної карциноми

Скорочена інформація про медичне застосування
ГЕПАРИЗИН® (HEPARHIZINE®) розчин для ін'єкцій в ампулах №10
Склад: діючі речовини: 1 ампула містить: моноамонію гліциризинату еквівалентно гліцирізину 40 мг, гліцину 400 мг, L-цистеїну гідрохлориду 20 мг;
Показання. Поліпшення порушеної функції печінки при хронічних захворюваннях печінки.
Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Препарат протипоказаний хворим з альдостеронізмом, міопатією або гіпокаліємією (існує ймовірність загострення гіпокаліємії, гіпертонії).
Спосіб застосування та дози. 40–60 мл препарату вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції або інфузії один раз на день. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 100 мл.
Побічні реакції. Анафілактичні реакції.
Псевдоальдостеронізм (частота невідома).
Упаковка. По 20 мл розчину для ін'єкцій в ампулі, по 10 ампул у картонній пачці.
Категорія відпуску. За рецептом.
Код АТХ А05В А.
Р.п. UA/15589/01/01
ГЕПАРИЗИН® (HEPARHIZINE®) капсули №40
Склад: 1 капсула містить: основні речовини: гліцирізин – 25 мг; гліцин – 25 мг; метіонін – 25 мг;
Рекомендації щодо застосування:
• покращення функціонального стану печінки та профілактики ускладнень при хронічних гепатитах, у т.ч. вірусного походження;
• ефективного антивірусного захисту від проникнення вірусів;
• підвищення розумової працездатності;
• поліпшення функціонального стану шкіри та створення оптимальних умов функціонування організму при дерматиті та екземі.
Не є лікарським засобом.
Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати дорослим по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі, дітям віком від 3 років і старше – по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі; запивати питною водою.
Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів, гострі вірусні гепатити, артеріальна гіпертензія, вагітність та період лактації.
Виробник ампул та капсул. ТОВ «Бейцзін Кевін Технолоджі Шейр-Холдінг Ко.»/Beijing Kawin Technology Share-Holding Co., Ltd.
За додатковою інформацією звертайтесь в ТОВ «Валартін Фарма» м. Київ, вул. Котельнікова 1, оф.96

Інформація призначена для медичних закладів та лікарів для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація не є рекламою для споживачів.

Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

В поиске идеального антифибротического препарата: как сказать «нет» фиброзу печени?

Продолжение. Начало на стр. 32.

Доказана способность глицирризина ингибировать апоптоз и некроз гепатоцитов посредством супрессии фактора некроза опухоли (ФНО) и каспазы-3. Это мнение полностью разделяют B. Liang и соавт. (2015), X. Guo и коллеги (2013): ученые подтвердили наличие у препарата антиапоптотических свойств, позволяющих ему эффективно защищать гепатоциты и препятствовать развитию фиброза.

Еще одной немаловажной особенностью действия глицирризина является его иммуномодулирующая активность: в зависимости от исходного состояния иммунной системы препарат оказывает иммуностимулирующее или иммуносупрессивное действие. C. Tu и соавт. (2012) показали, что глицирризин предупреждал развитие воспалительного процесса в печени и формирование фиброза: он ингибировал инфильтрацию паренхимы печени Т-хелперами 1 типа, Th2, Th17, а также регулировал баланс Th1/Th2 и Treg/Th17. Ученые объяснили выявленные свойства препарата воздействием на JNK, ERK и PI3K/AKT-зависимые пути.

Мягкая противовирусная активность, способность усиливать некоторые иммунные функции (продукцию интерферона (ИФН), активность NK) и модулировать реакции роста лимфоцитов путем повышения синтеза интерлейкина-2 являются дополнительными преимуществами глицирризина.

Клиническое применение

Фармакологическая композиция, используемая для парентерального лечения различных хронических заболеваний печени, содержит 0,2% глицирризина, 2% глицина, 0,1% цистеина, физиологический раствор; форма выпуска для перорального приема вместо цистеина включает другую S-содержащую аминокислоту – метионин. Раствор глицирризина, предназначенный для парентерального применения, вводят в периферическую вену на протяжении 3-5 минут при этом пациенты могут лечиться амбулаторно.

В целом ряде исследований показано достоверное снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с ХВГ, НАЖБП. Однако при различных заболеваниях используются разные дозы и схемы введения препарата. Например, T. van Rossum и соавт. (2001) выполнили двойное слепое рандомизированное плацебо-контролированное исследование, рекомендуя больным хроническим гепатитом С, которые не ответили на противовирусную терапию ИФН (n=57), принимать 80, 160, 240 мг глицирризина или плацебо. Исследуемые препараты вводили внутривенно (в/в) 3 р/нед на протяжении 4 недель. Среднее снижение уровня АЛТ в конце исследования на фоне приема глицирризина было на 26% больше, чем в группе плацебо (6%). Эффективность терапии различными дозами глицирризина оказалась сопоставимой между группами.

В другом исследовании, имевшем подобный дизайн по подбору пациентов и выполненном этой же группой ученых, сравнивалась эффективность различных схем введения препарата: глицирризин назначали в одинаковой дозе, но вводили 3 р/нед или 6 р/нед на протяжении 4 недель. Среднее снижение АЛТ по сравнению с исходными значениями составило 26% при приеме препарата 3 р/нед и 47% при введении его 6 р/нед (в обоих случаях $p<0,001$ по сравнению с плацебо). После окончания 4-недельного курса терапии нормативных значений АЛТ достигли 10 и 20% больных, принимавших глицирризин 3 р/нед и 6 р/нед соответственно. Основываясь на полученных данных, T. van Rossum и коллеги рекомендуют использовать 6-кратный режим введения глицирризина для быстрейшей нормализации уровня аминотрансфераз.

Среди ряда работ, посвященных определению оптимальной длительности лечения глицирризином, следует особо выделить исследование, проведенное под руководством M. Mann (2012). В нем приняли участие больные ХВГ С, не ответившие на противовирусную терапию ИФН и рибавирином. Дизайн этого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролированного исследования предполагал наличие двух фаз. В I фазе (двойной слепой) пациентов рандомизировали для приема глицирризина 5 р/нед, комбинации глицирризина (3 р/нед) с плацебо (2 р/нед) или плацебо (5 р/нед) на протяжении 12 недель. Во II фазе (открытой) больных снова подвергали случайной рандомизации для 40-недельной терапии глицирризином с 5- или 3-кратным введением препарата в течение недели. Оказалось, что схема лечения, предполагавшая 5- и 3-разовое введение глицирризина, способствовала ≥50% снижению уровня АЛТ после 12 недель терапии у большего количества пациентов (28,7 и 29,0% соответственно) по сравнению с плацебо (7,0%; $p<0,00001$) (рис. 3).

Спустя 52 недели лечения активность некровоспалительного процесса значительно уменьшилась у 44,9 и 46,0% больных, получавших инъекции глицирризина 5 р/нед и 3 р/нед соответственно. Кроме того, 52-недельная терапия глицирризином способствовала снижению активности фиброза (≥1 балл) у 37,2 и 28,6% пациентов, принимавших глицирризин 5 р/нед и 3 р/нед соответственно. Основываясь на полученных данных, M. Mann и соавт. пришли к выводу, что оптимальный режим использования глицирризина должен предусматривать 6-кратное введение препарата в течение недели и длиться как минимум на протяжении 26 недель.

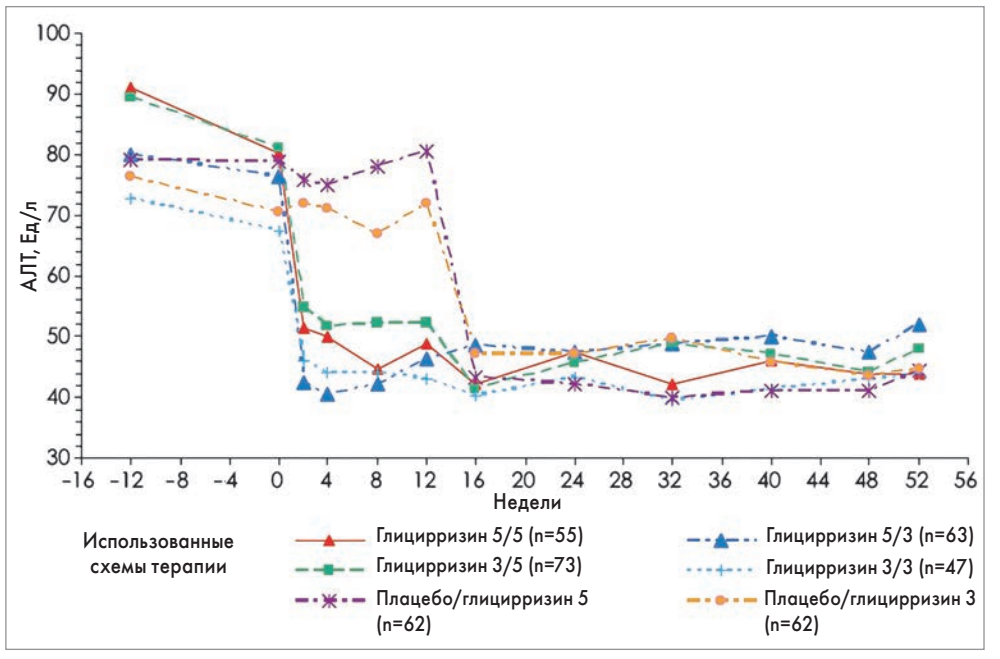


Рис. 3. Сравнительная эффективность различных схем приема глицирризина в нормализации уровня АЛТ у больных хроническим гепатитом С, не ответивших на терапию интерфероном и рибавирином (Mann M.et al., 2012)

Однако есть работы в которых рекомендуются более продолжительные курсы терапии: Y. Arase и коллеги считают, что достичь длительной и устойчивой нормализации АЛТ можно при увеличении курса лечения и приеме глицирризина на протяжении 2-16 лет (медиана 10,1 года).

Исследование, выполненное под руководством S. Iino (2001), дало ответ на клинически значимый вопрос: что делать, если прием стандартных доз глицирризина оказался неэффективным? Распределив больных (n=100) поровну на две группы, авторы одним пациентам рекомендовали принимать глицирризин в дозе 100 мл/сут, другим – оставить дозу препарата прежней (40 мл/сут); длительность лечения составляла 3 недели. В зависимости от уровня снижения АЛТ эффективность проводимой терапии оценивали как «значимое улучшение» или «улучшение» (спустя 3 недели значения АЛТ снижались в <1,2 раза или имело место 1,2-1,5-кратное превышение нижней нормативной границы соответственно). Значимое улучшение на фоне приема высоких доз глицирризина было зафиксировано у 52,3% больных, достичь подобного эффекта при помощи стандартных доз удалось только в 26,1% случаев ($p=0,017$). По мнению исследователей, при выявлении недостаточной эффективности стандартных доз глицирризина следует увеличить дозу препарата до 100 мл/сут и продолжить курс терапии.

Эффективность длительной терапии глицирризином анализировалась в многоцентровом двойном слепом исследовании, в котором приняли участие больные ХВГ С, не ответившие на терапию ИФН, а также пациенты, имевшие противопоказания к его назначению (Kumada H. et al., 2002). Участников рандомизировали для приема глицирризина (n=178) или плацебо (n=109). Низкие суточные дозы глицирризина (40 мл/сут на протяжении 4 недель) способствовали нормализации уровня АЛТ ($p<0,001$), более длительный прием стандартных доз (100 мл/сут в течение 8 недель) ассоциировался не только с уменьшением активности цитолиза, но и с улучшением гистологической картины печени (n=40). На протяжении 13 лет ЦП гораздо реже развивался у пациентов, принимавших глицирризин, по сравнению с контролем (28 vs 40%; $p<0,002$); ГЦК чаще диагностировали в контрольной группе, чем в группе гепатопротекторной терапии (25 vs 13% соответственно; $p<0,002$; длительность наблюдения – 15 лет). Основываясь на полученных данных, ученые утверждают, что длительная терапия глицирризином предупреждает развитие ЦП и ГЦК у пациентов с ХВГ С.

Подобные данные получили K. Ikeda и соавт. (2014). Наблюдая за 1280 больными с HCV-индуцированным ЦП, ученые установили, что скорость ежегодного прогрессирования ЦП в ГЦК и цирроза в летальный исход составляет 6,8 и 1,9% соответственно; скорость трансформации ГЦК в летальный исход – 19,0%. Внутривенное введение глицирризина значительно снижало ежегодную вероятность прогрессирования заболевания по сравнению с отсутствием применения этого препарата ($p=0,00055$). Именно благодаря выраженной антиканцерогенной активности в Японии глицирризин включен в национальные руководства по профилактике осложнений ХВГ С и ГЦК.

Первоначально глицирризин использовался для лечения АИГ, потом – ХВГ С, фиброза и ЦП различного генеза, а также для профилактики ГЦК: в настоящее время спектр показаний к применению глицирризина расширяется: появились публикации, подтверждающие эффективность препарата при НАСГ. Одной из таких работ является исследование C. Wang и соавт. (2016). Ученые доказали, что введение глицирризина способствует снижению активности липогенеза в печени, уменьшению уровня белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP-1c), FAS, ACC1 и SCD1, активизации метаболизма липидов посредством индукции рецептора, активирующего пролифератор пероксисом и липопротеинлипазу. Дериваты глицирризина также уменьшают активность воспалительного процесса посредством снижения экспрессии провоспалительных генов MCP-1 и VCAM-1.

Ранее высказывалось мнение, что терапия глицирризином может сопровождаться развитием псевдоальдостеронизма за счет ингибирования глицирризиновой кислотой почечной конверсии кортизола в кортизон посредством торможения превращения фермента 11β-гид роксистероиддегидрогеназы в почках; избыточное накопление кортизола может приводить к стимуляции минералокортикоидных рецепторов и появлению клинических признаков псевдоальдостеронизма (гипертензии, гипокалиемии и т. д.). Предполагалось, что сопутствующий псевдоальдостеронизм существенно ограничит практическое применение глицирризина. Однако T. van Rossum и соавт. (2001), наблюдая за пациентами с ХВГ С (n=44) с компенсированным ЦП, опровергли данную гипотезу. Ученые назначали рандомизированным больным глицирризин в очень высоких дозах: 200 мг 6 р/нед, 240 мг 3 р/нед или плацебо на протяжении 4 недель. Оказалось, что даже в высоких дозах глицирризин не оказывал значимого влияния на уровень систолического и диастолического давления, массу тела, содержание натрия, калия, кортизола, ренина и альдостерона в плазме крови по сравнению с плацебо. Поэтому в настоящее время терапия глицирризином считается не только эффективной, но и безопасной.

В отличие от вышеперечисленных препаратов, обладающих антифибротическими свойствами, глицирризин воздействует на несколько основных патогенетических механизмов развития и прогрессирования фиброза (подавляет активность звездчатых клеток, блокирует TGF-β, ингибирует активацию NF-κB, уменьшает уровень ФНО, активизирует синтез коллагеназ, оказывает псевдокортикостероидное действие) и может использоваться для лечения различных хронических заболеваний печени (ХВГ, фиброза и ЦП различной этиологии, НАЖБП, АИГ) и профилактики ГЦК. Глицирризин воздействует на все этапы фиброгенеза: подавляет активность воспалительного процесса в печени, предупреждает активацию звездчатых клеток и содействует разрушению ЭЦМ.

На отечественном фармацевтическом рынке глицирризин представляет компания Valartin Pharma под торговым названием Гепаризин. Он выпускается в 2 формах – ампулы (содержат 40 мг глицирризина, 400 мг глицина, 20 мг цистеина) и капсулы (25 мг глицирризина, 25 мг глицина, 25 мг метионина).

Введение глицина в состав Гепаризина препятствует возникновению побочных эффектов при длительной терапии и усиливает антиоксидантное действие; цистеин/метионин инактивируют свободные радикалы.

Парентеральную форму рекомендуется назначать в дозе 40-60 мл (2-3 ампулы) 1 р/день в/в струйно или в/в капельно ≥3 р/нед, пероральную – по 2 капсулы 3 р/сут. Длительность терапии подбирается индивидуально: минимальная продолжительность составляет 2 недели при парентеральном использовании и 1 месяц в случае перорального применения; оптимальная длительность курса лечения – 3 месяца при условии 2-кратного повторения на протяжении года. Допускается также длительный (≥2 лет) прием препарата.

Гепаризин оказывает гепатопротекторное, противовоспалительное, антифибротическое, антиоксидантное, антиканцерогенное, противовирусное и иммуномодулирующее действие. Гепаризин рекомендован для эффективной и безопасной профилактики/лечения фиброза печени, ЦП и ГЦК.

Список литературы находится в редакции.

ЛІКТРАВИ

Можливості фітотерапії в лікуванні хронічних захворювань печінки та жовчовивідних шляхів

Сьогодні проблема лікування хронічних дифузних захворювань печінки та порушень з боку жовчовивідних шляхів є однією з найактуальніших у сучасній клініці внутрішніх хвороб. При цьому арсенал фармацевтичних засобів, які застосовуються в лікуванні серцево-судинної та бронхолегеневої патології, в десятки разів більший порівняно з таким у гепатології. Недостатня ефективність терапії пацієнтів з ураженнями гепатобіліарної системи (ГБС) зумовлена також функціональними особливостями останньої, зокрема функцією знешкодження ендогенних метаболітів, які можуть перетворитися на гепатотоксичні речовини (Cua I.H., 2005; Бабак О.Я., Фролов В.М., Харченко Н.В., 2006). Ці особливості обґрунтовують доцільність застосування засобів натурального походження, в першу чергу фітопрепаратів, у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки.

Будь-яка рослина є міні-лабораторією, що виробляє багато речовин, корисних для здоров'я людини. Століттями для лікування захворювань органів травлення використовувалися цілющі трави. Їх застосовують і в сучасній медицині. Сьогодні основними лікувальними напрямами фітотерапії при захворюваннях ГБС є:

- функціональна патологія біліарного тракту;
- реабілітація після перенесених гострих захворювань ГБС і загострення хронічних;
- профілактика можливих рецидивів захворювань ГБС;
- відновлення порушених метаболічних процесів при стеатозах і стеатогепатитах різної етіології, простхолецистектомічний синдром та ін.;
- зменшення побічної дії хіміопрепаратів;
- зниження загальної реактивності організму внаслідок дії несприятливих екологічних чинників.

Безперечними перевагами фітотерапії є можливість пролонгованого застосування без значних побічних ефектів, можливість поєднаного застосування декількох лікарських трав, а також одночасний прийом з хімічними медикаментами. Фітотерапія має м'якшу дію на організм і зазвичай не асоціюється з небажаними явищами й ускладненнями.

Сучасний асортимент лікарських засобів для терапії захворювань ГБС досить великий, що може дезорієнтувати лікаря. Загалом, сьогодні фітотерапія переживає дуже цікаві часи, наразі це вже справжня наука. Лікарські рослини для фармацевтичних препаратів вирощують, збирають і зберігають за особливих умов. У наші дні процес виготовлення лікарського засобу з рослинної сировини наближений до виробництва хімічно синтезованих ліків: спеціально обладнані підприємства із сучасними лініями, лабораторії, науково-дослідні центри. Зрозуміло, що йдеться про рослинні засоби, які мають статус лікарського фітопрепарату. Ефективність та безпека таких препаратів доведені в клінічних дослідженнях, фармакодинаміка та фармакокінетика діючих речовин добре вивчені, а вплив на організм людини абсолютно прогнозований. Таку фітотерапію має призначати лікар. Про те, яке місце в сучасній практиці сімейної медицини займають фітопрепарати, призначені для лікування захворювань ГБС, ми запитали практикуючих спеціалістів з різних регіонів країни.

Катерина Олександрівна Чевжик, сімейний лікар ЦПМСД № 3 Шевченківського району м. Києва:

– Хвороби шлунково-кишкового тракту є досить поширеними в усьому світі, і з кожним роком у структурі внутрішніх хвороб питома вага гастроентерологічної патології збільшується. Діагностика і лікування захворювань травного тракту ускладнюються через поєднання патології різних органів і систем, оскільки ці органи не лише анатомічно, а й функціонально тісно пов'язані між собою. Враховуючи те, що протягом останніх років спектр надання медичних послуг значно розширився, діагностичні методи стали більш точними і доступнішими, підвищилася частота виявлення хвороб шлунково-кишкового тракту на більш ранніх етапах розвитку. Зазвичай ці хвороби мають хронічний перебіг і потребують тривалого спостереження. Робота лікаря загальної практики полягає не лише в лікуванні захворювань, він також має забезпечити первинну і вторинну профілактику, тобто проводити заходи щодо попередження виникнення нових захворювань і збільшення проміжку часу між загостреннями хронічних. Основою немедикаментозного лікування гастроентерологічної патології є корекція способу життя та оптимізація харчування пацієнта. Я вважаю, що сімейний лікар повинен власним прикладом доводити, що здоровий спосіб життя – це запорука щасливої родини, це та основа, яка має закладатися ще в дитинстві, адже харчові звички формуються швидко, а от відмовитися від них пацієнтам досить важко. Наше завдання – розвантажити травну систему, нормалізувати її функціональну активність.

Захворювання жовчного міхура і жовчовивідної системи є найпоширенішими серед патології шлунково-кишкового тракту, вікових особливостей не має, але, за статистикою, жінки більш схильні до розвитку цієї патології, ніж чоловіки (співвідношення приблизно 6-10:1). Медикаментозне лікування спрямоване на зменшення больового синдрому і диспепсичних проявів. Спектр медикаментозних засобів, що використовуються для лікування патології травної системи, є досить широким, і важливе місце посідає фітотерапія. У своїй практиці в комплексній терапії захворювань печінки та жовчного міхура я використовую лікарський збір Фітогепатол («Ліктрави», м. Житомир), до складу якого входять квітки ромашки, пижма та календули, листя м'яти і трава деревію. Завдяки унікальному поєднанню компонентів Фітогепатол має жовчогінну, гепатопротекторну, спазмолітичну, протизапальну та протимікробну дію. З огляду на оптимальне співвідношенню якість/ціна Фітогепатол широко застосовується в практичній діяльності сімейного лікаря і має велику кількість позитивних відгуків пацієнтів, які на власному досвіді переконалися в його ефективності та безпеці.

Владислав Валерійович Матвієнко, сімейний лікар Харківської міської поліклініки № 3:

– Сьогодні велика увага приділяється проблемі гепатопротекції в цілому і лікуванню захворювань ГБС зокрема, особливо з урахуванням того, що стан печінки безпосередньо впливає на ризик кардіоваскулярної патології і тривалість життя пацієнтів (так званий серцево-судинний континуум, за Dart, Kingwell, 2001). У цьому контексті цікавим є такий факт. В іспанському місті Балон зусиллями мера і місцевого лікаря встановлено пам'ятник печіці з написом: «Печінці, що дає життя!». На практиці в амбулаторно-поліклінічних умовах дуже часто доводиться стикатися із захворюваннями печінки і жовчовивідних шляхів, і завдання сімейного лікаря – надати своєчасну і повноцінну допомогу хворому, запобігти подальшому прогресуванню і хронізації порушень з боку ГБС. Сьогодні медицина пропонує безліч способів відновити здоров'я печінки – від дієти за Певзнером (стіл № 5) до трансплантації. «Золотою серединою» в лікуванні захворювань печінки і жовчовивідних шляхів залишається аптечна фармакотерапія, бо дієти дотримується далеко не кожен, а дорогу операцію можуть собі дозволити ще менше хворих. Різноманіття препаратів на аптечних полицях вражає, проте багато з них не мають достатньої доказової бази ефективності. Як практичний клініцист я віддаю перевагу рослинним гепатопротекторам. Чим раніше розпочати лікування цією групою препаратів, тим більш сприятливий прогноз відновлювальної терапії печінки як паренхіматозного органа. Вдалим прикладом таких препаратів я вважаю Фітогепатол («Ліктрави», м. Житомир). Препарат добре себе зарекомендував у схемах лікування хронічних холециститів, гепатитів, дискінезії жовчовивідних шляхів, у корекції гепатотоксичного ефекту хімічних ліків. Фітогепатол, на мій погляд, має низку переваг: він економічно доступний будь-якому контингенту хворих, ефективний, зручний і простий у застосуванні. Я не стикався у своїй практиці з побічними ефектами на його компоненти. Клінічну ефективність Фітогепатолу у своїх хворих за 5-бальною шкалою я б оцінив на «5», що підтверджують дані печінкового скринінгу після лікування. Цей препарат – гідна відповідь фітоніринговій терапії у Європі. Призначаючи Фітогепатол, я надійно захищаю пацієнтів і підтримую вітчизняного виробника якісного продукту.

Леся Стахівна Якимів, терапевт Амбулаторії загальної практики сімейної медицини Львівської міської лікарні № 4:

– Лікування хронічних гепатитів, де б і ким би воно не проводилося, які б при цьому не використовувалися препарати – «народні» або офіційної медицини, завжди є комплексним. Кожен елемент такого лікування по-своєму важливий.

Використання трав – значимий компонент, і проводиться воно з різним ступенем інтенсивності. Таке лікування, на перший погляд, досить складне і трудомістке, проте відновлене здоров'я печінки компенсує ці складнощі.

У своїй лікарській практиці особисто я віддаю перевагу препарату Фітогепатол («Ліктрави», м. Житомир). Завдяки вдало підібраному складу Фітогепатол можна використовувати не тільки для лікування хронічних гепатитів. Дія збору досить широка. Пижмо знижує тонус сфінктера Одді, підвищує тонус жовчного міхура, зменшує прояви нудоти і дискомфорт, прискорює відновлення нормального травлення. Календула, м'ята, пижмо і ромашка містять ефірні олії, які мають спазмолітичний ефект, що сприяє усуненню спазму жовчних проток, болю, а отже, покращенню відтоку жовчі. На відміну від гепатопротекторів, які не впливають на бактеріальну мікрофлору, календула, ромашка і деревій сприяють ліквідації інфекційного етіологічного чинника і запального процесу в жовчному міхурі. Завдяки унікальному складу Фітогепатол має широкий терапевтичний ефект. Я рекомендую цей фітопрепарат усім пацієнтам в комплексній терапії та з профілактичною метою.

Олексій Олексійович Жур, лікар загальної практики Амбулаторії загальної практики – сімейної медицини № 2 м. Одеси:

– У моїй практиці сімейного лікаря широко розповсюджені захворювання гепатобіліарної системи як результат нераціонального і нерегулярного харчування, нездорового способу життя, забруднення довкілля тощо, а також як наслідок медикаментозної та радіаційної терапії. Перелік захворювань печінки і жовчовивідних шляхів досить великий і різноманітний. Для їх лікування застосовують і синтетичні препарати, в тому числі гепатопротектори, і препарати рослинного походження. Останні в порівнянні з патентованими засобами вирізняються меншою токсичністю, широким спектром дії та м'яким пролонгованим ефектом. Одним з таких препаратів є Фітогепатол («Ліктрави», м. Житомир). Це полікомпонентний засіб, до складу якого в рівних частках входять квітки ромашки, календули, листя перцевої м'яти і трава деревія з додаванням пижма.

Квітки ромашки містять кумарини (герніорин та умбеліферон); похідні біофлавоноїдів апігеніну, лютеоліну й кверцетину; незв'язані органічні кислоти (каприлову, антемісову, ізовалеріанову, саліцилову); фітостерини; полісахариди; вітаміни (С, нікотинову кислоту); каротин; білкові і дубильні речовини; камідь; слизи; гіркоту. Цим речовинам притаманна дезінфікуюча дія проти широкого спектра патогенної мікрофлори, а також протизапальна, жовчогінна, спазмолітична, седативна, вітрогонна й протиалергічна активність. Квітки календули містять каротиноїди, флавоноїди, тритерпенові сапоніни, смоли, слизи, дубильні речовини, ефірне масло, органічні кислоти, аскорбінову кислоту, макро- і мікроелементи. Такий склад дозволяє забезпечувати бактерицидний, протизапальний, в'яжучий ефекти. У листі м'яти перцевої містяться ментол (40-70%) і його ефіри, кетон ментон, флавоноїди, урсолова й олеанолова кислоти, що чинять спазмолічний вплив, особливо на непосмуговані м'язи. Траві деревію властивий протизапальний і бактерицидний вплив, її також здавна застосовують для розширення жовчних протоків і стимуляції жовчовиділення. Для пижма характерні жовчогінний, протизапальний, фітонцидний і в'яжучий ефекти.

Зазначені властивості компонентів Фітогепатолу обумовлюють його застосування при кишкових кольках, метеоризмі, спазмах шлунково-кишкового тракту, а також у разі холециститу, гепатиту, холангіту, жовчокам'яної хвороби за відсутності обтурації.

Крім того, його можна призначати у схемах підтримувальної терапії при гепатозах після масованого медикаментозного навантаження, а також для профілактики утворення конкрементів у пацієнтів з некалькульозним холециститом. При цьому я рекомендую своїм пацієнтам приймати Фітогепатол згідно з інструкцією.

Як бачимо, фітотерапія сучасними «аптечними» засобами посідає почесне місце в лікувальних схемах, які призначають українські лікарі. Зокрема, препарат Фітогепатол є одним з лідерів серед лікарських призначень пацієнтам із захворюваннями ГБС.

Підготував ***Роман Мєркулов***

UA/14509/01/01

РІАБАЛ

Правильний погляд на біль

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІАБАЛ

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

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

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

НОВОСТИ ВОЗ

Половина населения планеты лишена доступа к основным услугам здравоохранения

Согласно новому докладу Всемирного банка и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) не менее половины жителей земного шара не имеют доступа к основным услугам здравоохранения. Кроме того, ежегодно множество семей остаются за чертой бедности, поскольку им приходится оплачивать медицинскую помощь из собственных средств.

В настоящее время 800 млн человек тратят не менее 10% своего семейного бюджета на медицинскую помощь. Для почти 100 млн эти расходы настолько велики, что обрекают их на крайнюю нищету, ставя перед необходимостью жить на ≤1,90 доллара США в день. Выводы, опубликованные 13 декабря в докладе «Отслеживание достижения всеобщего охвата услугами здравоохранения: глобальный доклад о мониторинге» (Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report), одновременно публикуются в журнале Lancet Global Health.

Есть и обнадеживающие новости: из доклада следует, что в XXI веке наблюдается увеличение количества людей, имеющих возможность получать определенные базовые услуги здравоохранения, такие как иммунизация и планирование семьи, а также антиретровирусная терапия при ВИЧ и обработанные инсектицидами надкроватные сетки для профилактики малярии.

Однако прогресс распределяется очень неравномерно. Существуют значительные пробелы в доступе к услугам в странах Африки к югу от Сахары и в Южной Азии. Эта проблема остается актуальной и в регионах с более высоким уровнем доходов (Восточная Азия, Латинская Америка или Европа), где все большее число людей тратит не менее 10% своего семейного бюджета на самостоятельную оплату медицинских услуг.

Доклад являлся одной из важнейших тем для обсуждения на Форуме по всеобщему охвату услугами здравоохранения (ВОУЗ), который проходил в Токио (Япония). Коспонсорами мероприятия, организованного правительством Японии, которое является одним из лидеров в оказании поддержки ВОУЗ внутри страны и во всем мире, выступили Японское агентство по международному сотрудничеству (ЯАМС), партнерство «ВОУЗ-2030» – лидирующее глобальное движение за ВОУЗ, ЮНИСЕФ, Всемирный банк и ВОЗ. В Форуме приняли участие премьер-министр Японии Синдзо Абэ, генеральный секретарь ООН Антониу Гутерриш, президент Всемирного банка Джим Ён Ким, генеральный директор ВОЗ Тедрос Адханом Гебрейесус и исполнительный директор ЮНИСЕФ Энтони Лейк, а также главы государств и министры более чем 30 стран.

Форум подвел итог целого ряда мероприятий, прошедших в более чем 100 странах. Он начал свою работу 12 декабря, в День всеобщего охвата услугами здравоохранения, с тем чтобы привлечь внимание к возрастающему во всем мире импульсу для достижения ВОУЗ. Основные заседания высокого уровня в рамках Форума состоялись 14 декабря. Тогда же была проведена выставка инноваций, знакомящая с новаторскими решениями, которые способствуют достижению прогресса в системах здравоохранения во всем мире. На церемонии закрытия Форума была провозглашена призывающая к действию Токийская декларация по всеобщему охвату услугами здравоохранения.

В настоящее время осуществляется подготовка к следующему событию глобального масштаба – совещанию высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по ВОУЗ в 2019 г.

Официальный адрес ВОЗ: http://who.int/

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило препарат для лечения критически низкого давления

21 декабря Агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration – FDA) одобрило препарат Гиапреза (ангиотензин II) для внутривенной инфузии с целью повышения артериального давления (АД) у взрослых пациентов с септическим шоком или другими видами дистрибутивного шока.

Дистрибутивный (перераспределительный) шок – самый распространенный вид шока в стационаре, поражающий приблизительно треть пациентов интенсивной терапии, причем в 90% случаев причиной является сепсис. Невозможность вывести АД на должный уровень при помощи имеющегося на сегодня арсенала лекарственных средств ассоциирована с высокой смертностью.

Гиапреза является ангиотензином II – мощным вазоконстриктором, активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ангиотензин II вызывает повышение АД за счет сужения сосудов и высвобождения альдостерона. Прямое воздействие ангиотензина II на сосудистую стенку опосредовано его связыванием со своим рецептором на гладкомышечных клетках сосудов, что стимулирует Ca^{2+}/кальмодулинзависимое фосфорилирование миозина и приводит к сокращению гладкой мускулатуры.

В клиническое исследование включили 321 пациента с шоком и критически низким АД. Значительно большее число участников ответили на лечение препаратом Гиапреза по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Первичной конечной точкой была оценка количества больных, у которых через 3 часа после назначения препарата среднее АД увеличилось не менее чем до 75 мм рт. ст. или на минимум 10 мм рт. ст. без увеличения дозы используемых вазоконстрикторов. В группе препарата первичной конечной точки достигли 79,9% участников, в группе плацебо – 23,4%. Средство Гиапреза, использовавшееся как дополнение к обычным методам лечения (норадреналин, вазопрессин, фениладреналин, адреналин, дофамин), способствовало эффективному повышению АД. В течение 28 дней умерло 46% пациентов в группе лечения препаратом Гиапреза против 54% в группе стандартной терапии.

Прием данного средства может приводить к серьезным побочным эффектам, в частности повышать риск тромбообразования в артериях и венах. Поэтому необходимо проводить профилактическое лечение, чтобы предотвратить тромботические осложнения на фоне применения этого препарата.

Производит препарат La Jolla Pharmaceutical Company.

Одобрена инновационная генная терапия пациентов с редкой формой врожденной потери зрения

19 декабря FDA одобрило новый продукт генной инженерии – препарат Лукстурна – для лечения врожденной частичной или полной потери зрения, вызванной мутацией специфического гена. Лукстурна – это первая одобренная FDA генная терапия для лечения данного заболевания.

«Сегодняшнее одобрение знаменует собой еще один шаг вперед на пути к пониманию механизмов влияния генной терапии и возможностей расширения сферы ее применения, которая не должна ограничиваться лечением только онкологических заболеваний. Я считаю, что генная терапия расширит возможности клиницистов в коррекции тяжелых и плохо поддающихся лечению патологий, – считает комиссар FDA Скотт Готлиб. – В следующем году мы приступим к выпуску руководств по конкретным заболеваниям для разработки специфических продуктов генной терапии, а также сосредоточим усилия на создании клинических критериев для оценки ее результативности».

В США 1-2 тыс. человек страдают дистрофией сетчатки, вызванной мутациями в обеих копиях гена RPE65 (при этом его активность уменьшается или совсем блокируется, и фермент, который необходим для нормального зрения, не вырабатывается; в результате человек частично или полностью теряет зрение).

У лиц с биаллельной мутацией RPE65, связанной с дистрофией сетчатки, наблюдается ухудшение зрения с течением времени. Нарушение, как правило, манифестирует в детстве или подростковом возрасте и, в конечном итоге, прогрессирует до полной слепоты.

Препарат содержит нормальную копию гена RPE65, которая встраивается непосредственно в клетки сетчатки. Последние, в свою очередь, продуцируют нормальный белок, преобразующий свет в электрический сигнал в сетчатке, чтобы восстановить потерю зрения пациента. Для производства Лукстурны использовали природный аденоассоциированный вирус, модифицированный с использованием методов рекомбинантной ДНК, который транспортирует нормальный человеческий ген RPE65 в клетки сетчатки, способствуя восстановлению зрения.

Препарат показан только тем больным, у которых сохранились нормальные клетки сетчатки. Вводят данное средство с помощью субретинальной инъекции по отдельности в каждый глаз, при этом перерыв между процедурами должен быть не менее 6 дней. Чтобы уменьшить возможный иммунный ответ, пациентам следует принимать преднизолон.

Эффективность и безопасность препарата изучались в рамках программы клинических исследований с участием 41 пациента в возрасте от 4 до 44 лет с подтвержденной биаллельной мутацией RPE65. Достижение первичной конечной точки оценивали по способности участников проходить полосу препятствий при разных уровнях освещенности. Пациенты, которым вводили Лукстурну в течение года, показывали лучшие результаты по сравнению с контрольной группой.

Наиболее частые побочные эффекты препарата: конъюнктивальная гиперемия, развитие катаракты, повышение внутриглазного давления, разрыв сетчатки. Лукстурна имеет статус орфанного средства.

Для получения дополнительных доказательств долгосрочной эффективности и безопасности препарата производитель – компания Spark Therapeutics Inc. – планирует проведение дальнейших исследований.

Одобрен первый препарат для лечения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом

12 декабря FDA одобрило препарат Нукала (меполизумаб) для лечения взрослых пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА) – редким аутоиммунным заболеванием, при котором возникает генерализированное воспаление сосудов. Это первое одобренное FDA средство для лечения данного заболевания.

По данным Национальных институтов здоровья США, ежегодно диагностируется от 0,11 до 2,66 нового случая заболевания ЭГПА (ранее известный как синдром Черджа-Стросс) на 1 млн жителей, а в среднем его распространенность – 10,7-14 случаев на 1 млн взрослого населения. Для ЭГПА характерны такие проявления, как астма, высокий уровень эозинофилов, а также воспаление малых и средних кровеносных сосудов. Поражение сосудов негативно сказывается на различных системах организма, включая легкие, желудочно-кишечный тракт, кожу, сердце и нервную систему.

«До настоящего момента пациенты с этим редким заболеванием не имели доступа к лечению, одобренному FDA», – заявляет Бадрул Чодхури, директор Отделения пульмонологических, противоаллергических и ревматологических препаратов FDA. – Утверждение препарата Нукала удовлетворило острую потребность пациентов с ЭГПА. В ходе клинического испытания больные сообщали о значительном улучшении самочувствия».

Ранее препарат был одобрен в 2015 г. для лечения пациентов старше 12 лет со специфической формой астмы (тяжелая астма с эозинофильным фенотипом) в дополнение к существующей схеме лечения. Нукала представляет собой моноклональное антитело к интерлейкину-5 (IL-5). Его необходимо вводить подкожно в верхнюю часть руки, бедро или область живота 1 раз в 4 недели.

Безопасность и эффективность препарата Нукала оценивали в ходе 52-недельного исследования, в котором результаты его применения сравнивали с плацебо. Пациенты получали 300 мг препарата или плацебо путем подкожной инъекции 1 раз в 4 недели, при этом они продолжали базисную терапию оральными кортикостероидами (ОКС). С 4-й недели лечения дозировку ОКС постепенно снижали. Первичной конечной точкой эффективности было влияние препарата на возможность достичь ремиссии заболевания у пациентов, которые применяли ОКС в дозе не более 4 мг в перерасчете на преднизолон. По результатам исследования больные, принимавшие 300 мг данного средства, достигли более долгой ремиссии по сравнению с группой плацебо. Значительно более высокая доля испытуемых из первой группы достигла ремиссии на 36-й и 48-й неделях по сравнению с группой плацебо. Кроме того, большее количество пациентов из первой группы достигли ремиссии в течение первых 24 недель терапии, при этом ремиссия продолжалась оставшиеся 52 недели лечения.

Наиболее распространенные побочные эффекты на исследуемый препарат включали головную боль, реакции в месте инъекции, боли в спине, а также повышенную утомляемость.

Препарат производит компания GlaxoSmithKline.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила ***Ольга Татаренко***

Шляхи зменшення дитячої смертності

29 листопада за ініціативи народного депутата, заступника голови Комітету Верховної Ради з питань охорони здоров'я (далі – Комітету) Ірини Володимирівни Сисоєнко відбувся круглий стіл «Шляхи зменшення дитячої смертності».

Продовження. Початок у № 23.

Інтегроване ведення хвороб дитячого віку

Використовувати стратегію ВООЗ/ЮНІСЕФ – Інтегроване ведення хвороб дитячого віку (ІВХДВ) для дітей віком до 5 років – з метою зменшення рівня дитячої смертності порадила спеціалістам **старший науковий співробітник відділу проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ НАМН України», кандидат медичних наук Ірина Миколаївна Матвієнко**. У 2008 р. за підтримки ВООЗ та ЮНІСЕФ вона була адаптована до умов України. За порівнянням спікера, це «паличка-виручалочка» для сімейного лікаря на амбулаторному рівні в умовах реформування медицини.

Стратегія ІВХДВ базується на 3 фундаментальних напрямах (рис. 1).

Рис. 1

До переваг ІВХДВ належать:

• універсальний підхід (зручний для лікарів ЗПСМ, педіатрів, медичних сестер);

• сконцентрованість на класифікації, а не на діагнозі (оцінка небезпеки симптомів за принципом «світлофора»);

• спрямованість на демедикалізацію (пропонується обмежена кількість медикаментів для вирішення 75% клінічних проблем, передбачено повну відсутність імуностимуляторів, муколітиків);

• мінімізація потреби в лабораторних дослідженнях;

• фокус на вакцинацію та консультування батьків (включаючи способи попередження дитячого побутового травматизму);

• наявність електронного навчального посібника для дистанційного навчання.

Схематично ІВХДВ можна зобразити так (рис. 2).

«Ця стратегія реально працює! Результати пілотного проекту з впровадження стратегії ІВХДВ в окремих районах засвідчили зменшення нераціонального використання антибіотиків при гострих респіраторних вірусних інфекціях до 0% (після лекцій для батьків); частоти госпіталізації дітей (за рахунок поліпшення якості допомоги у ФАПах); рівнів неонатальної та постнеонатальної смертності. За даними Міжнародного банку реконструкції та розвитку, ІВХДВ має найбільший вплив на збереження коштів навіть у разі порівняння з програмами вакцинації. До того ж вона вписується в схему реформування вітчизняної медицини й не має аналогів в Україні. Ми розробили протокол, до складу якого входить буклет-схема («світлофор»), дані про дозування ліків відповідно до маси тіла дитини, рекомендації з харчування та консультування батьків. Створено плеєр для онлайн-навчання з відеоматеріалами, завданнями, фото. Він перебуває у вільному доступі. З приводу імплементації стратегії ІВХДВ неодноразово проводилися зустрічі з представниками МОЗ, тренінги для викладачів, але, на жаль, результат нульовий»,– висловила розчарування І.М. Матвієнко.

Травматизм

Заступник головного лікаря ДУ «Інститут травматології і ортопедії НАМН України» (м. Київ) Роман Володимирович Деркач оприлюднив актуальні дані щодо рівня смертності дітей внаслідок травм.

Травматизм – основна причина загибелі дітей віком 5-19 років у світі. Три причини травматизму – дорожній рух, утоплення і отруєння – входять у топ-15 причин смерті у віковій категорії 0-19 років. Поширеність дитячого травматизму в Україні невпинно зростає (+24% за останні два десятиліття). Найчастіше реєструються травми кінцівок. Частота політравми становить 1,5%, однак вона провокує найбільш тяжкі наслідки. У 2014 р. вітчизняні клініцисти стикнулися з новими видами травм у дітей – вогнепальними, мінно-вибуховими.

«Вітчизняна статистика необ'єктивна, оскільки смертність внаслідок травм, отруєнь та інших нещасних випадків виражена одним показником, а поняття «політравма» відсутнє. Більше того, фіксуються значні розбіжності між даними різних служб (Національної поліції, МОЗ, Держстат тощо). Потрібно працювати над введенням єдиної статистики травм, розвитком екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, створенням травматологічних центрів, навчанням спеціалістів, запровадженням інформаційних кампаній із профілактики травматизму, адже вони є потужним каталізатором зменшення дитячої смертності»,– прокоментував Р.В. Деркач.

Дитяча онкологія та онкогематологія

Науковий керівник відділення дитячої онкології Національного інституту раку (НІР) МОЗ України (м. Київ), доктор медичних наук Григорій Іванович Климнюк ознайомив аудиторію з результатами діяльності дитячої онкологічної служби.

Серед причин дитячої смертності у світі дитяча онкологія посідає 1-2-ге місця, в Україні – 5-7-ме. У структурі онкопатології в дітей лідирують лейкемії, мієлопроліферативні та мієлодиспластичні захворювання (25%), лімфоми та ретикулоендотеліальні новоутворення

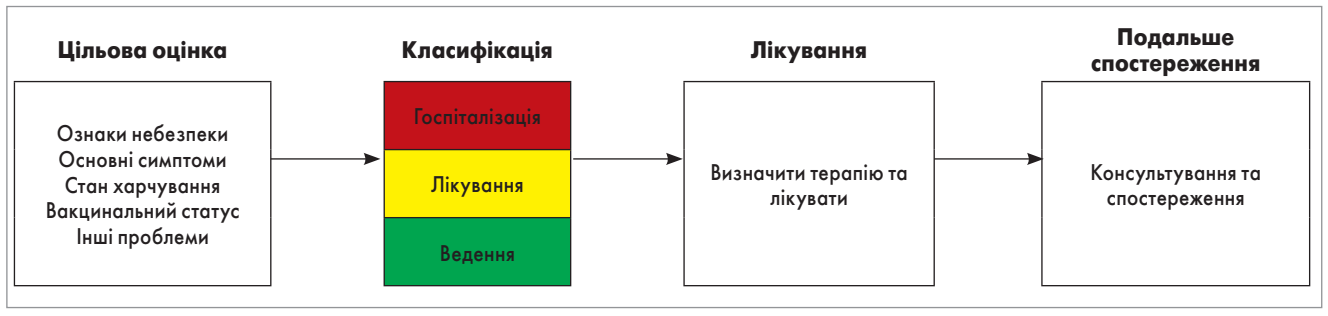


Рис. 2

(18%), новоутворення центральної нервової системи й інші внутрішньочерепні та внутрішньоспінальні (14%). Протягом 2002-2013 рр. зафіксовано 18 014 випадків онкопатології в дітей, у 2015 р. – 1078. Показник тривалої виживаності оцінюють у 2-20% залежно від виду новоутворення.

«Виживаність при саркомі м'яких тканин становить 58%, нейробластомі в групах високого ризику – 41%, саркомі Юінга – 42,5%, остеогенній саркомі – 79%, пухлині Вільмса – 76%. Ці доволі високі навіть порівняно з європейськими показники забезпечують стандартизація лікування та покращення фінансування починаючи з 2004 р. У НІР виконано понад 200 трансплантацій дітям, включаючи тандемні,– уточнив Г.І. Климнюк.– Проте досі актуальні забезпечення виконання протоколів лікування; неналежна ритмічність поставок ліків; врегулювання легітимності використання препаратів off label; складнощі з реєстрацією актиноміцину; невпорядкованість морфологічної та генетичної діагностики; низька доступність променевої діагностики; дефіцит середнього медичного персоналу (наприклад, у нашому закладі плинність кадрів височенна); часткове фінансування; відсутність системної державної програми з навчання дитячих онкологів та фахівців суміжних спеціальностей. Якщо зараз відправити на навчання за кордон 3-5 молодих лікарів з досконалим знанням мови, уже через 5 років матимемо в Україні зовсім інший рівень дитячої онкології».

Завідувач Центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку НСДЛ «Охматдит» (м. Київ), кандидат медичних наук Світлана Борисівна Донська констатувала, що, відповідно до рекомендацій Європейської асоціації дитячих онкологів (SIOPE), діти з онкопатологією повинні лікуватися в межах контрольованих клінічних студій. Для кожної нозологічної форми повинен бути не лише протокол, а й об'єднання професіоналів, які сумісно здійснюють лікування на базі стандартизованих принципів діагностики й терапії, а також забезпечено постійний контроль результатів.

Міжнародна співпраця України у сфері дитячої онкогематології розпочалася з програм стажування вітчизняних лікарів у Німеччині. Перша т. зв. кооперативна група сформувалася 1993 р. з обмеженої кількості фахівців (6 регіонів) та пацієнтів (n=118). З допомогою закордонних колег фахівці адаптували німецький протокол і відповідно до нього призначали терапію дітям з гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ). Показник виліковування становив 67% (для порівняння: до впровадження стандартизованих протоколів виживало лише 5% таких хворих). Особливістю проекту стало спільне обговорення кожного летального випадку, кожної допущеної помилки.

У 1995 р. кількість учасників кооперативної групи збільшилася (долучилися спеціалісти з 8 регіонів та 509 пацієнтів), а рівень безподійного виживання досяг 68%.

У 2002 р. українські спеціалісти брали участь у міжнародній клінічній студії BFM (лікарі 13 регіонів, 468 хворих). Тоді одужало 77% маленьких пацієнтів.

Протокол ALL IC-BFM 2009 з лікування ГЛЛ, що об'єднує 17 країн, підтримали вітчизняні фахівці з 14 областей (кількість пацієнтів – 837).

«Використання сучасних протоколів хіміотерапії дозволяє досягти одужання більш ніж 75% дітей із ГЛЛ. А це найпоширеніша в педіатричній популяції онкопатологія»,– зауважила С.Б. Донська.

Тема «Психічне здоров'я як фактор, який впливає на дитячу смертність» потрапила в поле зору **керівника відділу психічних розладів дітей і підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, доктора медичних наук Ігоря Анатолійовича Марценковського**.

Він відзначив, що проблеми, пов'язані з психічним здоров'ям (психічні розлади в батьків та/чи в дітей, у вагітних, післяпологові депресії та психози), безпосередньо впливають на рівень дитячої смертності, та підтвердив цю тезу даними наукових спостережень.

Відповідно до результатів роботи групи дослідників (Webb R.T. et al., 2010), наявність психічного розладу в обох батьків подвоює ризик раптової дитячої смертності (він є особливо високим, якщо порушення в батьків зумовлені алкогольною або наркотичною залежністю), тоді як у разі присутності вказаної патології лише в одного з батьків цей показник не відрізняється від такого в загальній популяції.

Підтверджено, що шизофренія в батьків не супроводжується більш високим ризиком летальних випадків серед дітей порівняно з іншими психічними порушеннями. Водночас, за словами І.А. Марценковського, у нашій країні досі поширена практика переривання вагітності в жінок, що страждають на шизофренію або інші психотичні розлади, хоча це не відповідає міжнародним морально-етичним нормам.

Довідка «ЗУ»

Нині Україна входить до десятки країн з найвищим рівнем самогубств. Середній показник суїцидів для нашої країни – 22 випадки на 100 тис. населення. Водночас в інших державах він нижчий – до 10 на 100 тис. населення (Греція, Італія, Гватемала, Філіппіни, Албанія і т. ін.).

Група вчених (Webb R.T. et al., 2016) детально вивчила ймовірність самогубств серед дітей, батьки яких страждають на тяжкі психічні розлади. Виявилося, що частота суїцидів серед цього контингенту в 5-10 разів вища за таку в загальній популяції. Якщо хворіли обоє батьків, ризик удвічі перевищував такий при наявності патології лише в батька чи матері. Науковці встановили, що батьки кожної 3-4-ї дитини, яка вчинила самогубство, мали психічні розлади. Подібна тенденція зберігалася і в подальшому: молоді дорослі, обидва батьки яких раніше лікувалися з приводу тяжких психічних розладів, у 6 разів частіше здійснювали суїциди порівняно з однолітками. Відносний ризик самогубства шляхом отруєння виявився вищим, аніж іншими способами.

Спостереження деяких експертів свідчать про наявність зв'язку між післяпологовою депресією (її поширеність оцінюють у середньому в 13%) та синдромом раптової смерті немовлят (Mitchell et al., 1992; Sanderson et al., 2012). Науковці пояснюють цей факт тим, що на фоні післяпологової депресії спостерігаються дефіцит грудного вигодовування, менша чутливість батьків до поведінки дітей, порушення батьківсько-материнської прихильності, зниження здатності об'єктивно оцінювати стан здоров'я та благополуччя дітей, а також адекватно реагувати на їх потреби.

«На рівень дитячої смертності впливає синдром дефіциту уваги та гіперактивності. Однак сьогодні захворювання адекватно не діагностується і не лікується через відсутність на вітчизняному ринку психостимуляторів, зокрема метилфенідату. Палкі дискусії викликає і можливість/обсяг надання психіатричної допомоги фахівцями первинної ланки. Якщо в США, Великій Британії це близько 40% часу щоденної практики сімейних лікарів, то в Україні спостерігається рішучий спротив з боку спеціалістів ЗПСМ щодо потенційної роботи з пацієнтами психіатричного профілю»,– перерахував «гарячі точки» І.А. Марценковський.

Проект програми «Здоров'я дітей – старт на все життя», створеної експертами ДУ «ІПАГ НАМН України», презентувала **завідувач інфекційного діагностичного боксованого відділення НСДЛ «Охматдит» (м. Київ), кандидат медичних наук Раїса Василівна Мостовенко**.

Він містить 3 складові (соціальну, медичну, психічну) і 4 модулі:

1) система заходів, спрямованих на зниження малюкової захворюваності та інвалідизації від перинатальної патології і вроджених вад розвитку;

2) збереження здоров'я дітей та забезпечення їх розвитку (педагогічний супровід здорових дітей, вдосконалення Календаря щеплень, популяризація здорового способу життя серед підлітків, забезпечення їх репродуктивного здоров'я);

3) технології профілактики та лікування найбільш значимих медико-соціальних захворювань у дитячому віці;

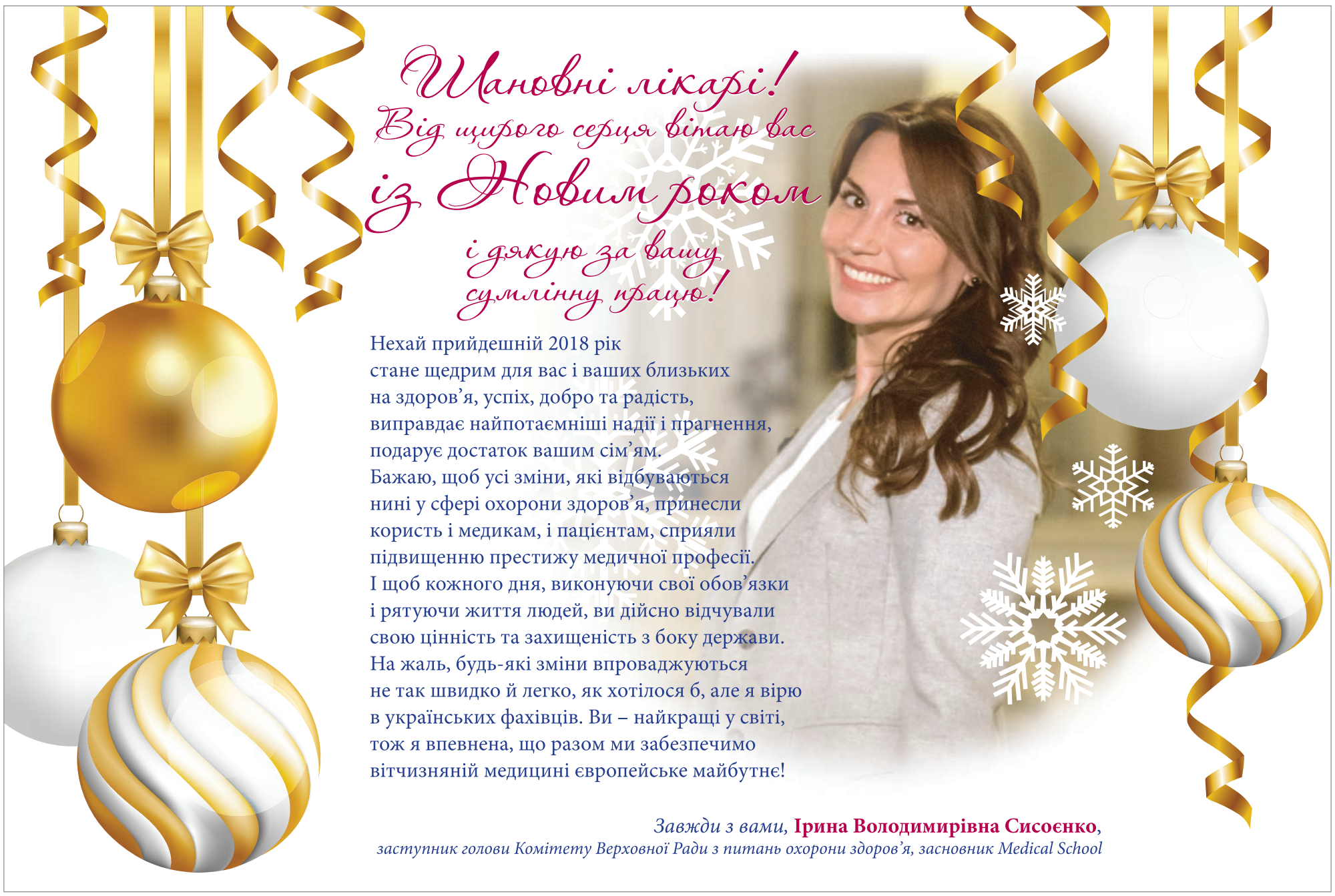
4) соціум і здоров'я дітей (вивчення впливу оточення сім'ї і середовища на здоров'я дітей та створення тематичних баз даних, медико-психологічний супровід сімей, що мають дитину з інвалідністю).

«Стратегія ІВХДВ – чудова і дієва опція, яка не потребує додаткових коштів. Я не розумію, чому її досі не запроваджено»,– висловила точку зору Р.М. Мостовенко.

Доступність педіатричної допомоги – не єдиний фактор, який впливає на стан здоров'я дітей та рівень малюкової смертності. Серед вагомих чинників – соціально-економічні умови життя, стан навколишнього середовища, якість освіти та медицини, чітка етапність надання допомоги, наявність перинатальних центрів в усіх регіонах, покращення пренатальної діагностики, психологічна допомога дітям та підліткам, належна імунопрофілактика керованих інфекцій, популяризація здорового способу життя. Принципово важливими є збереження педіатра як спеціаліста первинної ланки і державні гарантії фінансування первинної, вторинної та спеціалізованої допомоги дітям.

Канадський професор Майкл Фуллан стверджував, що «система може змінитися тільки тоді, коли буде створено єдність професіоналів». На думку модератора круглого столу І.В. Сисоєнко, саме охорона материнства й дитинства – «точка єднання» законодавців, лікарів, пацієнтів, педагогів і громадськості.

Підготувала **Ольга Радучич**



Т.Л. Можина, к.м.н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Железодефицит в практике семейного врача

Железодефицит (ЖД) относится к числу наиболее актуальных и глобальных проблем современной медицины. Согласно последним статистическим данным, около 2 млрд людей (≥30% населения земного шара) страдают этой патологией.

Наиболее часто ЖД диагностируют у женщин репродуктивного возраста с обильными менструальными выделениями, а также у пациентов с различными хроническими воспалительными заболеваниями (ХВЗ): у 45% больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), у 43-100% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у 24-85% больных хронической болезнью почек (ХБП) и 42,6% пациентов онкологических клиник (Cappellini M. et al., 2017).

ЖД ассоциируется с ухудшением качества жизни, прогрессивным снижением работоспособности, появлением усталости, а также развитием депрессии и когнитивных нарушений. ЖД является предиктором смертности при ХСН и ХБП (Peyrin-Biroulet L. et al., 2015). Такая высокая распространенность ЖД и неблагоприятные последствия обосновывают рассмотрение данной проблемы в практической деятельности врачей общей практики, в том числе семейных врачей, которые могут первыми распознать признаки дефицита железа, вовремя назначить необходимые препараты для его коррекции, предотвратив тем самым развитие железодефицитной анемии (ЖДА) и других осложнений.

Механизм возникновения ЖД при ХВЗ

Железо необходимо для всех живых организмов, так как его анионы входят в состав функциональных групп белков, транспортирующих кислород, и ферментов, катализирующих реакции образования энергии и различные метаболические процессы. Избыток свободного железа вызывает локальное повреждение тканей за счет повышенного образования радикалов, а также посредством активизации бактерий, использующих железо организма хозяина. Поэтому безопасные границы содержания железа в организме очень невелики и строго контролируются во избежание развития как ЖД, так и перегрузки этим микронутриентом.

Большое значение в обмене железа отводится процессам его транспортировки и хранения. Перенос ионов железа осуществляет главный железотранспортный белок – трансферрин, депонируется железо в другом белке – ферритине. Универсальным гуморальным регулятором метаболизма этого микроэлемента является гепсидин – белок, богатый цистеином и синтезируемый в печени. Именно гепсидин и его трансмембранный рецептор, ферропортин, контролируют основные пути транспорта железа и его биодоступность в организме человека. Уровень гепсидина регулируется плазменной концентрацией железа и размерами депо этого нутриента по принципу обратной связи. Ингибирующее влияние на гепсидин оказывают основные потребители железа – клетки-предшественники эритроцитов. Действие гепсидина заключается в снижении активности белка ферропортина, отвечающего за выход ионов железа из клетки в кровь: происходит накопление железа в энтероцитах, ферритине и задержка железа внутри макрофагов. Гепсидин – белок острой фазы воспаления, уровень которого повышается при любых воспалительных процессах и бактериальных инфекциях; в таких условиях синтез и высвобождение гепсидина индуцируются циркулирующими провоспалительными цитокинами, в частности интерлейкином-6. В результате увеличивается деградация ферропортина, блокируется выход железа из макрофагов и растет клеточное содержание железа. В конечном итоге это приводит к снижению уровня циркулирующего железа и развитию ЖД.

Различают абсолютный и функциональный ЖД. Абсолютный возникает при истощении общего запаса железа в организме, функциональный – при неспособности железа выйти из макрофагов ретикулоэндотелиальной системы, что обусловливает возникновение кинетического дисбаланса между увеличением потребности в железе костного мозга и запасами этого микроэлемента. Таким образом, пациенты с ХВЗ имеют более высокие потребности в железе, необходимые для поддержания относительно высокого уровня циркулирующего железа, по сравнению со здоровыми лицами. В результате значительного истощения запасов железа и длительного существования ЖД развивается ЖДА с присущей ей клинической картиной, нарушением работы многих внутренних органов и развитием характерных осложнений.

Новая дефиниция ЖД

Во врачебной среде существует некоторая неопределенность в отношении необходимости диагностирования и лечения ЖД у пациентов с ХВЗ: совпадение клинических проявлений ЖД с признаками основного заболевания, нечеткость лабораторных данных затрудняют диагностику этого состояния. Поэтому многие врачи недооценивают ЖД, несмотря на то что он может спровоцировать развитие ЖДА. Частично такая ситуация обусловлена гетерогенностью рекомендаций по диагностике и лечению ЖД при ХВЗ.

В настоящее время существует несколько дефиниций ЖД, одна из них разработана и представлена ВОЗ. К сожалению, термин, сформулированный ВОЗ, не предназначен для использования в клинических ситуациях, протекающих с повышением уровня ферритина, в том числе ХВЗ. Группа экспертов под руководством M. Cappellini (2017), проанализировав разнообразные определения ЖД, представленные разными медицинскими сообществами, рекомендуют в клинической практике применять следующую дефиницию этого состояния:

Мнение экспертов (Cappellini M. et al., 2017)
Дефиниция ЖД
ЖД представляет собой нарушение состояния здоровья, при котором доступность железа не соответствует потребностям организма; данная патология может протекать с/без анемии.

Клиника ЖД

Большинство из клинических проявлений ЖД (усталость, истощение) являются неспецифическими; это означает, что врачи не всегда вовремя распознают это состояние, вследствие чего ЖД не диагностируется и его коррекция не проводится.

Железодефицит при ХСН

Распространенность ЖД при ХСН возрастает по мере прогрессирования кардиологической патологии. Этиология ЖД при ХСН еще окончательно не изучена, но доказана ее связь с уменьшением абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) вследствие отека и увеличения гастроинтестинальных потерь, что частично обусловлено приемом антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, но в большей мере является следствием хронического воспалительного процесса. Диагностика ЖД при ХСН осложняется тем фактом, что основные симптомы ХСН (усталость, непереносимость физической нагрузки) совпадают с ключевыми признаками ЖД. Усталость у пациентов с ХСН может быть обусловлена ЖД и ассоциирована со снижением переносимости физической нагрузки и работоспособности. В одном исследовании, в котором применялся тест с 6-минутной ходьбой, было показано, что физическая нагрузка чаще провоцировала появление жалоб у пациентов с ХСН и ЖД по сравнению с больными ХСН, но не имевшими такого сопутствующего состояния (35 vs 27% соответственно; p=0,028); наиболее распространенным клиническим проявлением была усталость.

Сопутствующий ЖД при ХСН не только ограничивает переносимость физических нагрузок, но и ухудшает качество жизни вне зависимости от наличия анемии. В исследовании FAIR-HF у пациентов с ХСН, получавших внутривенные (в/в) инъекции железа по поводу ЖД, результаты теста с 6-минутной ходьбой значительно улучшились (p<0,001 на 4, 12 и 24-й нед) по сравнению с группой плацебо (Ankeri S. et al., 2009).

Доказано, что ЖД неблагоприятно влияет на исходы ХСН: наличие ЖД ассоциировано с возрастанием риска смертности на 40-60% и увеличением длительности стационарного лечения. Оказывается, риск госпитализации пациентов, не получавших лечение по поводу ЖД, возрастает в 2 раза по сравнению с больными, прошедшими курс терапии препаратами железа (относительный риск – ОР – 2,23; 95% ДИ 1,59-3,42; p<0,010). G. Filippatos и соавт. (2013) утверждают, что коррекция ЖД позволяет уменьшить длительность госпитализации больных ХСН (отношение шансов – ОШ – 0,39; 95% ДИ 0,19-0,82; p=0,009). Таким образом, скрининг ЖД является независимой терапевтической целью у больных ХСН.

Железодефицит при ХБП

ЖД при ХБП обусловлен снижением гастроинтестинальной абсорбции железа, мальнутрицией и кровопотерей, их повреждающее действие усиливается на фоне хронического воспалительного процесса. Кровопотеря у больных ХБП, как правило, обусловлена частым забором крови (в диагностических целях) и проведением некоторых лечебных манипуляций (диализ). Потребление железа также возрастает при использовании препаратов, стимулирующих эритропоэз: терапия эритропоэтином, необходимая для эффективной коррекции анемии почечного генеза, может усугубить ЖД и стать причиной недостаточного ответа на введение эритропоэтина. Доказано, что анемия, развивающаяся на фоне ХБП, ассоциируется со снижением качества жизни. T. Drueke и соавт. (2006) установили, что нормализация уровня гемоглобина приводит к значительному улучшению физического функционирования (p<0,001).

Наибольшая значимость ЖД при ХБП заключается в его способности трансформироваться в хроническую анемию. Анемия почечного генеза ассоциирована с увеличением риска заболеваемости и смертности. По данным C. Kovesdy и соавт. (2006), низкий уровень гемоглобина у больных ХБП, не нуждающихся в проведении диализа, коррелирует с достоверным возрастанием риска смертности в преддиализный период и развития терминального заболевания почек (ОШ при гемоглобине <11, 11-12 и 12-13 г/дл составляет соответственно 2,57 (95% ДИ 1,85-3,58), 1,97 (95% ДИ 1,45-2,66) и 1,19 (95% ДИ 0,86-1,63) по сравнению с уровнем гемоглобина >13 г/дл (p<0,001 во всех случаях).

Неблагоприятное прогностическое влияние на исходы ХБП подтвердили D. Keith и соавт. (2004). Исследователи установили, что пациенты с ХБП II-III стадии, у которых наступил летальный исход в течение периода наблюдения, гораздо чаще были подвержены анемии (II стадия – 42,1%; III стадия – 42,2%) по сравнению с выжившими больными (II стадия – 24%; III стадия – 28,3%).

Анемия при ХБП ассоциируется с высоким уровнем кардиоваскулярной заболеваемости, увеличением частоты госпитализации (ОШ 2,18; 95% ДИ 1,76-2,70), являясь одной из основных причин возникновения кардиоренального анемического синдрома.

Железодефицит при ВЗК

Основными причинами возникновения ЖД при ВЗК являются нарушение гастроинтестинальной абсорбции железа вследствие хронического воспаления, резекции кишечника (особенно при болезни Крона), мальнутриция и хроническая кровопотеря. В данном случае ЖД хорошо поддается медикаментозной коррекции до развития ЖДА.

ЖДА является одним из наиболее распространенных осложнений и частой внекишечной манифестацией ВЗК. Согласно литературным данным, около 50% больных ВЗК с диагностированной ЖДА не получают необходимого лечения. Авторы недавно опубликованного исследования утверждают, что $^1/_3$ пациентов с ВЗК не знают о наличии у них анемии и не обсуждают возможность ее возникновения с лечащим врачом (Danese S. et al., 2014). При этом большинство пациентов объясняют беспокоящую их слабость ВЗК, но не ЖДА. На самом деле, хроническая усталость, вызванная ЖДА, может быть достаточно интенсивной и снижать качество жизни больных ВЗК и анемией в той же мере, как абдоминальная боль и диарея. Восполнение запасов железа способствует значительному улучшению качества жизни пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона (p<0,001); изменения уровня гемоглобина (но не активности основного заболевания) ассоциированы с увеличением значений шкалы SF-36 (p=0,005).

Диагностика ЖД при ХВЗ

В настоящее время нет единого международного согласительного документа по диагностике и коррекции ЖД при ХСН, ХБП и ВЗК вне зависимости от наличия ЖДА. В некоторых руководствах ЖД выделяется в качестве самостоятельного состояния, при этом для его диагностики рекомендуется определить уровень гемоглобина, сывороточного ферритина и насыщения трансферрина. Несмотря на некоторое единодушие в выборе диагностических маркеров, эксперты различных международных организаций не смогли прийти к единому мнению в отношении определения пороговых значений указанных параметров. Принимая во внимание тот факт, что уровень сывороточного ферритина изменяется в условиях хронического воспаления, некоторые ведущие специалисты рекомендуют дополнительно установить активность воспалительного процесса посредством определения С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов. При этом в руководствах не вводятся пороговые значения этих показателей (наиболее распространенным нормативным значением СРБ является концентрация 5 мг/л, однако в некоторых согласительных документах этот показатель не считается верным). M. Cappellini и соавт. (2017), проведя тщательный анализ положений современных руководств по диагностике ЖД и анемии при различных ХВЗ, сформулировали следующий постулат:

Мнение экспертов (Cappellini M. et al., 2017)
Диагностика ЖД при ХБП, ХСН или ВЗК
Сывороточный ферритин <100 мкг/л или насыщение трансферрином <20%

Согласно мнению указанной группы экспертов, первоначальное обследование при этих заболеваниях должно включать оценку сывороточного ферритина, насыщения трансферрина, а также уровня гемоглобина (для диагностики ЖД, протекающего с низким или нормальным содержанием гемоглобина, а также для дифференциальной диагностики с ЖДА, при которой содержание железа находится в пределах нормативных значений, а концентрация гемоглобина снижена или сохранена). Следует принять во внимание проведение диализа при ХБП, активность и тяжесть воспалительного процесса при ВЗК. Поэтому M. Cappellini и соавт. считают, что гематологическое обследование больных ВЗК должно сочетаться с определением уровня СРБ, фекального кальпротектина/лактоферрина, при необходимости – с проведением инструментального обследования (эндоскопическое и ультразвуковое исследование).

Лечение ЖД при ХВЗ

Способы коррекции ЖД

В настоящее время лечение ЖД условно подразделяют на 2 подгруппы в зависимости от использования перорального или в/в

Таблица. **Преимущества и недостатки различных способов введения препаратов железа (Cappellini M. et al., 2017)**

Способ введения	Преимущества	Недостатки
Per os	Простота применения	Низкий (10-20%) уровень абсорбции в ЖКТ
	Низкая стоимость по сравнению с в/в ведением	Медленное восполнение запасов железа
		Снижение абсорбции при ХВЗ
		Раздражение ЖКТ
В/в	Быстрое восстановление запасов железа	Инъекции следует проводить только в стационаре, оснащенном необходимым оборудованием для проведения сердечно-легочной реанимации
	Эффективно при наличии ХВЗ	Возможность развития летальной аллергической реакции
	Низкая вероятность развития побочных действий со стороны ЖКТ	Побочные эффекты в месте введения
	Для достижения целевых значений сывороточного ферритина / насыщения трансферрина необходимо всего несколько инъекций	Более дорогой способ по сравнению с пероральным методом
		Качество и стабильность раствора, используемого для в/в введения, значительно варьируют в зависимости от производителя

способа введения препаратов железа; преимущества и недостатки каждого из них представлены в таблице.

Для лучшего понимания особенностей медикаментозной коррекции ЖД следует привести результаты систематического обзора, выполненного L. Peyrin-Biroulet и соавт. (2015), в котором ученые проанализировали положения 29 профессиональных руководств (8 американских, 6 европейских, 4 британских, 3 канадских, 2 международных, 2 французских, 1 польского, 1 австралийского, 1 мексиканского, 1 японского) по диагностике и лечению ЖД. В подавляющем большинстве практических руководств (18 из 27) пероральный способ введения препаратов назван первой линией терапии при ЖД. Пероральную терапию рекомендуется назначать представителям общей популяции, больным ВЗК, ХСН, ХБП, детям, а также беременным женщинам.

В/в способ введения препаратов железа рассматривается в качестве альтернативного метода лечения, который следует применять при недостаточной эффективности пероральной терапии, непереносимости или мальабсорбции солей железа. Этот способ коррекции ЖД также может использоваться при лечении анемии, индуцированной химиотерапией, абсолютном и функциональном ЖД. Авторы обзора подчеркивают, что в/в введение препаратов железа у больных ХСН может спровоцировать перегрузку объемом и ухудшить течение основного заболевания.

Цели терапии

В некоторых практических руководствах по диагностике и лечению ЖД назначенная терапия считается эффективной при условии достижения строго фиксированных значений гемоглобина, в других терапевтической целью является повышение уровня гемоглобина на 1-2 г/дл в месяц. При ХБП, ХСН и ВЗК рекомендуется тщательно контролировать уровень ферритина: по окончании курса лечения его значения должны превышать 100 мкг/дл (в некоторых руководствах вводится более высокое пороговое значение: >200 мкг/л).

В некоторых согласительных документах в качестве терапевтической цели используется другой показатель – насыщение трансферрина. Критерием эффективности проводимой терапии является увеличение исходных значений данного маркера на 20% (в двух рекомендациях указываются иные пороговые значения: 30 и 50% соответственно).

Препарат выбора для перорального приема

В качестве препарата выбора для проведения пероральной терапии может рассматриваться Сорбифер Дурулес, содержащий 320 мг сульфата железа, что соответствует 100 мг двухвалентного железа и 60 мг аскорбиновой кислоты, улучшающей всасывание и усвоение данного микроэлемента. В отличие от препаратов трехвалентного железа прием Сорбифер Дурулеса позволяет достаточно быстро (спустя 2-3 нед) восстановить уровень гемоглобина. Кроме того, технология производства препарата обеспечивает постепенное и непрерывное высвобождение ионов железа, равномерное поступление лекарственного средства в течение длительного времени, что позволяет избежать создания высокой локальной концентрации железа и предотвратить раздражение слизистой оболочки ЖКТ. Специальная оболочка, которой покрыты таблетки Сорбифер Дурулес, защищает зубы от образования на них желтой каймы при длительном курсе лечения. Рекомендованная схема применения предполагает прием 1 таблетки 2 р/сут на протяжении 3-4 мес под контролем клинического анализа крови до нормализации уровня гемоглобина. Эффективность препарата Сорбифер Дурулес в лечении ЖД различного генеза подтверждена многими отечественными учеными, в том числе А.И. Мартыновым и соавт. (2000), Г.И. Козинец и соавт. (2008).

Таким образом, ЖД – это чрезвычайно распространенное состояние в практике семейного врача, своевременная и эффективная коррекция которого позволит повысить качество жизни больных ВЗК, ХСН и ХБП, уменьшить заболеваемость и смертность в этих когортах больных. Высокая терапевтическая эффективность Сорбифер Дурулеса, хорошая переносимость, обусловленные составом и техническими особенностями производства, позволяют успешно использовать данный препарат для лечения ЖД в амбулаторной практике даже у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Список литературы находится в редакции.

Цефанейро

Cefaneuro

Спокій від природи

- натуральний заспокійливий засіб
- для дорослих та дітей від 1 року
- не викликає звикання
- не викликає сонливості протягом дня
- простий режим дозування

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦЕФАНЕЙРО

Склад: діючі речовини: 1 т. містить Avena sativa Ø 30 мг, Gelsemium trit. D4 30 мг, Ignatia trit. D4 30 мг, Passiflora incarnata Ø 30 мг, допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат. Фармакологічні властивості. Дія препарату обумовлена діючими речовинами, що входять до його складу, та виразно спрямована на нервову систему. Цефанейро чинить заспокійливу дію. Показання. Відповідно до принципів гомеопатії. Серед них: нервові збудження з розладами сну. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність та годування груддю. Спосіб застосування та дози. Дозу і тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Якщо не призначено іншу дозу, у випадку гострих станів дорослим слід приймати по 1 таблетці щопівгодини або щогодини, але не більше 6 разів на добу. У випадку хронічного перебігу захворювання приймати по 1 таблетці 1–3 рази на добу. Таблетку розчиняють у роті для покращення її ефективності. Застосовувати препарат більше одного тижня можна тільки після консультації з лікарем. Консультація з лікарем також потрібна у випадку, якщо, на думку пацієнта, ефективність препарату надто висока або надто низька. Діти. Перед застосуванням препарату слід проконсультуватися з лікарем. Препарат можна застосовувати дітям віком від 1 року. Тривалість курсу лікування залежить від перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Дітям віком 1–6 років слід приймати не більше половини дози для дорослого. Дітям віком 6–12 років слід приймати не більше ☒ дози для дорослого. Для дітей віком від 1 до 6 років таблетку можна подрібнити або розчинити у воді. Передозування. Про випадки передозування не повідомлялось. Побічні реакції. Не виявлені. На початку лікування гомеопатичним препаратом можуть тимчасово посилитись наявні симптоми, що потребує консультації лікаря. При індивідуальній непереносимості будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості. Р. п. № UA/14251/01/01

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

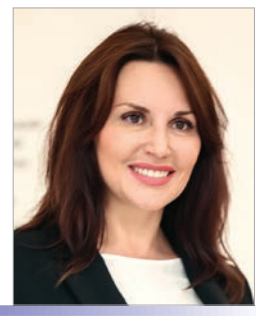
З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для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

Medical SCHOOL

www.medschool.org.ua

Я не можу лікувати хворих, але можу зробити свій внесок в освіту медичних працівників, щоб ті, хто лікує хворих, були максимально висококваліфікованими.

І.В. Сисоєнко



Є.В. Гріжимальський, к.м.н., завідувач відділення анестезіології і реанімації пологового будинку «Лелека», м. Київ

Застосування периферичних венозних катетерів у клінічній практиці медичної сестри

Є.В. Гріжимальський

Катетеризація судинного русла є рутинною медичною маніпуляцією. За один рік у світі встановлюється понад 500 млн периферичних венозних катетерів (ПВК). Найчастіше цей метод застосовується у відділеннях анестезіології та реанімації, хірургічних відділеннях різного профілю. Здійснення внутрішньовенної терапії через ПВК має переваги як для медичних працівників, так і для пацієнтів: надійний та якісний венозний доступ, можливість швидкого та ефективного введення точної дози лікарських препаратів, економія часу медичного персоналу, що витрачається на венепункції в разі частих внутрішньовенних ін'єкцій. Застосування ПВК також мінімізує психологічне навантаження на хворого, забезпечує рухову активність і комфорт пацієнта.

У країнах Північної Америки та Західної Європи внутрішньовенна інфузійна терапія (ІТ) через голку не виконується. Це пов'язано з високим ризиком ускладнень через дислокації голки з вени, неможливістю проведення тривалої ІТ, необхідністю здійснення частих повторних пункцій вен тощо. Крім того, часті повторні пункції вен підвищують ризик уколу голкою і зараження медичного персоналу.

У разі правильного вибору ПВК, дотримання всіх правил катетеризації периферичних вен і догляду за ПВК можливе проведення ІТ протягом ≥96 год без заміни катетера.

До можливих ускладнень проведення ІТ за допомогою ПВК належить насамперед розвиток флебітів або тромбофлебітів, а також гематом або інфільтрації тканин інфузійним розчином. Для персоналу проведення ІТ може бути пов'язано із зараженням захворюваннями, що передаються гематогенним шляхом, у разі уколу голкою-провідником або шляхом потрапляння інфікованої крові пацієнта на пошкоджену шкіру або слизові оболонки медичного працівника.

В Україні з початку 90-х років минулого століття катетеризація периферичних вен і проведення ІТ входить до професійних обов'язків медичних сестер. Попри наявність на вітчизняному ринку сучасних, якісних, безпечних ПВК, проведення ІТ через голку в периферичній вені, на жаль, залишається рутинною практикою.

Установка ПВК показана при проведенні ІТ будь-якої тривалості, повторному внутрішньовенному введенні лікарських препаратів або коли потрібен венозний доступ під час виконання різних медичних маніпуляцій або хірургічних втручань.

Медична сестра повинна приймати рішення щодо вибору ПВК після оцінки стану вен конкретного пацієнта. Найчастіше в нашій країні для проведення ІТ використовується серединна ліктьова вена (vena mediana cubiti). Проте у всіх довідниках і протоколах Північної Америки та Західної Європи ця вена не рекомендується для катетеризації. Її пункція рекомендована у двох випадках: взяття крові на аналіз лаборантом і в разі надання екстреної медичної допомоги (вена «швидкої допомоги»). Також цю вену використовують, якщо вона є єдиною доступною веною.

Обираючи катетер, необхідно враховувати особливості пацієнта, план лікування, швидкість передбачуваної інфузії та тривалість застосування ПВК. Оптимальним є катетер, що характеризується мінімальною частотою ускладнень і може використовуватися максимально довго.

З метою вивчення факторів ризику розвитку флебіту (найпоширенішого ускладнення катетеризації периферичних вен) були проведені клінічні дослідження та метааналізи. Важливою причиною флебітів є деякі лікарські препарати, що призначаються внутрішньовенно (розчин хлориду калію, аміодарон, окремі антибіотики). Розчини для парентерального харчування доцільно вводити лише через центральний венозний катетер.

Розмір катетера потрібно обирати з урахуванням стану периферичних вен, об'єму інфузії та властивостей інфузійного розчину. У дорослих пацієнтів найчастіше використовуються катетери діаметром 20G, у відділеннях анестезіології віддають перевагу катетерам 18G. Для кожного розміру ПВК існує своя сфера застосування (табл). Зокрема, через тонкі ПВК погано проходять в'язкі рідини і еритроцитарна маса.

У ПВК може бути додатковий порт для ін'єкцій (портований ПВК). У Європі та Україні традиційно використовуються портовані ПВК, тоді як у США та Японії поширені непортовані. Це пов'язано з тим, що наявність ін'єкційного порту у ПВК розцінюється як джерело контамінації лінії або системи. Однак таке припущення вимагає перевірки.

Для гарантування безпеки медичного персоналу запропоновано використання безпечних ПВК, що є особливо актуальним під час роботи з пацієнтами з груп підвищеного ризику (хворі на СНІД, гепатит В і С, необстежені особи). На жаль, безпечні катетери, поширені в США і державах Західної Європи, поки що

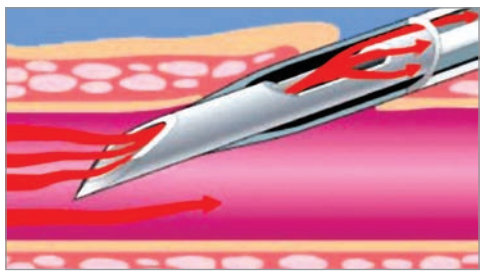


Рис. Катетеризація вени ПВК з вікном гемоконтролю (SMART-SLOT)

не знайшли широкого застосування в Україні.

Утім, нещодавно вітчизняна компанія представила перший безпечний ПВК на нашому ринку – ПВК Ю-Флекс. Зберігаючи всі переваги попередників, канюля Ю-Флекс є «безкровною» (виключає контакт медичного персоналу з кров'ю хворого). Наявність силіконової вставки в її корпусі та тефлоновий порт для ін'єкцій на гнучкому відведенні роблять канюлю безпечною при контакті з кров'ю хворого, що містить віруси гепатиту або СНІДу. Крім того, завдяки гнучкому відведенню вона дозволяє маніпулювати інфузійним доступом без ризику розвитку травматизації, флебітів, що підвищує рівень безпеки пацієнтів і зручність роботи медичного персоналу.

Ще одна інновація – система Венопорт Плюс, що має так зване вікно гемоконтролю SMART-SLOT (боковий отвір поблизу кінчика голки). Воно дозволяє візуалізувати кров між катетером і голкою, не чекаючи її появи в індикаторній камері, як при використанні звичайної канюлі: щойно канюля потрапляє у вену, кров за рахунок капілярного ефекту підфарбовує її. Таким чином, зменшується кількість невдалих спроб і мінімізується вірогідність наскрізного проколу вени (рис.). Катетери такого типу широко використовуються у Європі в дитячих відділеннях та відділеннях неонатальної реанімації.

Таблиця. **Розміри ПВК (у G, мм) і сфери застосування**

Розмір	Колір	Діаметр, мм	Довжина, мм	Потік, мл/хв	Призначення
14G	червоний	2	45	240	Для швидкого переливання великих об'ємів рідини або препаратів крові в екстрених випадках
16G	сірий	1,7	45	180	
18G	зелений	1,3	32	80	Для переливання препаратів крові та великих об'ємів інфузії
20G	рожевий	1,1	32	54	Для великих об'ємів інфузії та тривалої ІТ
22G	синій	0,9	25	33	Для тривалої ІТ, педіатрія
24G	жовтий	0,7	19	20	Для пацієнтів з тонкими венами, короткострокових інфузій, педіатрія

Практичні поради

1. Слід дотримуватися правил асептики й антисептики.
2. Спочатку катетеризують дистальнішу вену, у разі потреби повторної катетеризації її проводять проксимальніше від місця попереднього втручання. Варто уникати місця згину кінцівки.
3. З метою забезпечення комфорту пацієнта катетеризують вени з недомінантного боку тіла (у правшів – лівий, у лівшів – правий).
4. Катетеризують вени з боку, протилежного оперативному втручанню, щоб анестезіолог і хірург під час оперативного втручання не заважали один одному.
5. Після встановлення ПВК доцільно використовувати спеціальні прозорі асептичні пов'язки. Це зменшує ризик інфекційних ускладнень і дозволяє контролювати стан місця катетеризації. Заміна пов'язки здійснюється в разі потреби (щоденна заміна чистої пов'язки не потрібна).
6. Після встановлення катетера до, між і після проведення інфузії слід промивати його 0,9% розчином хлориду натрію. Якщо катетер не використовується, промивання ПВК має здійснюватися раз на 24 год.
7. ПВК не використовують для взяття аналізів крові, крім моменту встановлення катетера.
8. Заміна ПВК повинна здійснюватися на вимогу, а не через певний проміжок часу. Сучасні ПВК можна використовувати ≥96 год. Термін служби катетера насамперед залежить від матеріалу виготовлення та якості догляду.
9. ПВК негайно видаляють у разі підозри на появу флебіту або інших ускладнень.
10. Якщо канюля ПВК розташована під шкірою, а голка-провідник почала вилучатися з канюлі, повторне введення голки в канюлю є категорично неприпустимим через високу ймовірність ускладнень.

ІТ з використанням ПВК – невід'ємна частина сучасного лікувального процесу. Здійснення ІТ через голку слід розглядати як застарілу технологію, що асоціюється з підвищенням вірогідності ускладнень і професійних ризиків.

А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

D-димер как маркер тромбообразования и его применение в клинической практике

Лабораторный тест для определения D-димера по частоте измерений является одним из самых востребованных в практическом исследовании системы свертывания крови. Он занимает четвертое место по количеству назначений после протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и фибриногена.

С момента открытия D-димера (1970-е годы) и начала его применения в клинической практике (1990-е годы) анализ крови на D-димер прочно вошел в арсенал часто используемых тестов врачами многих специальностей для диагностики заболеваний, связанных с патологическим тромбообразованием. D-димер является конечным продуктом такого жизненно важного для организма процесса, как фибринолиз. В 1893 г. термин «фибринолиз» предложил использовать французский физиолог Dastre, а в 1905 г. ученый из Германии Morawitz высказал предположение, что в фибринолизе принимают участие некоторые ферменты. Это в 1959 г. подтвердил доктор Sherry (США), который доказал, что активатором фибринолиза является плазмин, образующийся из его предшественника – плазминогена. В 1973 г. одновременно две исследовательские группы сообщили об обнаружении уникального фрагмента, полученного при гидролитическом расщеплении белка фибрина ферментом плазмином в сыворотке человека. Позже этот фрагмент получил название D-димер и его начали использовать в качестве инструмента для диагностики различных заболеваний. Многие клинические состояния характеризуются увеличением концентрации D-димера в плазме крови (табл. 1).

Механизм образования D-димера

В настоящее время для диагностики тромбоза используются продукты расщепления фибриногена (рис. 1). Фибриноген при действии тромбина образует мономеры фибрина путем расщепления двух небольших фрагментов – фибринопептидов А и В. Во время этого процесса отрицательный заряд Е фибриногена (красные кружочки) преобразуется в положительный заряд, что позволяет спонтанно полимеризоваться мономерам фибрина в полимер, который стабилизируется водородными связями. Тромбин также активирует фактор XIII (фермент трансглутаминаза), который стабилизирует исходный полимер фибрина путем каталитического образования сшитых ковалентных связей между соседними D-доменами (зеленые кружочки). Под действием тканевого активатора плазминогена (t-PA), являющегося сериновой протеазой, из неактивного плазминогена образуется активный плазмин, который расщепляет фибрин на множество мелких фрагментов – продукты деградации фибрина (ПДФ). D-димер, образованный из двух смежных сшитых мономеров, является одним из основных ПДФ. В отличие от конечных продуктов расщепления фибриногена, которые представлены в виде отдельных фрагментов D и E, при расщеплении поперечно-сшитых фактором XIIIa волокон фибрина образуются более крупные фрагменты – D-димеры, тримеры D-E-D, поскольку плазмин не способен расщеплять ковалентную связь между D-доменами.

Таким образом, действие фибринолитической системы направлено на лизис фибрина, а при чрезмерной активации – и фибриногена. В результате образуется смесь продуктов деградации фибрина/фибриногена. ДФ – это крупные фрагменты (D-димеры и тримеры), а продукты деградации фибриногена – отдельные олигопептиды с небольшой молекулярной массой. Только продукты деградации поперечно-сшитого фибрина содержат D-димеры. При этом действует правило:

Сгусток + фибринолиз = D-димер образуется
Нет сгустка + фибринолиз ≠ D-димер не образуется

D-димер относится как к маркерам активации свертывания и фибринообразования, так и к маркерам активации фибринолиза. Период полужизни D-димера составляет примерно 8 часов, клиренс осуществляется через почки и ретикуло-эндотелиальную систему. Определение D-димера является наиболее распространенным лабораторным маркером активации свертывания и фибринолиза.

Методы определения D-димера

1. Качественные и полуколичественные:

• реакция агглютинации латексных частиц (плазма).

2. Количественные:

• иммунохроматография; Point-of-Care (диагностика по месту лечения);

• ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay; ферментсвязанный иммуносорбентный метод);

• иммунодиффузия на порозных мембранах;

• иммунотурбидиметрия.

Краткая характеристика методов

1. Методы определения D-димера, основанные на латексной агглютинации.

К плазме, содержащей D-димер, добавляют латексные шарики, покрытые моноклональными антителами против D-димера, и отмечают время появления макроскопической агглютинации на предметном стекле. Это недорогие и легковыполнимые исследования. Они имеют умеренную чувствительность, но более высокую специфичность по отношению к тромбозу глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

2. Метод иммунохроматографии.

Относительная нечувствительность тестов латексной агглютинации стала причиной разработки более чувствительных тестов, основанных на иммунохроматографической экспресс-диагностике. Этот метод сочетает в себе скорость проведения исследования (от 2 мин) с высокой чувствительностью. Отмечена особая ценность иммунохроматографического метода при ТГВ.

3. Метод ELISA.

Этот метод имеет высокую чувствительность, но относительно низкую специфичность, что в значительном числе случаев ассоциировано с ложно положительными результатами. Метод заключается в добавлении в лунки микропланшетов, покрытых антителами к D-димеру исследуемой плазмы. После инкубации вносят меченные ферментом антитела и после остановки реакции производят колориметрическое измерение. Метод ELISA является трудоемким, занимает много времени, а также требует специального оборудования что делает его непрактичным для рутинного использования в клинической практике.

4. Иммунодиффузия на порозных мембранах.

За последние годы были разработаны иммуноферментные методы определения D-димера, которые позволяют получать результат в течение 10 минут. В них используются порозные мембраны, покрытые антителами, которые захватывают D-димер. Плазму больного фильтруют через мембрану и затем к фильтрату добавляют меченые антитела, чтобы определить связанный D-димер.

5. Иммунотурбидиметрия.

Одним из вариантов латексного метода определения D-димера является метод микролатексной агглютинации, или иммунотурбидиметрический. При добавлении плазмы пациента, содержащей D-димер, к реагенту происходит увеличение оптической плотности раствора, которая прямо пропорциональна концентрации D-димера в исследуемом образце. Коммерческие наборы для определения D-димера разработаны для автоматических анализаторов (биохимических и коагулометров), что позволяет выполнять исследования этого аналита в рутинном режиме.

Таблица 1. **Состояния, связанные с повышением уровня D-димера**

Патологические	Непатологические
Состояние после травмы	Курение
Преэклампсия/эклампсия	Возраст (здоровые люди старшего возраста)
Онкопатология	Нормальная беременность
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	Послеоперационное состояние
Серповидно-клеточная анемия	Инвазивные манипуляции
Артериальный и венозный тромбоэмболизм	Малоподвижность или длительная иммобилизация
Фибрилляция предсердий	Длительный прием эстрогенных препаратов
Острый коронарный синдром	
Инсульт	
Острое желудочно-кишечное кровотечение	
Нефротический синдром	
Инфекции, сепсис, воспаление	
Легочная эмболия	
Заболевания почек	
Острая почечная недостаточность	
Заболевания печени	
Инфаркт миокарда	
Стресс	

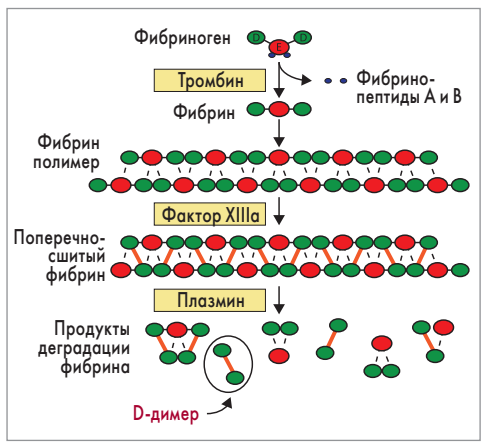


Рис. 1. Механизм образования D-димера

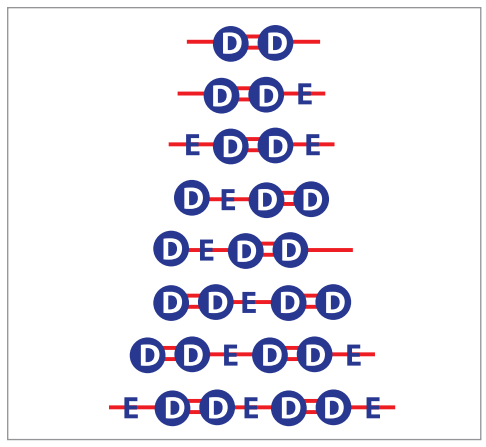


Рис. 2. D-димерный антиген, состоящий из множества фрагментов D и E

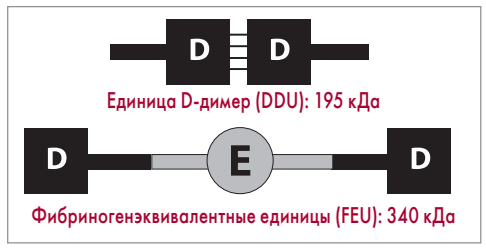


Рис. 3. Два типа единиц для D-димера: DDU и FEU

Два типа единиц измерения D-димера

1. ***D-Dimer Units (DDU)*** – для методов, использующих очищенный D-димер в качестве калибратора.

2. ***Fibrinogen Equivalent Unit (FEU)*** – фибриногенэквивалентные единицы; для методов, использующих в качестве калибратора ПДФ, образующиеся под действием плазмина.

Размерность единиц указывается производителем теста (нг/мл, мкг/мл, мкг/л).

Референтные значения D-димера

Пороговые значения для D-димера в зависимости от единиц измерения:

1. DDU ≤0,25 мкг/мл (250 нг/мл или 250 мкг/л);

2. FEU ≤0,5 мкг/мл (500 нг/мл или 500 мкг/л).

Числовые значения легко конвертируются друг в друга, так как масса одной единицы FEU равна половине DDU. Например, 0,5 мкг/мл FEU = 0,25 мкг/мл DDU.

Если концентрация D-димера в плазме меньше указанных пороговых значений, то наличие тромбоза у пациента можно исключить.

Ограничения при определении D-димера

Тест на D-димер является нестандартизированным маркером. На сегодня известно около 30 коммерческих тест-систем для определения D-димера, имеющих определенные различия, поскольку каждый производитель устанавливает свой собственный метод стандартизации.

Основными причинами ограничения метода являются:

• использование различных моноклональных антител (более 20), отличающихся по специфичности и чувствительности;

• отсутствие Международного Референтного Стандарта (International Reference Preparation);

• отсутствие стандартного калибратора;

• различные единицы измерения, используемые для различных методов.

Отсутствие стандартизации различных тест-систем для опреления D-димера означает, что результаты, референтные интервалы и значения cut-off не могут быть экстраполированы для различных методов. При количественном измерении D-димера одного и того же пациента различными тест-системами получаются различные результаты, сравнивать которые некорректно.

Причины различия в анализах на D-димер

1. D-димерный антиген не является гомогенным, а состоит из соединений, содержащих фрагменты D и E с различной молекулярной массой (рис. 2).

2. При анализе D-димера используются разные антитела, буферы, измерительная техника и стандарты.

Такая вариабельность в типах и единицах измерения D-димера привела к путанице в некоторых лабораториях, особенно когда необходимо было установить порог для исключения венозной тромбоэмболии.

Следует помнить, что существует 2 различных типа единиц для D-димера (рис. 3):

• единица D-димер – DDU с м. м. 195 кДа;

• единица эквивалентности фибриногена – FEU с м. м. 340 кДа.

При установлении пороговых значений D-димера для исключения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и правильной интерпретации результатов теста крайне важно учитывать единицы измерения.

Методы определения D-димера основаны на его взаимодействии с моноклональными антителами к специфическим эпитопам в D-доменах молекул фибрина. Эти специфические антитела связываются с D-димерами, содержащими D-D ковалентные связи, но не вступают в реакцию с фибриногеном и растворимыми фибрин-мономерными комплексами (РФМК). D-димер, обнаруживаемый в плазме, – это ПДФ, но не фибриногена и РФМК.

Клиническая значимость D-димера

Измерение уровня D-димера показано с целью:

• исключения ВТЭ;

• диагностики и мониторинга диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома);

• определения длительности антикоагулянтной терапии.

Необходимость определения D-димера остается дискуссионной при оценке:

• прогноза течения заболеваний сердечно-сосудистой системы;

• вероятности неблагоприятных исходов беременности;

• риска тромбоэмболии при других патологиях.

Венозный тромбоэмболизм

ВТЭ является собирательным понятием, объединяющим такие патологии, как ТГВ и ТЭЛА. Образование тромба в сосудистом русле всегда приводит к активации фибринолиза и появлению в крови ПДФ. Чувствительность определения D-димера в диагностике ВТЭ очень высокая – 90-100%. Этот анализ проводится для подтверждения наличия тромбоза. При оценке результатов исследования следует учитывать то, что повышение уровня D-димера в крови только указывает как на образование фибрина, так и на лизис фибринового сгустка, однако не предоставляет ответа на вопрос, в каком отделе сосудистого русла, в каком объеме и по какой причине он возник; в каждом конкретном случае это определяют с помощью клинических и визуализационных методов (в частности, допплерометрии). Уровень D-димера при ТЭЛА практически не зависит от локализации тромба. Тест на D-димер отличается высокой негативной прогностической точностью – 97-100%. Отрицательный результат анализа практически всегда свидетельствует об отсутствии тромбов в кровеносном русле.

Существуют определенные ограничения относительно использования D-димера при ВТЭ (табл. 2).

Необходимо отметить, что результат теста на D-димер может быть отрицательным при ТЭЛА, если тромб образовался давно (≥2 нед) или имеет очень маленький размер. Может наблюдаться ложное возрастание уровня D-димера при наличии высокого титра IgM. В случае превышения порогового значения необходимо подтверждение диагноза с помощью допплерометрии, спиральной компьютерной томографии или контрастной венографии. Еще одним стратегическим подходом в диагностике ВТЭ является использование клинико-анамнестических шкал (шкала Wells).

ДВС-синдром

ДВС-синдром характеризуется системной активацией системы гемостаза с внутрисосудистым свертыванием и усилением фибринолиза. Если пациенты не получают соответствующего лечения, это приводит к истощению количества тромбоцитов, факторов и ингибиторов свертывания крови, в результе чего могут возникать жизнеугрожающее кровотечение и/или тромбоз. ДВС-синдром чаще наблюдается у пациентов с инфекционными воспалительными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, травмами или акушерской патологией.

ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) гармонизировал руководство по диагностике и лечению ДВС-синдрома. D-димер включен в руководство ISTH как рекомендуемый лабораторный тест для оценки тромбообразования и фибринолиза у пациентов с ДВС-синдромом.

Антикоагулянтная терапия

Антикоагулянты непрямого действия

После окончания курса лечения антикоагулянтами непрямого действия (АНД) у пациентов (в том числе пожилых) количественное определение уровня D-димера дает ценную информацию для оценки индивидуального риска ВТЭ. При использовании статистических методов были определены зависимые от возраста пороговые уровни (cut-off) D-димера в отношении риска ВТЭ, составляющие при использовании различных тест-систем 250-700 мкг/л (при измерении концентрации в FEU) для пациентов <70 лет и 450-1000 мкг/л (FEU) – >70 лет (рис. 4).

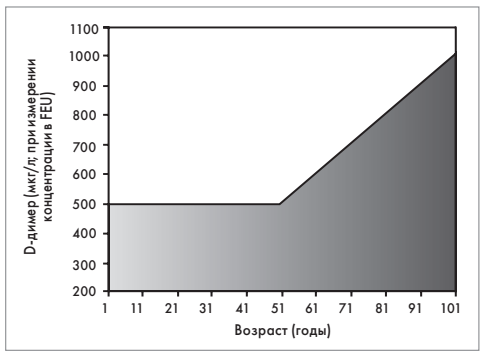


Рис. 4. Пороговые уровни D-димера в зависимости от возраста

Через 30 дней после отмены варфарина нормальный уровень D-димера имел очень высокую отрицательную прогностическую ценность в отношении рецидива ВТЭ, особенно у пациентов с врожденной тромбофилией или впервые развившимся спонтанным тромбозом, а повышенные уровни D-димера соответствовали более высокому риску ВТЭ.

При этом отрицательный результат теста на D-димер через 2 нед после окончания 3-месячного курса лечения варфарином был связан с 3,5%, а положительный – с 8,9% риском повторного ВТЭ в течение года. Эти данные свидетельствуют о важной роли D-димера в определении оптимальной длительности курса лечения АНД для профилактики рекуррентных венозных тромбозов.

Гепаринотерапия

Эффективность гепаринотерапии определяется изменением уровня D-димера в динамике. Снижение концентрации D-димера свидетельствует о правильно подобранной дозе гепарина у пациентов с активацией гемостаза любой этиологии. Тест также информативен при лечении низкомолекулярными гепаринами. Введение эноксапарина в течение 2-3 нед сопровождалось снижением уровня D-димера в 1,5-2 раза, а 10-дневное применение – на 23%.

Сердечно-сосудистая система

Концентрация D-димера возрастает у пациентов с острыми ишемическими событиями, включая инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию. У пациентов с болью в области грудины повышенный уровень D-димера является ранним маркером ишемии коронарных артерий и независимым прогностическим маркером инфаркта миокарда.

В исследовании, изучавшем 18 биомаркеров ишемической болезни сердца, в когорте из более чем 27 тыс. женщин в период менопаузы только уровень D-димера был значительно увеличен и являлся независимым фактором риска.

В работе R. Marcucci и соавт. было показано, что концентрация D-димера достоверно выше при хронической сердечной недостаточности (ХСН) IV ФК по сравнению с таковой на фоне ХСН II-III ФК. В данном исследовании с участием 214 пациентов с ХСН II-IV ФК убедительно доказано, что повышение содержания D-димера является значимым предиктором неблагоприятного исхода (смертности) при ХСН.

Уровень D-димера при беременности

У беременных женщин даже в норме наблюдается активация синтеза плазменных факторов свертывания в печени. К моменту родов уровень D-димера может превышать исходный в 3-4 раза (табл. 3).

Изменения гемостаза максимально выражены в 3-м триместре беременности, что имеет физиологическое значение и направлено на уменьшение кровопотери в родах. Положительные результаты теста на определение D-димера в поздние сроки беременности значительно затрудняют оценку риска и диагностику ТГВ и особенно ТЭЛА. Значительное (в 5-10 раз) повышение уровня D-димера наблюдается при патологиях беременности (привычное невынашивание, гестоз, преждевременная отслойка плаценты), что предусматривает назначение дополнительных диагностических процедур. В таких случаях особое значение приобретает сочетанное проведение ультразвукового обследования и анализ на D-димер. Пороговый уровень D-димера в отношении риска ВТЭ у беременных женщин в 3-м триместре является существенно более высоким.

Оценка риска ВТЭ при других заболеваниях

Повышение уровня D-димера отмечается при таких заболеваниях, как доброкачественные и злокачественные опухоли, инфекции, травмы, ишемия, кровотечения или тромбозы. Исследователи пытались использовать D-димер в качестве диагностического и прогностического маркеров: например, уровни D-димера изучали как факторы неблагоприятного прогноза и/или риска у пациентов со злокачественными опухолями, желудочно-кишечными кровотечениями и некрозом, внутримозговым кровоизлиянием, серповидноклеточной анемией, мигренью, травмой головного мозга, туберкулезом, болезнью Кушинга, астмой и др.

В целом риск ВТЭ у пациентов с онкопатологией оценивают в среднем в 7%, что связано с непосредственным протромботическим эффектом злокачественных новообразований и дополнительными факторами риска (иммобилизация, действие лекарственных препаратов и хирургическое вмешательство). В то же время повышенный уровень D-димера у пациентов с опухолями имеет ограниченную диагностическую ценность при отсутствии данных других исследований.

Многочисленные наблюдения продемонстрировали неблагоприятное прогностическое значение увеличения концентрации D-димера в плазме при раке грудной железы, толстого кишечника, легких, яичников, предстательной железы и других органов.

D-димер – надежный и чувствительный маркер тромбообразования, увеличение содержания которого в плазме крови указывает на наличие тромбов. В клинической практике D-димер используется как маркер гиперкоагуляции и эндогенного фибринолиза. Положительный результат теста на D-димер имеет негативное прогностическое значение у больных с ТГВ и ТЭЛА.

Определение указанного параметра используется с целью мониторинга эффективности антикоагулянтной терапии и диагностики ДВС-синдрома. Целесообразно рекомендовать определение D-димера во время беременности для исключения ТГВ, а также с целью выявления и мониторинга состояний, связанных с тромбозом.

Список литературы находится в редакции.

Таблица 2. **Ограничения использования теста D-димер при ВТЭ**

Категории пациентов, у которых тест не применяется	Категории пациентов, у которых тест используется с осторожностью
Пациенты с симптомами ВТЭ >14 дней	Пациенты с рецидивирующим ВТЭ
Пациенты, принимающие гепарин или пероральные антикоагулянты	Больные в возрасте >50 лет
	Госпитализированные пациенты
	Беременные женщины
	Больные, перенесшие оперативное вмешательство в предшествующие 30 дней
	Пациенты с заболеваниями крови, сахарным диабетом

Таблица 3. **Уровни D-димера в плазме при нормальной беременности**

Единицы измерения	Не беременные	1-й триместр	2-й триместр	3-й триместр
нг/мл	<500	50-950	320-1290	130-1700

Ідіопатичні шлуночкові аритмії

У рамках IX науково-практичної конференції «Дні аритмології в Києві» (16-17 листопада) відбулися тематичні засідання та симпозіуми, присвячені різноманітним питанням сучасної діагностики, лікування та профілактики порушень серцевого ритму. Окремі засідання стосувалися антиаритмічної та антитромботичної терапії, зокрема у хворих з фібриляцією передсердь, сучасних діагностичних методів та інвазивного лікування аритмій, антикоагулянтної терапії, стратегій профілактики ускладнень у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Темою доповіді **доцента кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидата медичних наук Віктора Олександровича Куця** стали ідіопатичні шлуночкові аритмії.

Шлуночкові порушення ритму (ШПР) становлять значну загрозу для життя хворого, однак такі розлади не завжди виникають на тлі вираженого структурного ураження серця. Усі ШПР можна розподілити на коронарогенні (70-90%), основною причиною яких є ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема гострий інфаркт міокарда (ГІМ), та некоронарогенні (10-30%), що пов'язані з наслідками кардіоміопатій (10-30%), міокардитів (3-11%), вадами серця (4-6%), пролапсом мітрального клапана (2,5%), аритмогенною дисплазією правого шлуночка (АДПШ: 2-5%), каналопатій (8-12%).

Ідіопатичні ШПР становлять 2-10% (Zipes D.P., Wellens H.J.J., 1998). До шлуночкових аритмій у структурно інтактному серці належать: ідіопатична шлуночкова екстрасистолія (ШЕ), ідіопатична шлуночкова парасистолія, ідіопатичний прискорений ідіовентрикулярний ритм, ідіопатичні шлуночкові тахікардії (ШТ; моно- та поліморфні), ідіопатична фібриляція шлуночків.

Клінічний випадок 1

Хвора П., 54 роки, скаржиться на перебої в роботі серця, помірну задишку, неприємні відчуття в ділянці серця. Порушення ритму турбують близько 2 років. Лікувалася бісопрололом (5 мг/добу) та пропафеноном (150 мг тричі на добу) без значного клінічного ефекту, далі – етацизином (50 мг тричі на добу), який призвів до виникнення диспептичних явищ. Крім аритмії, у пацієнтки спостерігалося періодичне підвищення артеріального тиску (АТ) до 140/90 мм рт. ст.

При холтерівському моніторуванні у хворої було виявлено 35,03% ШПР, у т. ч. бі-, три- та квадригемінію з рівномірним розподілом порушень ритму протягом доби. Під час ехокардіографії (ЕхоКГ) суттєвих змін зафіксовано не було: фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) становила 56%, стінки серця були не потовщені, сегментарних розладів скорочення серця не зареєстровано, спостерігалися тільки дещо збільшене ліве передсердя, мінімальна недостатність мітрального та трикуспідального клапанів. Проба на ІХС із фізичним навантаженням виявилася негативною. Електрофізіологічне дослідження зафіксувало ШЕ з вихідного тракту правого шлуночка (ПШ).

Того ж дня було проведено радіочастотну (катетерну) абляцію (РЧА) субстрату аритмії. Повторне холтерівське моніторування показало значно меншу частоту екстрасистол. Спостереження за пацієнткою триває, при цьому прогноз сприятливий, оскільки РЧА забезпечує зменшення або навіть повне зникнення екстрасистол у такій популяції хворих.

У рекомендаціях щодо ведення хворих із нестійкими шлуночковими аритміями без структурних змін серця (СЗС) зазначено, що пацієнтам із безсимптомною чи малосимптомною ШЕ без СЗС та спадкових аномалій не показані антиаритмічна терапія та РЧА. Епізодичні одиночні та групові ШЕ в таких хворих у випадку відсутності клінічної симптоматики слід розглядати як варіант норми. У пацієнтів із симптомними епізодами нестійких шлуночкових аритмій за відсутності протипоказань можливе призначення β-адреноблокаторів (БАБ) або (як альтернативи БАБ) недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів (EHRA/HRS/APHRS Expert Consensus on Ventricular Arrhythmias, 2014).

Переважна більшість ідіопатичних ШЕ / нестійких ШТ походить з вихідного тракту ПШ і значно рідше з ЛШ. Субстратом ШЕ та ШТ можуть бути також стулки аортального клапана, підклапанна область, синус Вальсальви, магістральні серцеві судини тощо. Слід зауважити, що високе навантаження ШЕ (>24%) у пацієнтів з дисфункцією ЛШ та короткий інтервал зчеплення ШЕ (<300 мс) вказують на кардіоміопатію, спровоковану ШЕ (рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2015). Однак різні автори зазначають різний відсотковий показник добового тягаря ШЕ (13-33%), який асоціюється з порушенням функції ЛШ.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування пацієнтів з дисфункцією ЛШ та ШЕ (2015), у хворих з частою симптомною ШЕ чи нестійкою ШТ слід розглянути можливість застосування аміодарону (Кордарон®, «Санофі-Авентіс», Франція) чи РЧА. У порівнянні з іншими антиаритмічними засобами препарату Кордарон® притаманний найменший ризик проаритмогенної дії, що дозволяє застосовувати цей препарат у більшості пацієнтів із СН. У випадках симптоматичної шлуночкової аритмії в пацієнтів із СН (наприклад, у хворих, які страждають від імпульсів імплантованого кардіовертера-дефібрилятора або нестійкої шлуночкової аритмії, що спричиняє симптоми) аміодарон є антиаритмічним препаратом вибору. Відповідно до результатів дослідження ORTIC, аміодарон (Кордарон®) у комбінації з БАБ значно знижує ризик імпульсу ІКД порівняно з монотерапією БАБ. Інші антиаритмічні препарати не рекомендуються пацієнтам із СН з міркувань безпеки. Також у пацієнтів з дисфункцією ЛШ, що пов'язана з ШЕ/ШТ, можливе використання РЧА. Катетерна абляція в таких хворих може пригнітити ШЕ та відновити функцію ЛШ.

Ще одним порушенням ритму, що може спостерігатися як у дітей, спортсменів чи відносно здорових осіб без СЗС, так і при хворобах серця, є прискорений ідіовентрикулярний ритм. Серед можливих причин цього розладу – інтоксикація серцевими глікозидами, надлишкова дія катехоламінів, загострення ревмокардиту, ГІМ (у перші 24-48 год), реперфузія міокарда після ГІМ, хронічне обструктивне захворювання легень, кардіохірургічні втручання.

Клінічний випадок 2

Хворий Н., 16 років, професійно займається гандболом. Скарг раніше не було, на момент огляду теж немає.

На електрокардіограмі (ЕКГ) – виражена синусова брадикардія з частотою серцевих скорочень (ЧСС) 38-40 за хв, ЕхоКГ без ознак патології. Біохімічний аналіз крові, маркери запалення, рівні електролітів – у межах норми. Проба на ІХС із фізичним навантаженням виявилася негативною (пацієнт досягнув ЧСС 183 за хв та АТ 200/95 мм рт. ст. при навантаженні 14,9 МЕТ). До початку проби реєструвався ідіовентрикулярний ритм із ЧСС 50 за хв, який зник на початку проби та не спостерігався під час навантаження і в періоді реституції. На черговій ЕКГ була виявлена синусова брадикардія, синоатріальна блокада 2 ступеня, I типу, у зв'язку з цим було рекомендовано провести холтерівське моніторування. Під час моніторування зафіксували вислизаючий прискорений ідіовентрикулярний ритм із ЧСС 50-60 за хв.

Враховуючи відсутність СЗС, пацієнту було дозволено продовжити заняття спортом, але рекомендовано уникати статичних навантажень, оскільки вони викликають брадикардію.

Сучасні настанови рекомендують спостерігати за безсимптомними дітьми з частими ізольованими ШЕ або прискореним шлуночковим ритмом та нормальною функцією ЛШ, не застосовуючи лікування, з огляду на те, що така шлуночкова аритмія з часом зникає. Медикаментозна терапія (призначення БАБ, недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів або антиаритмічних препаратів класу IC (як альтернатива БАБ або верапамілу) чи РЧА рекомендовані дітям з частими ШЕ або ШТ, які вважаються причинами дисфункції шлуночків. Застосування РЧА може розглядатися у випадках, коли медикаментозне лікування неефективне або небажане, для дітей із симптомами ідіопатичної ШТ/ШЕ вихідного тракту ПШ або верапамілчутливої ШТ лівої ніжки пучка Гіса (рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2015).

Ідіопатичні ШТ, що становлять приблизно 10% усіх ШТ, є часто постійно-зворотними, індукованими навантаженням або пароксизмальними. Переважно (близько 70%) вони походять з вихідного тракту ПШ (частіше в жінок) або ЛШ (однаково часто серед жінок та чоловіків). Маніфестація цих ШТ відбувається в 30-50 років. За даними ЕКГ та ЕхоКГ у таких пацієнтів спостерігається структурно нормальне серце, однак магнітно-резонансна томографія в 70% з них фіксує незначні аномалії стінки ПШ (Diez D., Brugada J., 2010). Необхідною є диференційна діагностика ідіопатичних тахікардій з вихідного тракту ПШ із ШТ за умов АДПШ; для цього застосовуються ЕКГ, ЕхоКГ, магнітно-резонансна томографія та тест з аденозином. Медикаментозна терапія ідіопатичних ШТ ефективна у 20-50% випадків, РЧА – у 90%.

ШТ у пацієнтів без СЗС поділяються на ШТ з вихідного тракту ПШ чи ЛШ, інші фокусні ШТ та фасцикулярні ШТ.

До основних ознак ШТ з вихідного тракту ПШ належать: відсутність видимих органічних змін міокарда; вигляд комплексу QRS як повної блокади лівої ніжки пучка Гіса з відхиленням електричної осі вниз; легка відтворюваність нападів тахікардії при фізичному навантаженні та під впливом катехоламінів; позитивний результат від застосування БАБ, верапамілу, антиаритмічних препаратів класу IC, РЧА (дієва у 95-97% випадків).

За умов постійно-зворотної ШТ джерелом виникнення також є вихідний тракт ПШ; комплекс QRS має форму блокади лівої ніжки пучка Гіса; характерні пароксизми – виникнення 3-10 патологічних комплексів QRS підряд, а також частота ритму 100-150 уд./хв з подовженням інтервалу R-R перед закінченням пароксизму.

РЧА вогнища ШТ/ШЕ вихідного тракту ПШ рекомендована пацієнтам із симптомами та/або пацієнтам, в яких антиаритмічна терапія (наприклад, БАБ) не була ефективною, а також хворим зі зниженою функцією ЛШ унаслідок навантаження ШЕ. Лікування за допомогою блокаторів натрієвих каналів (антиаритмічні препарати класу IC) рекомендовано пацієнтам з ШТ/ШЕ вихідного тракту ЛШ, стулок клапана аорти чи епікарда, що супроводжуються клінічною симптоматикою. Коли йдеться про ШТ/ШЕ вихідного тракту ЛШ, рекомендовано спочатку застосовувати медикаментозну терапію, а в разі її неефективності – абляцію субстрату тахікардії.

Що стосується фасцикулярних ШТ, їх можна розподілити на задню фасцикулярну (90%), передню фасцикулярну (<5%), верхньосептальну (<5%), міжфасцикулярну (у здоровому серці спостерігається рідко) тахікардії. Ці підтипи відрізняються морфологією комплексу QRS, положенням осі серця та схемою кільця re-entry тахікардії. Найбільш типовий різновид – задня фасцикулярна лівошлуночкова тахікардія – має графіку блокади правої ніжки пучка Гіса та супроводжується відхиленням електричної осі серця вліво. Комплекси QRS при цій тахікардії є вузькими чи дещо розширеними, однак не ширше 120-130 мс. Патофізіологічною основою задньої фасцикулярної лівошлуночкової тахікардії є т. зв. slow-fast реципрокна тахікардія. Процес збудження починається у верхніх відділах міжшлуночкової перетинки у верапамілчутливій повільній зоні, розповсюджується від основи до верхівки серця в тканині міжшлуночкової перетинки і далі швидко повертається до вихідної точки заднім пучком як ретроградним коліном. За умов передньої фасцикулярної лівошлуночкової тахікардії механізм є подібним, але роль ретроградного коліна відіграє передній пучок лівої ніжки пучка Гіса. Загальними особливостями фасцикулярних ШТ є виникнення їх у здорових молодих осіб без СЗС; зазвичай вузькі комплекси QRS (110-130 мс); ініціювання пароксизмів ШТ можливе як шлуночковими, так і передсердними екстрасистолами; чутливість до застосування верапамілу.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (2015) вказано, що засобом першої лінії лікування ідіопатичної тахікардії ЛШ у симптомних пацієнтів є РЧА. Коли проведення РЧА небажане чи неможливе, рекомендується лікування за допомогою БАБ, верапамілу чи антиаритмічних препаратів класу IC.

Окремим різновидом ШПР є катехоламінергічна поліморфна ШТ (КПШТ), яку діагностують за відсутності СЗС, у разі нормальної ЕКГ та двоспрямованої чи поліморфної ШТ, спричиненої фізичними навантаженнями або емоціями. КПШТ розвивається у хворих, що є носіями однієї чи кількох патогенних мутацій у генах RyR2 чи CASQ2. Такі аритмії можуть трансформуватися у фібриляцію шлуночків, що обумовлює важливість їх своєчасної діагностики та лікування. Усім пацієнтам з діагнозом КПШТ рекомендовано уникати спортивних змагань, фізичних навантажень та стресових ситуацій. Також усім особам з клінічним діагнозом КПШТ на підставі наявності документально описаних спонтанних чи індукованих стресом шлуночкових аритмій рекомендовано використання БАБ. Застосування флекаїніду слід розглядати на додаток до БАБ у пацієнтів з діагнозом КПШТ, у яких спостерігається періодична непритомність або поліморфна/двоспрямована ШТ, незважаючи на терапію БАБ. Імплантацію кардіовертера-дефібрилятора на додачу до БАБ з флекаїнідом або без нього рекомендують пацієнтам з діагнозом КПШТ, які страждають від серцевих нападів, рецидивів непритомності або поліморфної/двоспрямованої ШТ, незважаючи на оптимальну терапію.

Існують також інші «електричні» хвороби серця: синдром подовженого інтервалу QT (QTc>0,46 с), синдром укороченого інтервалу QT (QTc<0,32 с), синдром Бругада (елевація сегмента ST у V_1-V_3 без ГІМ, спонтанна або на фоні застосування антиаритмічних препаратів), синдром ранньої реполяризації шлуночків (підвищення точки J, елевація сегмента ST, зростання амплітуди зубця T). Зазвичай ці розлади виникають на фоні відсутності СЗС.

Таким чином, більшість ідіопатичних ШПР не є загрозою для життя пацієнтів, але можуть значно впливати на гемодинаміку та спричиняти появу відповідної симптоматики. Правильна оцінка ШПР у пацієнтів без СЗС дозволяє обрати адекватну лікарську тактику і попередити можливі небезпечні наслідки. Препарат Кордарон® («Санофі-Авентіс», Франція) характеризується найвищою потужністю та найнижчим рівнем проаритмогенної дії серед усіх протиаритмічних засобів, що дозволяє ефективно та безпечно застосовувати його за умов серцевої недостатності. Кордарон® є також препаратом вибору для терапії тяжких симптоматичних аритмій у хворих із СХС; для лікування та профілактики шлуночкових аритмій у пацієнтів із систоліч-ною дисфункцією міокарда. Слід зауважити, що Кордарон® – єдиний антиаритмічний засіб, здатний знижувати частоту раптової серцевої смерті в осіб з кардіоваскулярними хворобами. Багаторічний досвід призначення препарату Кордарон® в Україні та європейських країнах є підтвердженням найкращої якості цього препарату.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Кордарон®

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ

ПОКАЗАННЯ[1]

- **Профілактика рецидивів:**
  - шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
  - симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
  - суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
  - фібриляції шлуночків.
- **Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.**
- **Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка**

SAUA.AMD.17.11.0789

Інформація про препарат[1]

Лікарська форма. Таблетки. **Діюча речовина:** аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг.

Спосіб застосування та дози.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

Протипоказання. Синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (штучного водія ритму). Синдром слабкості синусового вузла при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла). Порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора. Порушення функції щитоподібної залози. Відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї із допоміжних речовин. Комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes»: протиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід), III класу (соталол, дофетилід, ібутилід), інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яка, бепридил, цизаприд, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), еритроміцин (внутрішньовенно), мізоластин, вінкамін (внутрішньовенно), моксифлоксацин, спіраміцин (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейролептики.

Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозити у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону. У виключних випадках вони асоційовані із кольоровими гало у осліплюючому світлі або із затуманенням зору. Фотосенсибілізація. Деяка «невідповідність» рівня тиреоїдних гормонів (збільшення рівня Т4 при нормальному або дещо зниженому рівні Т3), за відсутності клінічних ознак дисфункції щитовидної залози, не потребує припинення лікування. Зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно. Невеликі розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози.

Інформація подана скорочено. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кордарон® (табл.200 мг). Наказ МОЗ України № 920 від 09.08.2017 РП UA/3683/02/01.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Київ, вул. Жилянська, 48-50а
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.
www.sanofi.ua

SANOFI

Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах[2]

Фастум® гель

Топікальний КЕТОПРОФЕН значно переважає інші НПЗЗ за NNT у порівнянні із плацебо[1]
Частота побічних ефектів НЕ відрізняється від рівня плацебо[1]

THE COCHRANE COLLABORATION®

1. Непряме порівняння топікальних НПЗП показало, що кетопрофен був значно кращий за інші топікальні НПЗП. Місцеві побічні ефекти, системні побічні ефекти або відмова від препарату через побічну дію у топікальних НПЗП були рідкісними та не відрізнялися від плацебо. Lorna Mason, R Andrew Moore, Jayne E Edwards, Sheena Derry and Henry J McQuay. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. BMC Family Practice 2004, 5:10.

2. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Фастум® №382 від 26.06.2015. Р.П. № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я для медичних та фармацевтичних працівників.
ФАСТУМ® ГЕЛЬ. 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ М02А А10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. **Застосування.** 1-3 рази на добу 3-5 см гелю наносити тонким шаром на шкіру. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Для уникнення розвитку реакцій фотосенсибілізації шкіри рекомендується захищати одягом ті ділянки шкіри, на які наноситься препарат, під час його застосування та протягом 2 тижнів після припинення. **Протипоказання.** Будь-які реакції фотосенсибілізації в анамнезі, відомі реакції гіперчутливості, вплив сонячних променів або УФ-опромінення, гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату, III триместр вагітності. **Побічні ефекти.** Іноді шкірні реакції, рідко – фотосенсибілізація, дуже рідко реакції гіперчутливості, диспептичні прояви, виразки, ШКК, посилення ниркової дисфункції. **Категорія відпуску.** За рецептом. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Фастум® №382 від 26.06.2015.

Виробник: А.МЕНАРІНІ Мануфактурінг, Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Адреса. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.
Представництво "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна Гмбх". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська 29,**7-й поверх. Тел: +38 (044) 494 33 85, факс +38 (044) 494 33 89**

UA_FAS-01-2017_V1_Poster. Затв. до друку 16.04.2017

BERLIN-CHEMIE MENARINI