Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

www.health-ua.com

№ 4 (425) лютий 2018 р.

33 000 примірників*

Доктор медицинских наук, профессор ***Лидия Калюжная***

Зуд – симптом в дерматологии и в клинике внутренних заболеваний

Читайте в рубрике ***Дерматологія*** *на сторінці* ***32***

Доктор медичних наук, професор ***Василь Попович***

Нові підходи до лікування гострого тонзиліту

Читайте на сторінці ***23***

Академік НАМН України ***Віталій Цимбалюк***

Медицина в академічній мантії: момент істини

Читайте на сторінці ***74***

ДЕТРІМАКС®

ЕНЕРГІЯ СОНЦЯ У КОЖНІЙ КАПСУЛІ!

вітамін D3 для дорослих

- ДОПОМАГАЄ ВІДНОВЛЕННЮ ТА ЗМІЦНЕННЮ ІМУНІТЕТУ
- СПРИЯЄ ЗМЕНШЕННЮ СИМПТОМІВ ДЕПРЕСІЇ, АПАТІЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ[1,2]
- РЕГУЛЮЄ КАЛЬЦІЙ – ФОСФОРНИЙ ОБМІН

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ **DETRIMAX.COM.UA**

1.Spedding S., Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. Nutrients. 2014 Apr 11;6(4):1501-18. doi: 10.3390/nu6041501.
2.Thomas J., Al-Anouti F., Sun Exposure and Behavioral Activation for Hypovitaminosis D and Depression: A Controlled Pilot Study. Community Ment Health J. 2017 Nov 21 doi: 10.1007/s10597-017-0209-5.
Інформація призначена виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я.
Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Детрімакс, капсули масою 100 мг (60 або 120 капсул у флаконі). Склад (на 1 капсулу): холекальциферол 25 мкг (вітамін D3 1000 МО); допоміжні речовини: масло сафлорове; оболонка: желатин, гліцерин, вода. Для отримання детальної інформації рекомендується ознайомитися з інформаційною листівкою та текстом маркування. Виробник: Юніфарм, Інк., (Unipharm, Inc.), США.
Адреса представника заявника в Україні: м.Київ, вул. Пимоненка, 13, 4А/31, тел. +38 044 594 70 00. 2-05-D3MAX-0218

UNIPHARM

* Загальний наклад із 15.08.2014.

Мезим®

– після їжі легше з ним!

BERLIN-CHEMIE MENARINI

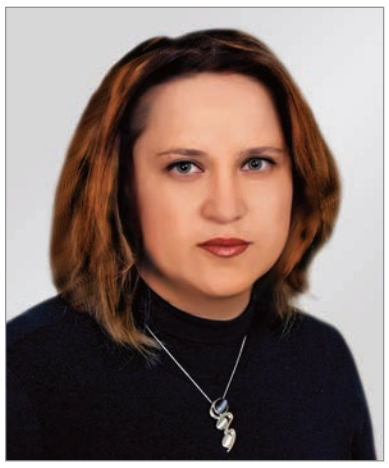
Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

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

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

О.Ю. Белоусова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Патогенетическая терапия диарейного синдрома у детей и подростков



О.Ю. Белоусова

Одной из наиболее распространенных педиатрических проблем во всем мире остается диарея, которая, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), является второй по значимости причиной смерти детей до 5 лет (WHO, 2017). Классическая дефиниция диареи основывается на трактовке экспертов ВОЗ, определяющих диарею как ≥3 эпизода послабления стула (неоформленный или жидкий стул) по сравнению с предыдущим 24-часовым периодом; при этом эпизодом считается послабление стула в течение ≥1 дня, а его окончание констатируют как минимум через 2 дня после нормализации стула.

Эксперты ВОЗ подчеркивают, что частый оформленный стул или неоформленный пастообразный стул у детей, находящихся на грудном вскармливании, не являются диареей. Последняя обычно бывает симптомом инфекции кишечного тракта, которая может быть вызвана различными бактериями, вирусами и паразитами. Инфекция распространяется через загрязненные пищевые продукты или питьевую воду либо передается от человека к человеку в результате ненадлежащей гигиены.

Традиционная классификация диареи основывается не на этиологии, а на продолжительности симптомов, однако правомочность употребления терминологических определений «стойкая», «хроническая», «продолжительная» периодически оспаривается теми или иными авторами. Так, в систематическом обзоре B.C. Johnston и соавт., объединившем 138 исследований, выделяют 64 различных типа диареи и приводят 68 ее определений [1, 2]. Наиболее используемыми являются те термины и трактовки, которые поддерживаются ВОЗ, а именно «острая диарея», «продолжительная диарея» и «хроническая диарея» (WHO, 2013).

Большинство эпизодов относят к так называемой острой диарее, которая длится около 7 дней (преимущественно 5-7 сут) и обычно обусловлена кишечными инфекциями. Такая диарея может сочетаться с рвотой и лихорадкой, отвечающими определению острого гастроэнтерита. Около 40% случаев острого диарейного заболевания в первые 5 лет жизни вызваны ротавирусами, еще 30% – другими вирусами, в основном норо- и аденовирусами [3]. Примерно у 20% заболевших детей в стуле может быть идентифицирован бактериальный патоген (*Campylobacter jejuni*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, патогенные *Escherichia coli* или *Clostridium difficile*). Паразиты (лямблии, криптоспоридии, *Entamoeba histolytica* и др.) являются причиной менее 5% случаев диареи. Кроме того, острая диарея может быть связана и с внекишечными инфекциями, например с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), инфекциями мочевыводящих путей, пищевыми токсикоинфекциями, а также являться ятрогенным осложнением антибактериальной, химио- или лучевой терапии либо одним из симптомов хирургической патологии, например острого аппендицита.

Согласно данным ВОЗ, в структуре инфекционных заболеваний преобладают диареи (как бактериального, так и вирусного генеза). Закономерно, что одной из актуальнейших проблем отечественного здравоохранения являются кишечные инфекции, особенно у детей младшего возраста. В соответствии со статистическими выкладками одно из самых распространенных заболеваний у детей до 3 лет – острый гастроэнтерит. Именно острые гастроэнтериты являются основной причиной заболеваемости педиатрических пациентов во всем мире: у детей младше 5 лет ежегодно отмечается 1,7 млрд эпизодов диареи, что приводит к 124 млн посещений клиник и 9 млн госпитализаций. Существует и более печальная статистика, согласно которой в глобальном масштабе острый гастроэнтерит обусловливает 1,34 млн летальных исходов среди детей первых 5 лет жизни (это примерно 15% всех случаев смерти в данной популяции), причем более 98% таких случаев приходится на развивающиеся страны [4, 5].

Несмотря на то что в реалиях отечественного здравоохранения острый гастроэнтерит, к счастью, нельзя отнести к смертельно опасным состояниям и летальные исходы встречаются крайне редко, эта патология является распространенной причиной госпитализации детей младшего возраста, которая нарушает психологический климат в семье и требует значительных материальных расходов.

Острый гастроэнтерит обычно определяют как нарушение консистенции стула с формированием пастообразного или жидкого стула и/или увеличением частоты стула до ≥3 дефекаций в течение 24 ч с лихорадкой или рвотой либо без таковых. Важно, что в первые несколько месяцев жизни изменения консистенции стула по сравнению с обычной ситуацией для отдельного ребенка являются более важным показателем острой диареи, чем частота стула [6]. В большинстве случаев диарея при остром гастроэнтерите длится не более 7 дней. Если за этот период клинические симптомы не регрессируют, такую диарею называют продолжительной (затяжной) [7].

Продолжительная диарея, как правило, возникает вследствие острого гастроэнтерита и длится более 7, но менее 14 дней (иногда ее еще называют острой затяжной диареей) [1, 8]. Патогенез этого состояния является многофакторным, обычно такой вид диареи связывают с персистирующим повреждением слизистой оболочки кишечника из-за постинфекционного поражения (имеется в виду повышенная проницаемость слизистой оболочки, развитие синдрома мальабсорбции, в основном за счет нарушения всасывания углеводов и жиров), дефицита питательных веществ и изменений со стороны кишечного микробиома, которые в совокупности увеличивают продолжительность острой диареи.

Диарейный синдром, наблюдающийся более продолжительное время (свыше 14 дней), трактуется как хроническая, или постоянная (стойкая), диарея. Эксперты ВОЗ определяют такой вид диареи как «хроническую диарею», а термин «стойкая диарея» одно время служил для исключения некоторых причин хронической диареи, таких как целиакия и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Такой вид диареи часто связан с потерей веса и требует назначения клинического питания с целью нутритивной поддержки. Хроническая диарея обычно не имеет острого начала, это проявление сложных форм заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как муковисцидоз, ВЗК или целиакия. Некоторые специалисты трактуют хроническую диарею как диарейный синдром, продолжающийся более 4 нед [1, 8].

Изредка в литературе можно встретить термины «врожденная диарея» и «неразрешимая диарея»; как правило, они употребляются применительно к детям раннего возраста. В первом случае речь идет о наследственной энтеропатии преимущественно в результате полиорганного или аутоиммунного заболевания, возникающей сразу после рождения и требующей проведения активных терапевтических мероприятий; во втором – о неинфекционном диарейном синдроме у младенцев младше 3 мес, при котором необходимо интенсивное лечение и который нередко завершается летальным исходом [8, 9].

Как хроническая, так и продолжительная диарея могут быть патогенетически связаны с мальнутрицией или недостаточностью питания. И пищевая непереносимость, и пищевая аллергия могут нести ответственность за формирование продолжительной диареи: повреждение целостности слизистой оболочки тонкого кишечника в результате острого инфекционного процесса приводит к дисахаридазной недостаточности, потере активности лактазы и формированию лактозной или сочетанной мальтозно-изомальтозной непереносимости с последующей мальассимиляцией углеводов, которая клинически будет проявляться диарейным синдромом. Кроме того, постинфекционное повышение проницаемости слизистой оболочки может привести к усилению сенсибилизации и формированию пищевой интолерантности, одним из последствий которой тоже может быть формирование хронической диареи.

Безусловно, идеальной стратегией предупреждения острой или продолжительной, а тем более хронической диареи является адекватная терапия. К сожалению, несмотря на значительные успехи в профилактике диарей, особенно инфекционного генеза, терапия этих заболеваний по-прежнему остается проблемным вопросом, во многом благодаря полиэтиологичности состояний, проявляющихся синдромом диареи. Естественно, подходы к терапии острого инфекционного гастроэнтерита и дисахаридазной недосточности будут диаметрально разными и зависеть они будут в первую очередь от этиологии заболевания. К тому же из-за широкого этиологического спектра алгоритм терапии пациентов должен быть выстроен с учетом не только их возраста, но и клинических, эпидемиологических факторов, а в ряде случаев – и на основании результатов микробиологических исследований.

Приходится признать, что имеет место существенная разница в этиотропной терапии синдрома диареи между отечественными и зарубежными рекомендациями [6, 10-13], начиная от диетических подходов и места нутритивной поддержки (расстройства питания, особенно в случаях хронической диареи, являются ее основным следствием) и заканчивая повсеместным назначением мультивитаминных комплексов даже в случае отсутствия клинических признаков гиповитаминоза на этапе реконвалесценции больного с острой диареей.

Вне зависимости от того, с каким типом диареи приходится сталкиваться, цель адекватной терапии состоит прежде всего в предотвращении осложнений и снижении заболеваемости [14]. При лечении острого гастроэнтерита у детей традиционные противодиарейные средства, такие как лоперамид, противопоказаны из-за отсутствия пользы от их применения и повышенного риска неблагоприятных эффектов. Основу терапии составляют регидратация и, при необходимости, применение противомикробных препаратов. Важная роль принадлежит также профилактике (использование ротавирусной вакцины).

В соответствии с положениями информационного бюллетеня ВОЗ, изданного в апреле 2017 г., основными лечебными мероприятиями в случае диареи являются следующие (WHO, 2017).

- Регидратация с помощью раствора оральных регидратационных солей (ОРС). ОРС – это смесь чистой воды, соли и сахара, которая может быть безопасно приготовлена в домашних условиях. Лечение такой смесью имеет низкую стоимость. ОРС впитываются в тонком кишечнике, замещая воду и электролиты, выведенные из организма с фекалиями.
- Внутривенная регидратация в случае острой дегидратации или шокового состояния.
- Добавки цинка. Добавление цинка уменьшает продолжительность диареи на 25% и приводит к уменьшению объема стула на 30%. Недавний обзор 24 опубликованных исследований показал, что добавление цинка может быть эффективным в сокращении продолжительности диареи у детей старше 6 мес в регионах, где отмечаются дефицит цинка и умеренное недоедание [8]. ВОЗ рекомендует добавление цинка (10-20 мг/сут в течение 10-14 дней) всем детям в возрасте до 5 лет с острым гастроэнтеритом, вместе с тем данных в пользу поддержки этой рекомендации для детей в развитых странах недостаточно.
- Пищевые продукты, богатые питательными веществами. Замкнутый круг недостаточности питания и диареи можно разорвать благодаря употреблению пищевых продуктов, богатых питательными веществами как во время диареи, так и на этапе реконвалесценции (включая исключительно грудное вскармливание детей в течение первых 6 мес жизни).
- Консультация специалиста в области здравоохранения. В частности, показаны в отношении ведения стойкой диареи, при наличии крови в стуле или при появлении признаков дегидратации.

Продолжение на стр. 8.

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

Лечение заболеваний нижних дыхательных путей: фокус на макролиды

«Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо» – за этим хорошо известным определением и сухой формулировкой скрываются широкое использование указанных антибиотиков во всех странах мира и миллионы спасенных жизней, в том числе пациентов с разнообразными заболеваниями легких. Такое активное применение макролидов объясняется уникальными фармакологическими свойствами, высокой клинической эффективностью и оптимальным профилем безопасности.

Макролиды: не только антибиотики

Макролиды на протяжении многих лет применяются для лечения инфекционных заболеваний дыхательных путей благодаря их превосходному проникновению в ткани бронхов и легких, наличию выраженного антимикробного действия в отношении наиболее распространенных респираторных патогенов, включая штаммы микоплазм, хламидий, легионелл. Антибактериальное действие макролидов объясняют их связыванием с бактериальной рибосомой, в частности с ее 50S субъединицей, что приводит к ингибированию синтеза белка в бактериальной клетке. Помимо вышеперечисленных свойств, макролиды ценят за выраженную иммуномодулирующую активность. Наиболее полный анализ данных доказательной медицины, раскрывающий разнообразные аспекты иммуномодуляторного действия макролидов, представлен в работе S. Kanoh и B. Rubin (2010): ученые подчеркнули их способность уменьшать синтез провоспалительных цитокинов, снижать экспрессию молекул адгезии, увеличивать выживаемость эпителиальных клеток дыхательных путей (табл. 1).

Клинические аспекты

Макролиды доказали свою результативность в лечении инфекционных поражений верхних и нижних дыхательных путей, в том числе стрептококкового тонзилофарингита, острого синусита, внебольничной пневмонии, обострения хронического бронхита. Доказательная база эффективности макролидов в терапии респираторной патологии продолжает расширяться, несокрушимо подтверждая целесообразность их применения и при других заболеваниях.

Тяжелое течение внебольничной пневмонии

Доказано, что ранняя антибактериальная терапия является одним из залогов успешного лечения тяжелой внебольничной пневмонии (ВБП). В действующих Европейских, Американских и Британских руководствах по лечению данной патологии подчеркивается, что наиболее распространенными возбудителями ВБП являются *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*, штаммы *Legionella*, грамотрицательные бактерии, гемофильная палочка, а также вирусы гриппа А и В. Эксперты этих авторитетных международных организаций предлагают начинать эмпирическую терапию тяжелой ВБП с комбинированного приема β-лактама и макролида. Данная рекомендация основывается на результатах различных метаанализов, подтвердивших целесообразность включения макролидов в схему лечения тяжелой ВБП. По мнению J. Phua и соавт. (2016), анализировавших эффективность различных терапевтических мероприятий в лечении тяжелой ВБП, именно сочетание иммуномодуляторных свойств с выраженным антимикробным действием, присущее макролидам, позволяет улучшить состояние тяжелых больных, а также пациентов с явлениями септицемии. В своей работе ученые приводят результаты систематического обзора 25 обсервационных исследований (n=8872), зафиксировавшего снижение уровня смертности при использовании комбинированной терапии с применением макролидов по сравнению с лечением, которое не предусматривало назначение макролидов (относительный риск (ОР) 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71-1,00).

Не менее важны сведения, представленные J. Lee и коллегами (2017), – авторами недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа. Ученые установили, что сочетанное назначение β-лактамного антибиотика и макролида больным ВБП превосходит по эффективности комбинацию β-лактама и фторхинолона: уровень общей смертности у пациентов, получавших β-лактам и макролид, достоверно уменьшался по сравнению с больными, принимавшими β-лактамный антибиотик и фторхинолон (19,4 vs 26,8%), а также снижался риск летального исхода (отношение шансов 0,68; 95% ДИ 0,49-0,94; p=0,02). Кроме того, терапия β-лактамным антибиотиком и макролидом ассоциировалась с сокращением длительности стационарного лечения по сравнению с приемом β-лактамного антибиотика и фторхинолона (средние различия: -3,05 дня; 95% ДИ от -6,01 до -0,09; p=0,04).

Диффузные интерстициальные заболевания легких

На протяжении нескольких последних лет появились многочисленные публикации, раскрывающие целесообразность проведения длительной низкодозовой терапии макролидами при различных диффузных интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ). Одна из самых последних значимых работ в данной области представлена P. Faverio и соавт. (2017). Основываясь на результатах рассмотренных экспериментальных и клинических исследований, ученые поддерживают данную стратегию лечения различных ИЗЛ, в том числе идиопатического фиброза легких и пневмонии (табл. 2).

Несмотря на перечисленные преимущества макролидов при вышеупомянутой патологии, авторы подчеркнули необходимость дополнительного исследования эффективности и безопасности рассмотренной терапевтической стратегии в более масштабных исследованиях.

Обострение хронического обструктивного заболевания легких

Среди различных фармакологических стратегий, использующихся в настоящее время для уменьшения риска обострения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ; назначение длительно действующих бронходилататоров, комбинации ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и длительно действующих бронходилататоров, ингибиторов фосфодиэстеразы-4), значительная роль отводится назначению макролидов.

Доказано, что бактериальные инфекции являются одним из самых значимых факторов риска обострения ХОЗЛ и, следовательно, длительная антибиотикотерапия – одна из возможных стратегий по профилактике данного состояния. M. Miravitlles и коллеги (2016), авторы одного из самых подробных обзоров, ссылаются на результаты 2 метаанализов. Один из них, основанный на результатах 6 рандомизированных клинических исследований (РКИ), доказал, что профилактический прием макролидов позволяет на 37% снизить риск обострения ХОЗЛ по сравнению с плацебо. Другой (7 РКИ; n=3000) подтвердил статистически значимую способность макролидов уменьшать количество больных с рецидивирующим течением ХОЗЛ (ОР 0,55; 95% ДИ 0,30-0,77). Однако, учитывая высокую вероятность появления антибиотикорезистентных штаммов и развития нежелательных явлений, M. Miravitlles и коллеги рекомендуют применять данную стратегию у больных с частыми обострениями ХОЗЛ, возникающими несмотря на оптимальную терапию бронходилататорами и противовоспалительными препаратами.

Сочетанное течение бронхиальной астмы и ХОЗЛ

Доказано, что макролиды уменьшают риск обострения заболевания у больных ХОЗЛ за счет их противомикробного действия, способности препятствовать активации нейтрофилов и улучшать проходимость дыхательных путей посредством супрессии гиперсекреции слизи. Наблюдение за больными с тяжелым течением неэозинофильной бронхиальной астмы (БА) подтвердило уменьшение частоты обострения заболевания при использовании макролидов. Поэтому M. Kondo и соавт. (2017) считают целесообразным использовать эту группу антибиотиков в лечении пациентов с сочетанным течением БА и ХОЗЛ (табл. 3).

Педиатрическая популяция

В настоящее время макролиды широко используются в педиатрии для лечения различных заболеваний дыхательной системы, в том числе БА, муковисцидоза, облитерирующего бронхиолита, бронхоэктазов, не ассоциированных с муковисцидозом (табл. 4).

Продолжение на стр. 6.

Таблица 1. **Иммуномодуляторные эффекты макролидов (Kanoh S. et al., 2010)**

Мишень	Действие
Влияние на секрецию дыхательных путей	Препятствуют транспорту ионов в эпителиальные клетки
	Ингибируют гиперсекрецию слизи
	Угнетают экспрессию гена муцина
Противовоспалительное действие	Препятствуют продукции цитокинов (интерлейкина-8, фактора некроза опухоли)
	Снижают экспрессию молекул адгезии
	Стабилизируют респираторный эпителий посредством модификации плотных межклеточных контактов
	Препятствуют пролиферации фибробластов и эндотелиальных сосудистых клеток, вовлеченных в процессы ангиогенеза
Влияние на клеточные сигнальные пути	Изменяют внутриклеточный кальциевый сигнальный путь
	Изменяют активность митогенактивируемой протеинкиназы
Влияние на бактерии	Препятствуют адгезии бактерий
	Ингибируют факторы вирулентности (экзотоксин А, эластазу)
	Ингибируют дистанционные микроб-микробные взаимодействия

Таблица 2. **Преимущества длительной низкодозовой терапии макролидами при диффузных ИЗЛ (Faverio P. et al., 2017)**

ИЗЛ, включая идиопатический фиброз легких
Макролиды оказывают антифибротическое действие
Усиливают аутофагоцитоз и клиренс внутриклеточных белковых агрегатов Регулируют гемостаз сурфактанта
Макролиды могут модулировать взаимодействия между организмом хозяина и микробиотой и/или влиять на иммунный ответ организма хозяина
Снижают частоту обострений заболевания
Организующаяся пневмония
Макролиды способны оказывать противовоспалительное/иммуномодулирующее действие
Используются в качестве вспомогательного (стероидсберегающего) средства при терапии кортикостероидами Применяются в виде препаратов первой линии, альтернативных стероидам Назначаются в качестве препаратов второй линии при непереносимости стероидов или их неэффективности

Лечение заболеваний нижних дыхательных путей: фокус на макролиды

Продолжение. Начало на стр. 5.

Безопасность

Макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков. Однако часто высказываются опасения, что их назначение может негативно сказаться на состоянии печени. P. Ferrer и соавт. (2016) развеяли все возможные сомнения, представив результаты систематического обзора и метаанализа 10 исследований (2 РКИ, 6 случаев случай-контроль, 1 когортное и 1 популяционное исследование), в которых анализировалась вероятность ятрогенного поражения печени при назначении макролидов и амоксициллина/клавуланата. Суммарный ОР лекарственного поражения печени при приеме макролидов составил 2,85 (95% ДИ 1,81-4,47), тогда как при назначении амоксициллина/клавуланата он был равен 9,38 (95% ДИ 0,65-135,41).

Таблица 3. **Лечение БА в сочетании с ХОЗЛ в зависимости от степени тяжести заболевания (Kondo M. et al., 2017)**

Лечение	Степень тяжести			
	1 (легкая интермиттирующая/персистирующая)	2 (персистирующая средней степени тяжести)	3 (тяжелая персистирующая)	4 (очень тяжелая персистирующая)
Основное	ИКС (низкие дозы) + М-ХБДД или + β2-АДД	ИКС (средние дозы) + М-ХБДД или + β2-АДД	ИКС (средние/высокие дозы) + М-ХБДД + β2-АДД	ИКС (средние/высокие дозы) + М-ХБДД + β2-АДД
Дополнительная терапия		Теофиллины АЛР	Теофиллины АЛР Макролиды Экспекторанты	Теофиллины АЛР Анти-IgE-антитела Анти-ИЛ-5-антитела Пероральные кортикостероиды Кислородотерапия Макролиды Экспекторанты
Приступ	Ингаляция короткодействующего β2-агониста			

Примечания: М-ХБДД – М-холиноблокатор длительного действия; β2-АДД – β2-агонист длительного действия; АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИЛ – интерлейкин.

Таблица 4. **Суммарные данные доказательной медицины, подтверждающие целесообразность назначения макролидов при заболеваниях легких в соответствии с системой GRADE (da Silva Filho L. et al., 2015)**

Заболевание	Рекомендация
БА, рефрактерная к терапии	Систематическое применение не рекомендуется, но в некоторых подгруппах пациентов может быть целесообразным (2B)
Муковисцидоз	Рекомендуется пациентам с хронической инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* (1A)
Посттрансплантационный облитерирующий бронхиолит	Рекомендованы (1A)
Бронхоэктазы, не ассоциированные с муковисцидозом	Рекомендованы пациентам с частыми рецидивами (как минимум 3 пульмонологических обострения) или 2 госпитализации на протяжении последних 12 месяцев (2A)

Широкое применение в клинической практике получил спирамицин (Роваміцин®, «Санофи»). Среди наиболее важных достоинств спирамицина следует отметить его особые структурные (одновременная блокада сразу 3 доменов 50S-субъединицы микробной рибосомы, длительное нахождение внутри микробной клетки за счет естественного эффлюкса, препятствующего выведению спирамицина из клетки) и биологические свойства (противовоспалительная, иммуномодулирующая и антифибротическая активность, постантибиотический и мукорегуляторный эффекты). Перечисленные особенности позволяют спирамицину на протяжении длительного времени поддерживать высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, а также оказывать значимое клиническое воздействие даже в отношении слабочувствительных возбудителей (Яковлев С.В., 2006).

Спирамицин относят к числу наименее токсичных антибиотиков: вероятность возникновения лекарственной гепатопатии и лекарственных взаимодействий при его приеме минимальна, поскольку препарат практически не влияет на активность ферментной системы цитохрома P450 (Юдина Л.В., 2017). Еще одним немаловажным преимуществом спирамицина является возможность его применения на протяжении всего срока беременности в связи с отсутствием эмбриотоксического и тератогенного действия.

Роваміцин® (спирамицин) показан для лечения различных заболеваний нижних дыхательных путей, в том числе острого бронхита, ВБП, обострений хронического бронхита, инфекционнозависимой астмы. Отечественные специалисты имеют большой опыт применения препарата Роваміцин® у пациентов с инфекционнозависимыми острыми и хроническими бронхо-обструктивными заболеваниям (Потяженко М.М. и соавт., 2010; Юдина Л.В., 2017).

По мнению М.М. Потяженко (2010), Роваміцин® может быть препаратом выбора в эмпирической терапии инфекционных заболеваний органов дыхания, так как он обладает высокой эффективностью, малой токсичностью и является безопасным.

Подготовила ***Лада Матвеева***

Міністерство охорони здоров'я України
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»
Європейська академія алергології та клінічної імунології (EAACI)
Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації
Департамент охорони здоров'я ОДА
Департамент охорони здоров'я населення Дніпровської міської ради
Громадська організація «АРМЕД»

III Національний конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації,
присвячений 50-річчю створення алергологічної служби в Дніпропетровській області
17-19 квітня, м. Дніпро

Місце проведення: культурно-діловий центр «Менора» (вул. Шолом-Алейхема, 4/26)

До участі в конгресі запрошуються лікарі-алергологи (дорослі та дитячі), клінічні імунологи, лікарі-лаборанти, педіатри, дерматологи, ЛОР-лікарі, акушери-гінекологи, урологи, репродуктологи, терапевти і сімейні лікарі, інфекціоністи, вірусологи, фармакологи тощо.

Під час конференції відбудуться виступи провідних українських та закордонних експертів з питань імунології, алергології та імунореабілітації, а саме Президента Всесвітньої організації алергії професора Маріо Санчес Боргеза; завідувача відділення імунопатології та досліджень алергії Віденського медичного університету професора Рудольфа Валента та ін., практичні майстер-класи та клінічні розбори.

Тематичні напрями:

- загальні питання порушення роботи імунної системи в дітей та дорослих, лабораторна діагностика;
- первинні та вторинні імунодефіцити;
- імуномодулююча та імунотропна терапія в дітей та дорослих;
- алергічні хвороби, діагностика та лікування в дітей та дорослих (атопічний дерматит, уртикарії, алергічний риніт та астма, еозинофільний езофагіт);
- алергія на ліки, харчова алергія;
- алергенспецифічна імунотерапія;
- імунні механізми розвитку гінекологічних захворювань, акушерської та перинатальної патології, порушень репродуктивної функції в чоловіків;
- аутоімунна патологія в дітей та дорослих, діагностика та лікування;
- актуальні питання вакцинопрофілактики;
- раціональна фармакотерапія імунопатологій та алергічних захворювань у дітей та дорослих;
- про- та пребіотична терапія;
- антибіотикотерапія;
- співпраця з іншими громадськими об'єднаннями.

Контакти

Довідки з питань участі в конгресі, наукової програми, вимог до матеріалів для публікацій, електронної реєстрації, розміщення в готелях, організації подорожі можна одержати на сайті **https://armed.org.ua/allergo-2018-ukr** або за телефонами:

наукова програма, реєстрація делегатів, вимоги до матеріалів для публікації: **+380 (63) 237-30-88, +380 (44) 237-30-88, +380 (50) 362-76-12, +380 (96) 707-11-79, +380 (50) 571-17-32; e-mail: idirector@utiai.org.ua dneprallergy@i.ua**

тел. для спонсорів: **+380 (67) 247-66-76; e-mail: head@armed.org.ua**

щодо розміщення в готелях, організації подорожі: **+380 (97) 367-98-76, e-mail: director@armed.org.ua**

ЗМІСТ

ГЕПАТОЛОГІЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Патогенетическая терапия диарейного синдрома у детей и подростков
О.Ю. Белоусова 3, 8

Гепатотоксичність у дерматологічній практиці 10

Цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома: эффективная профилактика глицирризином 40-42

Алгоритм діагностики та вибору дієтичних рекомендацій при неалкогольній жировій хворобі печінки
Н.В. Динник 44-46

Сучасний підхід до корекції порушень моторно-евакуаторної функції травного каналу
М.А. Бичков 51

Комплекс фосфоліпідів та мультивітамінів захищає клітини печінки від стероїдіндукованої токсичності 59

Лекарственные поражения печени – «темная сторона» медикаментозной терапии 76

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Зуд – симптом в дерматологии и в клинике внутренних заболеваний
Л.Д. Калюжная 32-33

Взаємозв'язок між індексом маси тіла та тяжкістю псоріазу
M. Sobhan, M. Farshchian 34

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

75 онкохворих дітей отримали подарунки від співробітників «Такеда Україна» 15

Оперативно про головне 57

ACINO Україна – лідер рейтингу привабливості роботодавців серед фармвиробників України 62

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Японское руководство по лечению атопического дерматита (2017): краткий обзор основных положений 35-37

Руководство AASLD 2018 по лечению гепатоцеллюлярной карциномы 43

Руководство Британского общества ревматологии по лечению подагры (2017)
M. Hui, A. Carr, S. Cameron и др. 61

КОНФЕРЕНЦІЯ

Ювенільний ревматоїдний артрит: що чекає на пацієнтів після досягнення 18 років?
Т. Барлас, І. Бойко, Т. Марушко та ін. 63

За підсумками круглого столу, 15 лютого, м. Київ

ДО ОБГОВОРЕННЯ МЕДИЧНОЇ СПІЛЬНОТИ

Право медичних працівників на захист від протиправних посягань на їхнє життя та здоров'я
Р.С. Титикало, Л.В. Секелик, С.Ф. Глузман та ін. 47-49

О.Ю. Белоусова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Патогенетическая терапия диарейного синдрома у детей и подростков

Продолжение. Начало на стр. 3.

Безусловно, эта стратегия разработана в первую очередь для борьбы с острым диарейным синдромом. Тактика ведения пациентов с продолжительной или хронической диареей нуждается в значительных дополнениях и смещении некоторых акцентов. Обязательными принципами в таких случаях являются устранение возможной мальнутриции и обеспечение питания, соответствующего возрасту ребенка, применение пробиотических штаммов бактерий, имеющих доказанную эффективность в отношении ВЗК, использование ферментных препаратов для устранения мальассимиляции и улучшения расщепления и всасывания белков, жиров и углеводов [13, 15, 16].

Диетические ограничения, являющиеся базовыми в остром периоде кишечной инфекции, антибиотикассоциированной диареи, пищевых токсикоинфекций (диета BRAT – бананы, рис, яблочное пюре, тосты/сухарики – или BRATT, то есть указанный режим с добавлением чая), очевидно, не подходят в случае более продолжительного диарейного синдрома. Так называемые водно-чайные паузы, воздержание от приема пищи в течение более 4-6 ч, диета с низким содержанием жиров в течение нескольких дней также считаются неоправданными и устаревшими методами терапии острого диарейного заболевания у младенцев и детей младшего возраста [3]. Даже при тяжелых формах диареи пищеварительная функция кишечника сохраняется, а так называемые голодные диеты значительно ослабляют защитные силы организма и замедляют процессы восстановления слизистой оболочки. Кроме того, всегда следует помнить, что дети, страдающие от диареи, должны получать достаточное количество белка. Поэтому целью диетотерапии в случае продолжительной диареи является не снижение объема поступающей пищи и не состояние так называемого физиологического голода, а уменьшение воспалительных изменений в желудочно-кишечном тракте, нормализация функциональной активности и процессов пищеварения, а также максимально щадящее воздействие на слизистую оболочку кишечника.

Не следует забывать о том, что непосредственной причиной диареи при отсутствии прочих возможных патогенетических факторов может быть избыток сахаросодержащих напитков – они исключаются в первую очередь (в том числе фруктовые соки, особенно содержащие сорбит или с высоким соотношением фруктозы/глюкозы). Также рекомендуется безлактозная диета (особенно в тех случаях, когда присутствует потеря веса), так как первичная дисахаридазная, тем более лактазная недостаточность является достаточно распространенным состоянием у детей раннего возраста, связанным с замедленным созреванием ферментных систем, а вторичная лактазная недостаточность выступает неизбежным следствием любого воспалительного процесса, затрагивающего тонкий кишечник [17, 18].

В случае хронических диарей, которые, среди прочего, могут быть обусловлены синдромом раздраженного кишечника, рекомендуется исключение (либо значительное сокращение в рационе) продуктов, способных усиливать перистальтику кишечника и бродильные процессы, сопровождающиеся усилением водянистой диареи и вздутием живота. Рекомендуется соблюдение FODMAP-диеты (Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides And Polyols), то есть исключение ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов – короткоцепочечных углеводов, которые плохо или не полностью всасываются в тонком кишечнике и могут вызывать у многих людей повышенное газообразование и другие проблемы с пищеварением, включая диарею. Эта диета, помимо исключения фруктанов и галактоолигосахаридов, также предусматривает исключение лактозы, фруктозы и полиолов (сорбитола, ксилитола, маннитола) [8, 9].

Если речь идет о детях грудного и раннего возраста, то последовательность элиминации пищевых веществ должна идти от применения смесей функционального характера (например, частичных гидролизатов сывороточных белков) до использования более серьезных лечебных формул (смеси на основе аминокислот) в соответствии с клиническими проявлениями и тяжестью состояния ребенка. Соблюдение подобных диетических ограничений позволяет не только значительно уменьшить выраженность диарейного синдрома, но и исключить пищевую непереносимость, которая может являться основной причиной заболевания и его осложнений.

В последнее время, в том числе в специализированной литературе, посвященной диарейному синдрому у детей и подростков, активно обсуждается тема применения пробиотических препаратов. Так, некоторые данные подтверждают эффективность использования пробиотиков в купировании продолжительной диареи. В частности, есть сведения относительно *Lactobacillus spp.* и *Saccharomyces boulardii*, указывающие на то, что применение этих пробиотических бактерий значительно снижает частоту стула и продолжительность диареи у детей [16]. Кокрановский обзор, проведенный в 2013 г. [15], продемонстрировал, что некоторые пробиотики могут уменьшать количество дефекаций и сокращать продолжительность диареи, уменьшая время пребывания ребенка в стационаре. Однако для метаанализа были доступны только 4 исследования с небольшим числом участников. Авторы пришли к выводу, что, хотя пробиотики, по-видимому, являются перспективными в качестве вспомогательной терапии диарейного синдрома, пока недостаточно доказательств в пользу их рутинного использования у детей с продолжительной диареей.

Отдельного внимания заслуживает вопрос применения ферментных препаратов у детей как с продолжительной и хронической, так и с острой диареей. Безусловно, имеются патогенетические основания для применения комплексных ферментных препаратов при синдроме диареи, в том числе при кишечных инфекциях: ротавирусы вызывают очаговое повреждение эпителия тонкой кишки с деформацией и снижением высоты ворсинок, что приводит к снижению активности лактазы и других дисахаридаз, вызывая тем самым ухудшение переваривания и всасывания углеводов [13]. Индуцированная ротавирусом дисахаридазная недостаточность может сохраняться в течение 10-14 дней, а морфологические изменения кишечника и его всасывающая способность нормализуются по истечении 2-3 нед. Такой же повреждающий эпителиальный барьер механизм действия характерен и для *Cryptosporidium*, нарушающей транспорт ионов в энтероцитах и приводящей к развитию мальабсорбции и диареи с нарушением пищеварения и избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке; и для *Shigella*, продуцирующей экзо- и эндотоксины: полная морфологическая репарация слизистой оболочки кишки и нормализация всех функций организма после перенесенной острой дизентерии наступают не ранее чем через 1-1,5 мес, а при тяжелой – через ≥2 мес [13]. При этом заместительная ферментная терапия в случае кишечных инфекций, в том числе при шигеллезе, может играть и протекторную роль.

Воспаление слизистой оболочки, связанное с активацией Т-лимфоцитов и продукцией провоспалительных цитокинов в сочетании с развитием синдрома избыточного бактериального роста, способствующего возникновению синдрома мальабсорбции за счет ранней бактериальной деконъюгации желчных кислот и ингибирования ферментов поджелудочной железы, в полной мере характерно для лямблиоза. Кроме того, при персистенции паразитов также происходит прямое механическое повреждение ворсинок тонкой кишки под воздействием продуктов жизнедеятельности и ферментов паразита (таких как протеиназа, лектин) [13], что способствует формированию хронического диарейного синдрома. Важно отметить, что со временем лямблиоз может приводить к дисфункции сфинктера Одди и нарушению нормального оттока желчи, что еще больше усугубляет неблагоприятную ситуацию в верхнем отделе кишечника.

Помимо этого, ребенок, заболевший острой кишечной инфекцией и страдающий от любого типа диареи (острой, продолжительной, хронической), может изначально иметь фоновое заболевание желудочно-кишечного тракта, которое будет оказывать влияние на патогенез и клинические проявления диарейной инфекции и отягощать ее течение. К таким фоновым состояниям следует отнести большинство заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как хронический гастрит и дуоденит, хронический панкреатит, хронические заболевания печени и желчевыделительной системы и проч.

Несмотря на то что практические врачи не относят ферментные препараты к необходимым средствам базисной терапии синдрома диареи, возникшего в результате кишечных инфекций, включение указанных средств в схемы лечения является патогенетически оправданным. И дисфункции сфинктера Одди (особенно по панкреатическому типу), и синдром избыточного бактериального роста, и дуоденостаз, являющийся одним из проявлений нарушения перистальтики при диарее, могут сопровождаться экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Патогенетической основой ферментативной недостаточности при этом в первую очередь являются уменьшение времени контакта пищи с кишечной стенкой и нарушение эмульгации жиров, во вторую – нарушение активирования цепи панкреатических протеолитических ферментов и вторичное снижение панкреатической липазы из-за повреждения поджелудочной железы вследствие дуоденальной гипертензии.

Учитывая все вышеописанные патогенетические механизмы, можно говорить о целесообразности назначения полиферментных препаратов детям с диареей. При подборе дозы ферментного препарата при острых кишечных инфекциях следует принять во внимание наличие сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, особенно с учетом того, что при инфекционной диарее функциональные нарушения поджелудочной железы с развитием ее отека сами по себе длятся приблизительно около 3 мес и часто впоследствии принимают хроническую форму, что требует длительной заместительной полиферментной терапии.

Из большого числа предлагаемых ферментных средств следует отдавать предпочтение препаратам животного (оптимально – свиного) происхождения, формам, не содержащим гемицеллюлозу, экстракты слизистой оболочки желудка и желчь (известно, что желчные кислоты, присутствующие в некоторых ферментных препаратах, могут оказывать повреждающее действие на слизистую оболочку, преимущественно толстого отдела кишечника, и без того страдающую от диарейного синдрома). Как правило, препаратами выбора являются минитаблетированные лекарственные средства на основе панкреатина, применение которых целесообразно с точки зрения удобства использования и точности дозирования. Фиксированное количество минитаблеток в капсуле позволяет рационально и точно дозировать фермент в педиатрической практике с подсчетом дозы на килограмм массы. Также это обеспечивает возможность удобного дозирования препарата в любом возрастном периоде благодаря возможности вскрытия капсулы и приема определенного количества минитаблеток с небольшим объемом воды. Последнее особенно важно с учетом того, что дети могут иметь трудности с проглатыванием целых капсул.

Растворяясь в желудке в течение нескольких минут, капсула высвобождает кислотоустойчивые (покрытые мембраной) минитаблетки (диаметром 2 мм), которые остаются резистентными к воздействию желудочного сока в течение нескольких часов. Минитаблетки равномерно смешиваются с желудочным химусом и эвакуируются в тонкий кишечник, где быстро растворяются в щелочной среде, высвобождая ферменты, что обеспечивает эффективное переваривание пищи. Кроме того, оптимальный размер минитаблеток – 2 мм – обеспечивает более быструю скорость и степень эвакуации из желудка по сравнению с частицами 1,2 мм, что важно при наличии нарушений перистальтики, неизбежных в случае диарейного синдрома.

В зависимости от типа диареи ферментные препараты необходимы в разные моменты заболевания. Так, при осмотической диарее, характерной, например, для ротавирусной инфекции, назначение ферментных препаратов может быть оправданным уже с первых дней болезни, тогда как при инвазивном типе диареи необходимость назначения этой группы препаратов в большинстве случаев возникает лишь на 3-4-й день болезни и в период расширения диеты. Может варьировать и дозировка препарата: как правило, при легкой и умеренной диарее достаточно дополнительного назначения минимальных по липазе и амилазе доз ферментов (таких, как Пангрол 10000), при тяжелом течении диарейного синдрома назначение той или иной дозы зависит от необходимой дневной дозировки и отличается кратностью приема.

Явления метеоризма и повышенного газообразования, в основе которых лежит преимущественно ферментативная недостаточность пищеварительной функции тонкого кишечника и/или поджелудочной железы в отношении расщепления углеводов с последующим развитием бродильной диспепсии, тоже могут требовать терапии – симптоматической, но патогенетически оправданной. В качестве средств симптоматической терапии могут быть назначены пеногасители, не устраняющие причин повышенного газообразования, но способные снижать поверхностное натяжение и содействовать разрушению газовых пузырьков, которые затем выводятся из кишечника во время дефекации. Положительным моментом является то, что пеногасители временно устраняют не только метеоризм, но и связанный с ним болевой синдром. Предпочтение отдается формам препаратов, не содержащим сахар, спирт и особенно лактозу, усвоение которой, как уже неоднократно было сказано выше, существенно страдает при любом типе диареи. Примером подобного препарата на украинском рынке является Эспумизан.

Разумеется, целью фармакотерапии диарейного синдрома любой этиологии является не только снижение заболеваемости и предотвращение осложнений, но и профилактика патологий, ассоциированных с развитием диареи. По мнению экспертов ВОЗ, мероприятия по профилактике диареи должны включать в себя прежде всего обеспечение безопасной питьевой водой, улучшение санитарно-гигиенических условий, вакцинацию против ротавирусной инфекции. Последняя рекомендуется для всех младенцев, включая недоношенных детей, общеевропейскими (ESPID, ESPGHAN) [19] и немецкими специализированными обществами (DAKJ, GPGE, DGPI), борьбу с недостаточностью питания и мытье рук с мылом (WHO, 2017). Как видим, перечисленные позиции касаются инфекционных факторов, лежащих в основе формирования синдрома диареи. Безусловно, к этому списку стоит добавить пункты о необходимости своевременного лечения сопутствующих фоновых заболеваний пищеварительного тракта, а также о проведении научных исследований с целью разработки и тестирования новых терапевтических стратегий, позволяющих максимально оптимизировать тактику лечения в детском возрасте.

Список литературы находится в редакции.

ЗМІСТ

ШКОЛА МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА

Чи може повернутися дифтерія
В.Д. Малюга 29-30

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Оптимальная коррекция дефицита витамина D: значимость плейотропных свойств
И.Ю. Головач 12-13

УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ

Оптимальный препарат для пероральной терапии острого неосложненного цистита: фокус на ЭСПА-ФОЦИН 68-69

Ми працюємо задля цих людей!
М.О. Колесник, В. Подворний, Й. Зайфонг та ін. 70-72

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Лечение заболеваний нижних дыхательных путей: фокус на макролиды 5-6

Природний перебіг ХОЗЛ: прогалини та можливості
A. Agusti, B. Celli 24-25

Острый бронхит в пожилом возрасте: вопросы диагностики и лечения
И.М. Фуштей, С.Л. Подсевахина, Е.С. Чабанная и др. 26-27

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Эффективная профилактика ОРВИ с использованием фитопрепаратов: миф или реальность?
И.В. Лоскутова 20-21

Нові підходи до лікування гострого тонзиліту
В.І. Попович, Г.Е. Тімен, С.Б. Безшапочний та ін. 23
За підсумками науково-практичної конференції, м. Кам'янець-Подільський

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Ціна проти цінності: ехокардіографія на первинній ланці
A. Bethge, O. Penciu, S. Baksh та ін. 14-15

Валсартан/гидрохлортиазид и скорость распространения пульсовой волны
R. Accetto, J. Widimsky, J. Vincelj и др. 17-18

Кардіологія • Дайджест 18

НЕВРОЛОГІЯ

Лечение головокружений с использованием препарата Максгистин
О.Л. Тондий 64-65

Хронические заболевания и стресс. Седаристон возвращает баланс в жизнь пациента! 67

МЕДИЦИНА ТА ОСВІТА

Медицина в академічній мантії: момент істини
В.І. Цимбалюк 74-75

НАУКА ТА МЕДИЦИНА

Трепанация черепа: подражание Творцу сквозь века 73

ПРАВОВІ АСПЕКТИ

Громадська організація «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників»
Л.В. Секелик 49

Гепатотоксичність у дерматологічній практиці

Гепатотоксичність є одним із найбільш частих і небезпечних побічних ефектів фармакотерапії. Лікарсько-індуковані ураження печінки (ЛІУП) залишаються складною клінічною проблемою, оскільки спектр їхніх клініко-морфологічних варіантів надзвичайно широкий, діагноз встановлюється методом виключення і не розроблені чіткі принципи терапії, за винятком відміни «причинного» лікарського препарату. Проблема ЛІУП особливо гостро постає в дерматології при лікуванні низки захворювань із застосуванням окремих груп препаратів. До вказаної групи захворювань належать, зокрема, мікози, псоріаз, амілоїдоз, бактеріальні ураження шкіри тощо.

Детоксикаційна функція печінки

Печінка виводить з організму всі ліпофільні субстанції, зокрема лікарські препарати, шляхом біотрансформації їх у водорозчинні, які виводяться різними видільними органами. Фармакокінетика ліків включає чотири етапи: зв'язування препарату з білками плазми, транспорт з током крові до печінки, поглинання його гепатоцитами (печінковий кліренс) та екскреція препарату або його метаболітів із сечею чи жовчю. Метаболізм ліків у гепатоцитах є складним і енерговитратним процесом. Після надходження препарату в гепатоцит в ендоплазматичному ретикулумі за участю монооксигеназ, цитохром С-редуктази та системи ферментів цитохрому Р450 (CYP) відбувається його гідроксилювання або окислення з утворенням метаболітів (перша фаза).

Далі включаються механізми біотрансформації метаболітів, а саме кон'югація їх з ендогенними молекулами – глутатіоном, глюкуроновою кислотою, сульфатами та ін., що спрямовано на зниження їх токсичності (друга фаза). Наступним етапом є активний трансцитозольний транспорт та екскреція утворених субстанцій з гепатоциту за участю білків-переносників, ферментів і помп, локалізованих у цитоплазмі, на базолатеральному і каналікулярному полюсах гепатоциту (третя фаза). Порушення кінетики лікарського засобу на будь-якому етапі його метаболізму може призвести до розвитку гепатотоксичності.

Гепатотоксичні реакції та фактори ризику

Залежно від дії токсинів на гепатоцит виділяють дві групи патологічних реакцій: імунонезалежні (обумовлені прямим ушкоджувальним впливом метаболітів ліків; передбачувані, залежать від дози і виникають упродовж декількох днів від початку терапії) та імуноопосередковані (ідіосинкразичні; розвиваються непередбачувано в різні терміни – від тижня до року і більше – від початку застосування ліків у звичайних терапевтичних дозах). Більшість лікарських засобів викликають ідіосинкразичні ефекти.

Факторами ризику ЛІУП є:

- відома потенційна гепатотоксичність і доза лікарського засобу;
- поліпрагмазія (при застосуванні одночасно 6 препаратів імовірність ЛІУП сягає 80%);
- нераціональні поєднання лікарських засобів, які є причиною 35% ЛІУП;
- генетична схильність до ЛІУП, зумовлена відмінностями активності ферментів печінки, що метаболізують препарат;
- стать і вік: ЛІУП частіше спостерігаються в жінок, особливо в період вагітності, в також в осіб віком понад 50 років.

Деякі дерматологічні препарати, які часто асоціюються з ураженням печінки

У дерматологічній практиці найчастіше фіксується гепатотоксичність, пов'язана із застосуванням **протигрибкових препаратів**. За даними міжнародних досліджень, мікози гладкої шкіри становлять близько 2%, а мікози стоп та оніхомікози (мікози нігтів) – приблизно по 22% в структурі звернень до дерматолога або лікаря загальної практики. При цьому захворюваність на мікози стоп та оніхомікози протягом останніх десятиліть збільшується зі щорічним приростом близько 5%.

Гепатотоксичність є добре відомим ускладненням при застосуванні **кетоконазолу**. Реакція печінки на препарат може обмежуватися симптомним підвищенням трансаміназ у сироватці (2-10% випадків) або проявлятися симптомним гепатитом. Характер ураження печінки зазвичай гепатоцелюлярний, проте може спостерігатися холестатичне або змішане ушкодження. Механізм гепатотоксичності кетоконазолу точно не встановлений; вважається, що ця реакція спричинена пригніченням пероксидаз. Після початку лікування кетоконазолом до маніфестації ураження печінки проходить від 1,5 до 24 тиж (зазвичай до 7 тиж).

Флуконазол може зумовлювати підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ) >8 разів від верхньої межі норми; також описані випадки фатального фульмінантного некрозу печінки. Печінкова дисфункція зазвичай розвивається через 10-20 днів від початку лікування. Вірогідність порушення функції печінки при лікуванні флуконазолом значно підвищується в разі супутнього застосування інших потенційно гепатотоксичних препаратів. Оскільки флуконазол виводиться нирками у незміненому вигляді, механізм його гепатотоксичності, ймовірно, відрізняється від такого інших триазолів.

При лікуванні **ітраконазолом** безсимптомне підвищення рівнів АЛТ, АСТ та/або лужної фосфатази (ЛФ) реєструється у 2-6% випадків. Печінкова недостатність спостерігається значно рідше, проте може бути фатальною. Порушення функції печінки, зазвичай холестатичні або змішаного типу, можуть маніфестувати вже через 5 днів від початку лікування. Описані випадки, коли гепатит з тяжким холестазом розвинувся через 5 міс після завершення терапії ітраконазолом. Крім тривалої холангіопатії, ітраконазол може призводити до синдрому хронічного холестазу, особливо в пацієнтів, які раніше вже отримували цей препарат.

Ураження печінки внаслідок застосування **тербінафіну**, ймовірно, є реакцією гіперчутливості, про що свідчить наявність великої кількості еозинофілів у портальних протоках. Порушення печінкової функції зазвичай розвивається через 4-6 тиж від початку лікування і триває 3-6 міс після відміни терапії.

Метотрексат – високоефективний імуносупресивний препарат, що використовується в лікуванні широкого спектра захворювань, зокрема середньотяжкого і тяжкого псоріазу. Гепатотоксичність при застосуванні метотрексату має складний механізм і включає вплив на апоптоз Т-лімфоцитів; продукцію цитокінів, виснаження запасів фолату в печінці. Завдяки сучасним протоколам лікування метотрексатом більшість випадків спричиненої ним гепатотоксичності – це підвищення рівня печінкових ферментів, проте можливий розвиток жирової атрофії, фіброзу, цирозу й некрозу печінки (особливо при застосуванні високих доз протягом тривалого періоду).

Іншими засобами, що використовуються в лікуванні псоріазу й можуть зумовити гепатотоксичність, є **препарати золота**, **циклоспорин**, **гідроксисечовина**, **фумарати** та **ретиноїди**. Сучасні **біологічні препарати (моноклональні антитіла проти TNF)** дуже часто призводять до підвищення печінкових ферментів; рідше спостерігається стеатоз печінки та реактивація латентної інфекції вірусного гепатиту В.

Гепатотоксичним є фотосенсибілізатор **псорален**, який застосовується для PUVA-терапії псоріазу, екземи, вітиліго, грибовидного мікозу та Т-клітинної лімфоми шкіри.

Топічні **кортикостероїди** є першою лінією лікування атопічного дерматиту, деяких форм псоріазу, сверблячих дерматозів та інших захворювань шкіри. Тривале застосування високих доз топічних кортикостероїдів може викликати збільшення печінки, стеатоз, глікогеноз, загострення неалкогольної жирової хвороби печінки з підвищенням АЛТ, АСТ і ЛФ, реактивацію вірусного гепатиту В. Гістологічна картина в цих випадках схожа на таку при алкогольному гепатиті (ознаки хронічного запалення, центролобулярна балонуюча дегенерація, тільця Маллорі). Внутрішньовенне введення кортикостероїдів, зокрема метилпреднізолону, може призводити до фатальної гострої печінкової недостатності.

Гепатотоксичність властива багатьом антибіотикам, найчастіше вона спостерігається при застосуванні **амоксициліну/клавуланату**. У лікуванні захворювань, що передаються статевим шляхом, і різноманітних дерматозів (вугревої хвороби та ін.) дуже широко та в багатьох випадках безконтрольно застосовуються антибіотики групи **тетрациклінів**, які серед інших побічних ефектів можуть зумовлювати ураження печінки. Клінічно останнє проявляється нудотою, блюванням, іноді лихоманкою, жовтяницею, рідше – печінковою комою. Вірогідність гепатотоксичності тетрациклінів збільшується в разі вже наявних захворювань печінки та застосування високих доз протягом тривалого періоду. Ці ускладнення пов'язані з накопиченням препаратів або їх метаболітів у гепатоцитах із подальшим виснаженням ферментних та антиоксидантних ресурсів печінки. У тяжких випадках може відзначатися глибока дегенерація гепатоцитів із жировим переродженням печінки.

Серед інших препаратів, що широко застосовуються в дерматології, виражену гепатотоксичну дію проявляють **антипротозойні засоби (метронідазол**, **тинідазол**, **орнідозол)**, **препарати дьогтю та саліцилової кислоти**, **антипаразитарні засоби**, **протитуберкульозні препарати**, **знеболювальні**, **седативні та снодійні засоби**. Багато випадків гепатотоксичності, зокрема фатальної й такої, що потребувала трансплантації печінки, пов'язані із застосуванням **фітопрепаратів**, більшість з яких представлені як дієтичні добавки.

Діагностика

Діагноз ЛІУП встановлюється за наявності в анамнезі вказівок на застосування будь-якого лікарського препарату або альтернативних засобів при виключенні інших причин, зокрема вірусних гепатитів (гепатиту А, В, С, цитомегаловірусного, EBV-індукованого та ін.), аутоімунного гепатиту, метаболічних і холестатичних захворювань печінки та біліарної системи. Для підтвердження етіологічної ролі препарату в ураженні печінки враховуються такі параметри.

1. Часовий інтервал між застосуванням препарату і розвитком гепатотоксичності становить від 5 до 90 днів (ЛІУП імовірне) або 90 і більше днів (ЛІУП є безумовним).
2. Швидкість відновлення порушених функцій після скасування препарату на 50% протягом 8 днів (дуже приблизно), якщо підвищений рівень печінкових ферментів знижується упродовж 30 днів для гепатоцелюлярного і 180 днів для холестатичного ураження печінки (імовірно).
3. Виключення інших причин захворювань печінки.
4. Розвиток аналогічних уражень печінки (підвищення рівня ферментів принаймні удвічі) при повторному введенні препарату, якщо це можливо.

Розвиток патологічних змін у печінці вважають пов'язаним із застосуванням лікарського препарату за наявності трьох перших критеріїв або двох з перших трьох і четвертого критерію.

Клінічні прояви ЛІУП зазвичай неспецифічні і можуть варіювати від відсутності або наявності слабкої диспепсії (нудота, втрата апетиту, абдомінальний дискомфорт) із незначними змінами результатів лабораторних тестів до вираженого цитолітичного і холестатичного синдромів із жовтяницею і, в деяких випадках, розвитком гострої печінкової недостатності із печінковою комою і смертю. У деяких хворих можуть розвиватися системні імуноопосередковані реакції гіперчутливості з появою висипу, лімфоаденопатії, еозинофілії. При використанні препаратів із дозозалежною гепатотоксичністю патологічні ефекти розвиваються протягом декількох днів або тижнів від початку їх застосування та залежать від механізму впливу препарату на печінку. При цьому тривалість латентного періоду в разі призначення препаратів, які чинять імуноопосередковані ефекти, становить кілька тижнів або місяців.

Профілактика та лікування

Щоб зменшити імовірність виникнення ЛІУП, необхідно застосовувати мінімальні ефективні дози препаратів протягом мінімального часу, достатнього для отримання терапевтичного ефекту, а також уникати одночасного вживання алкоголю та інших гепатотоксичних субстанцій.

У разі ЛІУП важливо відмінити «причинний» препарат, що сприяє зворотному розвитку патологічних змін у печінці. Специфічні антидоти наявні лише для декількох препаратів (наприклад, ацетилцистеїн при ураженні печінки парацетамолом), тож у більшості випадків лікування складається з підтримувальної, дезінтоксикаційної терапії та призначення гепатопротекторів. Серед останніх найбільший клінічний досвід і доказову базу мають препарати есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ).

ЕФЛ відіграють важливу роль у формуванні клітинних мембран, беруть участь у процесах молекулярного транспорту, поділі та диференціюванні клітин, стимулюють активність різних ферментних систем (глутатіонзалежних ферментів, супероксиддисмутази, фосфоліпази), що обумовлює доцільність їх застосування для профілактики та корекції функціональних і структурних порушень печінки при її лікарському ушкодженні.

Головний компонент ЕФЛ – фосфатидилхолін, в молекулі якого одна з трьох гідроксильних груп гліцерину зв'язана з фосфорною кислотою та за допомогою ефірного з'язку з'єднана з холіном. Фосфатидилхолін займає 50-70% ліпідного компонента мембран цитоплазми мережі гепатоцитів.

Гепатопротекторний ефект ЕФЛ реалізується шляхом вбудовування їхніх молекул безпосередньо в структуру ушкоджених гепатоцитів, усунення дефектів і відновлення бар'єрної функції мембран. Нормалізація структури клітинних мембран сприяє зниженню перекисного окислення ліпідів і утворення вільних радикалів.

ЕФЛ мають потужну антиоксидантну дію, захищають мітохондрії та ферменти від ушкодження, підтримують репарацію мембран, пригнічують синтез колагену міофібробластами печінки (антифібротичний ефект).

У багатьох клінічних дослідженнях продемонстрована висока ефективність препаратів ЕФЛ у лікуванні токсичних уражень печінки, зокрема зумовлених лікарськими препаратами. ЕФЛ також доцільно застосовувати з метою профілактики ЛІУП у пацієнтів із наявною патологією печінки або в разі необхідності призначення препаратів з відомою гепатотоксичністю.

При виборі есенціальних фосфоліпідів слід звертати увагу на наявність і склад допоміжних речовин. Останні забезпечують стабільність препарату, при цьому деякі з них (барвники, детергенти, ароматизатори, етиловий спирт і т. д.) можуть погіршити перебіг гепатоцелюлярного варіанта ЛІУП. На сьогодні в Україні зазначеним вимогам відповідає препарат есенціальних фосфоліпідів Енерлів® виробництва компанії «Берлін-Хемі / А. Менаріні». Препарат Енерлів® представлено у формі м'яких безшовних желатинових капсул, що містять 300 мг збагачених знежирених соєвих фосфоліпідів із максимально високим ступенем очищення і концентрацією фосфатидилхоліну 76%. Близько 68% залишків жирних кислот становлять лінолева і ліноленова ненасичені жирні кислоти.

Добова доза препарату при печінково-клітинних варіантах ЛІУП становить 1800 мг – по 2 капсули 3 р/день протягом 3 міс.

Підготував ***Михайло Корінчук***

«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 ДП «Преса України», м. Київ, просп. Перемоги, 50.
Підписано до друку 07.03.2018.
Замовлення 07032018. 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).

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, руководитель центра ревматологии КБ «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

Оптимальная коррекция дефицита витамина D: значимость плейотропных свойств

И.Ю. Головач

На протяжении последних нескольких лет пристальное внимание различных научных и медицинских организаций, фармакологической и пищевой промышленности, органов государственного регулирования и общественности приковано к витамину D. Бум научных публикаций (более 30 тыс. статей за 10 лет), значительный рост количества проводимых исследований, пересмотр основных положений целого ряда международных руководств и диетических рекомендаций, увеличение числа пищевых добавок, содержащих этот жирорастворимый витамин, и резкий скачок их продаж наглядно подтверждают данный факт.

Появление новых научных знаний о витамине D привело к глобальному изменению представлений об этом нутриенте. Если ранее ему отводилась относительно небольшая роль в регуляции кальций-фосфорного обмена, то теперь ученые именуют витамин D гормоном, подчеркивая тем самым его регулирующее влияние на экспрессию генов, ассоциированных с многочисленными физиологическими процессами, и дифференцируя так называемые скелетные и внескелетные свойства (Pludowski P. et al., 2018).

Актуальность

Согласно современным эпидемиологическим данным, подавляющее большинство населения земного шара страдает дефицитом/недостаточностью витамина D: распространенность этого состояния настолько велика, что многие ученые говорят о пандемии D-дефицита (Pludowski P. et al., 2018).

В настоящее время не существует унифицированного подхода к диагностике дефицита витамина D; как правило, для определения данного состояния используют сывороточную концентрацию 25-гидроксивитамина D – 25(OH)D. Поэтому во многих международных программах по изучению распространенности D-дефицита используется специально разработанная стандартизованная программа (Vitamin D Standardization Program), или так называемый VDSP-протокол. В одной из самых масштабных работ, основанной на анализе результатов 14 популяционных европейских исследований, в которых использовался VDSP-протокол (n=55 844), зафиксирована высокая распространенность дефицита витамина D. По данным K. Cashman и соавт. (2016), у 13% жителей Центральной Европы сывороточная концентрация 25(OH)D не превышает 30 нмоль/л, при этом в зимний период (октябрь – март) количество таких пациентов возрастает до 17%, а в летний – несколько уменьшается (8,3%). Авторы этого исследования уточняют, что при использовании другой дефиниции D-дефицита (уровень 25(OH)D <50 нмоль/л) распространенность данной патологии увеличивается до 40,4%. Представители Международной организации остеопороза подчеркивают, что в отдельных популяциях (пожилые лица, находящиеся в домах престарелых) этот показатель может достигать 75% (Lips B., 2009).

Немаловажную роль в актуальности проблемы дефицита витамина D играет значительное экономическое бремя. В 2009 г. в странах Западной Европы приблизительная стоимость ежедневного приема 2000-3000 МЕ витамина D_3 с учетом дополнительных затрат на образовательные мероприятия / лабораторные исследования составила 10 млн евро (Grant W. et al., 2009). Более современное эпидемиологическое исследование, проведенное этими же авторами, подтверждает экономическую целесообразность коррекции D-дефицита. W. Grant и соавт. (2018) установили: если у всех жителей Канады поддерживать уровень 25(OH)D >100 нмоль/л, то данная мера позволит уменьшить ежегодное экономическое бремя дефицита витамина D на 12,5±6 млн долларов США (исходя из экономического бремени этого заболевания в 2016 г.), а также предотвратить, в среднем 23 тыс. преждевременных летальных исходов в течение года (исходя из уровня смертности в 2011 г.).

Витамин D: традиционный подход

Витамин D традиционно относят к группе жирорастворимых витаминов, которая объединяет несколько форм, сходных по химическому строению: D_1-D_5. Наибольшее клиническое значение имеют две формы – эргокальциферол (витамин D_2) и холекальциферол (D_3), которые существуют в организме в виде неактивных форм – провитаминов (эргостерола и 7-дегидростерола соответственно). Однако в отличие от всех других витаминов витамин D не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, поскольку он:

- биологически не активен;
- способен синтезироваться в организме в отличие от большинства других витаминов, которые поступают извне;
- за счет двухступенчатой метаболизации в организме превращается в активную форму – гормональную (D-гормон) – и оказывает разнообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в различных ядрах клеток многих тканей и органов.

Основным источником поступления витамина D_3 в организм является его синтез в коже, где 7-дегидростерол под воздействием ультрафиолетовых лучей в процессе двухэтапного метаболизма превращается вначале в провитамин D_3, а затем – в витамин D_3. Другой естественный путь поступления витаминов D_3 и D_2 в организм человека – употребление пищи, содержащей относительно небольшие количества этих нутриентов, и продуктов питания, искусственно ими обогащенными, или биологических добавок. По сравнению с другими продуктами рыбий жир, рыба жирных сортов и яичные желтки содержат максимально высокое количество витамина D_3; однако даже чрезвычайно разнообразный рацион не может обеспечить организм необходимым количеством данного витамина (Pludowski P. et al., 2018). Поступивший с пищей витамин D абсорбируется преимущественно в тонком кишечнике и в составе хиломикронов поступает в нижнюю полую вену, а далее – в печень.

После попадания в системный кровоток (независимо от источника поступления – всасывания в кишечнике или синтеза в коже) витамин D под воздействием 25-гидроксилазы превращается в 25-гидроксивитамин D (25(OH)D, или кальцидиол) в печени и, затем, уже под действием 1α-гидроксилазы в почках – в 1,25-дигидроксивитамин D ($1,25(OH)_2D$, или кальцитриол).

Для количественной оценки витамина D в крови рекомендуется определять содержание его метаболита 25(OH)D, поскольку время его полураспада составляет 2-3 нед, тогда как время полураспада $1,25(OH)_2D$ – примерно 4 ч. Кроме того, концентрация $1,25(OH)_2D$ в крови в 1000 раз меньше по сравнению с таковой 25(OH)D, она не отражает запасов витамина D в организме и не подходит для мониторинга уровня витамина D. Количественная оценка 25(OH)D в крови показывает наличие двух основных форм: кальцидиола (D_3) и эргокальциферола (D_2); обе формы измеряются эквимолярно.

Обе изоформы циркулируют в крови при помощи специального транспортного белка-переносчика (витамин D-связывающего белка); после поступления в ткани $1,25(OH)_2D$, самая активная, наиболее количественно и качественно значимая форма, воздействует на различные внутриклеточные рецепторы витамина D, обусловливая его разнообразную метаболическую активность в организме. В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон, в связи с чем и получил название D-гормон. При этом, следуя исторической традиции, в научной литературе его продолжают называть витамином D.

Освободившись от белка-переносчика, $1,25(OH)_2D$ связывается с многочисленными внутриклеточными рецепторами, индуцируя появление различных универсальных метаболических эффектов в тканях и органах. Основная функция $1,25(OH)_2D$ состоит в поддержании гомеостаза кальция и фосфора в организме (обмен этих микроэлементов также регулирует паратиреоидный гормон – ПТГ). Органы-мишени, на которые воздействует $1,25(OH)_2D$, – тонкий кишечник, почки и кости. В почках $1,25(OH)_2D$ стимулирует ПТГ-зависимую тубулярную реабсорбцию кальция (при этом ПТГ усиливает трансформацию 25(OH)D в $1,25(OH)_2D$ в проксимальных почечных канальцах).

В скелетной мускулатуре $1,25(OH)_2D$ и ПТГ совместно контролируют процессы ремоделирования костной ткани. $1,25(OH)_2D$ взаимодействует с внутриклеточными рецепторами остеобластов, увеличивая экспрессию различных генов и стимулируя образование многоядерных остеокластов. Зрелые остеокласты после связывания с поверхностью кости синтезируют различные коллагеназы и соляную кислоту, что приводит к деградации коллагена, высвобождению и поступлению кальция/фосфора в общий кровоток.

В кишечнике $1,25(OH)_2D$ увеличивает абсорбцию кальция и фосфора, а также контролирует собственную концентрацию в сыворотке крови. При повышении уровня $1,25(OH)_2D$ происходит угнетение активности 1α-гидроксилазы и увеличение активности 24-гидроксилазы, что приводит к образованию из 25(OH)D метаболита $24,25(OH)_2D$, не обладающего биологической активностью. Синтез $1,25(OH)_2D$ зависит от уровня ПТГ, кальция и фосфора крови, фактора роста фибробластов 23 (FGF-23). Повышение уровня ПТГ и гипофосфатемия стимулируют синтез фермента 1α-гидроксилазы и, соответственно, $1,25(OH)_2D$. FGF-23 (вырабатывается остеоцитами и остеобластами) ингибирует синтез $1,25(OH)_2D$, уменьшает экспрессию почечных натрий-фосфорных транспортеров и стимулирует переход в неактивную форму $24,25(OH)_2D$. Выводится из организма витамин D через желчь и, частично, через почки.

Таким образом, в соответствии с классическими представлениями дефицит витамина D приводит к нарушению метаболизма костной ткани, что проявляется развитием рахита у детей и остеомаляцией у взрослых. Эти состояния обусловлены изменением минерализации кости вследствие неадекватной продукции кальция/фосфора.

Витамин D: плейотропное действие

Многочисленные современные исследования доказали, что витамин D не только влияет на метаболизм кальция/фосфора и процессы минерализации костной ткани, но и обладает различными плейотропными эффектами. Установлено, что локальный синтез $1,25(OH)_2D$ и последующее его связывание с соответствующими рецепторами влияет на экспрессию 2 тыс. генов, вовлеченных в различные метаболические реакции. Вероятно, именно активация этих генов инициирует появление самых разнообразных свойств, приписываемых витамину D и не связанных с гомеостазом кальция и фосфора. Доказано, что $1,25(OH)_2D$ не только принимает участие в процессах клеточного роста и дифференцировки, но и влияет на состояние иммунной системы: изменяет синтез β-дефензина и кателицидина, способствует выработке противовоспалительных цитокинов – интерлейкинов 4 и 5 (Pludowski P. et al., 2013; Souberbielle J.C. et al., 2010). Он также увеличивает активность лимфоцитов и стимулирует продукцию инсулина. Эти данные объясняют способность витамина D снижать вероятность возникновения различных заболеваний.

Витамин D обладает мощными иммуномодулирующими свойствами: высокая концентрация рецепторов к витамину D (VDR) обнаружена в макрофагах, дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах; данный факт поддерживает фундаментальную концепцию о роли этого витамина в борьбе с бактериями, профилактике аутоиммунных заболеваний и хронической воспалительной патологии (Sabetta J.R. et al., 2010; Bergman P., 2012). В исследовании J.R. Sabetta и соавт. (2010) показано, что относительно высокий уровень витамина D (≥38 нг/л, или 95 нмоль/л) ассоциирован с 2,7-кратным снижением распространенности острой респираторной вирусной инфекции (p=0,015) и 4,5-кратным сокращением длительности этого заболевания по сравнению с его более низкими значениями. Авторы данного исследования предполагают, что увеличение концентрации 25(OH)D в общей популяции до уровня 38 нг/мл (95 нмоль/л) приведет к значительному сокращению распространенности острых вирусных инфекций.

Другой точкой приложения эффектов витамина D является кардиоваскулярная система: в сосудах и сердце содержится много VDR. Основываясь на этом факте, многие исследователи объясняют сезонные и географические особенности распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и D-дефицита. Подобный вывод сделан в многоцентровом исследовании, в котором анализировались факторы, предшествующие появлению атеросклероза у детей и подростков (Juonala M. et al., 2015). Длительное наблюдение за рандомизированной когортой лиц (n=2148), у которых в возрасте 3-18 лет были получены образцы сыворотки крови и проведено ультразвуковое исследование толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (маркера атеросклероза), выявило интересную

зависимость. Оказывается, низкое содержание 25(OH)D в сыворотке крови (минимальный квартиль – <40 нмоль/л) в детском возрасте ассоциируется со значительным возрастанием риска увеличения толщины комплекса интима-медиа в зрелом возрасте (относительный риск – ОР – 1,70; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,15-2,31; p=0,0007) и появлением соответствующих факторов риска (ОР 1,80; 95% ДИ 1,30-2,48; p=0,0004).

Витамину D приписываются антиканцерогенные свойства. S.L. McDonnell и соавт. (2016) доказали, что риск развития инвазивного рака (за исключением рака кожи) у женщин с высокой концентрацией 25(OH)D (≥40 нг/мл, или 100 нмоль/л) на 67% ниже, чем у пациенток с уровнем этого нутриента <20 нг/мл, или 50 нмоль/л (отношение рисков 0,33; 95% ДИ 0,12-0,90). В другом исследовании зафиксирована связь между развитием неоплазий у постменопаузальных женщин и сывороточной концентрацией 25(OH)D, а также доказано, что ежедневное употребление биологических добавок, содержащих витамин D в дозе 1100 МЕ/сут, способствует достоверному снижению риска развития рака любой локализации (Lappe J.M. et al., 2007). В настоящее время статус витамина D считается важным фактором, способствующим уменьшению вероятности возникновения рака грудной железы, колоректального рака, аденом толстого кишечника. Оптимальной профилактической концентрацией 25(OH)D в отношении неоплазий любых локализаций, по мнению W.B. Grant и соавт. (2016), является уровень витамина D 30-40 нг/мл (75-100 нмоль/л).

Установлена зависимость между возникновением болезни Альцгеймера, деменции, других форм нейродегенеративных заболеваний и сывороточной концентрацией 25(OH)D. В исследовании CHIANTI показано возрастание риска когнитивных нарушений у пожилых больных с тяжелым дефицитом витамина D (<10 нг/мл, или 25 нмоль/л) в течение 6 лет (ОР 1,6; 95% ДИ 1,2-2,0) по сравнению с лицами, у которых уровень 25(OH)D в крови превышал 30 нг/мл, или 75 нмоль/л (Llewellyn D.J. et al., 2010).

Высказывается предположение, что низкая концентрация 25(OH)D ассоциирована со значительным повышением риска летального исхода (Pilz S. et al., 2016). Широкомасштабный анализ 73 когорт (n=849412), проведенный R. Chowdhury и соавт. (2014), показал, что при снижении уровня 25(OH)D <10 нг/мл (25 нмоль/л) относительный риск смерти возрастает в 1,5 раза (95% ДИ 1,21-1,87) по сравнению с таковым при содержании этого витамина >30 нг/мл (75 нмоль/л).

Количество публикаций, подтверждающих внескелетные свойства витамина D и его благотворное влияние на состояние различных органов и систем, непрерывно увеличивается. Зафиксирована положительная взаимосвязь между уровнем 25(OH)D и снижением риска развития неопластической и аутоиммунной патологии (рассеянного склероза, сахарного диабета 1 типа), бронхиальной астмы, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, системной красной волчанки, атопического дерматита, нейрокогнитивной дисфункции (болезни Альцгеймера, аутизма), инфекционных заболеваний (включая грипп и туберкулез), осложнений беременности, сахарного диабета 2 типа, падений, остеопороза и переломов, рахита, остеомаляции и др., а также уровня общей летальности.

Витамин D: минимум, максимум или оптимум?

В настоящее время продолжаются активные дебаты в отношении дефиниций дефицита и недостаточности витамина D: разные международные сообщества предлагают использовать различный диапазон значений для указанных состояний. Несмотря на это, ведущие эксперты единодушны в определении цели дополнительного введения витамина D: она заключается в достижении и поддержании оптимальных концентраций 25(OH)D без развития побочных эффектов.

Авторы обзора современных рекомендаций по дополнительному приему витамина D считают, что минимальный уровень этого нутриента необходимо определять, исходя из особенностей его метаболизма: установлено, что концентрация 25(OH)D, равная 40 нг/мл (100 нмоль/л), обеспечивает 50% максимальной активности 1 -гидроксилазы, что позволяет обеспечить синтез адекватного количества активной формы витамина D. Поэтому минимальная концентрация 25(OH)D, необходимая для обеспечения скелетных эффектов витамина D, будет одна, в то время как для поддержания внескелетных свойств требуется другой уровень. Данную гипотезу наглядно иллюстрирует работа S. Spedding и соавт. (2013), которые доказали, что минимальная эффективная сывороточная концентрация 25(OH)D при рахите составляет 10 нг/мл, остеопоротических переломах – 20 нг/мл, тогда как для реализации внескелетных свойств необходимы совсем другие показатели: профилактика преждевременного летального исхода – 30 нг/мл, депрессии – 30 нг/мл, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний – 32 нг/мл, падений и заболеваний респираторного тракта – 38 нг/мл, рака – 40 нг/мл.

Таблица 1. **Положения различных международных руководств по приему витамина D (Pludowski P. et al., 2018)**

Организация	Страна	Целевая популяция	Возраст	Состояние	Уровень 25(OH)D, нмоль/л	Пероральная доза витамина D, МЕ/сут
Американский институт медицины (Ross et al., 2011)	США, Канада	Общая популяция	<1 года	Состояние костной ткани	>50	400
			1-70 лет			600
			>70 лет			800
Эндокринологическое общество (Holick et al., 2012)	США	Общая популяция	0-1 год	Риск дефицита витамина D	>75	400
			1-18 лет			600-1000
			>19 лет			1500-2000
EMAS (Европейское общество мено- и андропаузы; Perez-Lopez et al., 2012)	Европа	Постменопаузальные женщины		Общее состояние здоровья	>75	800-1000
EVIDAS (Европейская Ассоциация витамина D; Pludowski et al., 2013)	Центральная Европа	Общая популяция	0-6 мес	Общее состояние здоровья	>75	400
			6-12 мес			400-600
			1-18 мес			600-1000
			>18 мес			800-2000
		Женщины	16-45 лет	Профилактика осложнений беременности, патологии плода		1500-2000
Американское геронтологическое общество (Judge et al., 2014)	США	Пожилые		Падения, переломы	>75	1000+
SBEM (Бразильское общество эндокринологии и метабологии; Maeda et al., 2014)		Пациенты с остеопорозом		Профилактика вторичного гипотиреоза, падений, изменения костной массы/ плотности	>75	1000-2000
AADMD (Американская академия возрастной медицины и стоматологии; Grant et al., 2015)		Лица с нейродегенеративными заболеваниями, интеллектуальными нарушениями		Общее состояние здоровья	>75	800-4000
Консенсус 11 организаций (Munns et al., 2016)	Всемирный	Дети	<1 года	Профилактика рахита	>75	400
			>1 года	Профилактика рахита, остеомаляции		≥600
				Лечение рахита		2000-6000 в зависимости от возраста

Таблица 2. **Верхние допустимые границы употребления витамина D (Pludowski P. et al., 2018)**

Возрастная группа	Допустимая граница
Новорожденные (<1 мес)	1000 МЕ/сут
Дети (1-10 лет)	2000 МЕ/сут
Подростки (11-18 лет)	4000 МЕ/сут
Взрослые и лица пожилого возраста	4000 МЕ/сут (в некоторых источниках – 10 000 МЕ/сут)

Международные рекомендации: выбор дозы витамина D

Одними из первых указания по профилактическому приему витамина D сформулировали эксперты Американского института медицины: в 1990-2000 гг. рекомендованная суточная доза витамина D для лиц в возрасте <50 лет составляла 200 МЕ/сут (5 мг/сут). Представители данной организации полагали, что прием витамина D в указанной дозировке позволит предупредить развитие рахита. Однако в 2010 г. они пересмотрели свое мнение и рекомендовали детям раннего возраста назначать 400 МЕ/сут, дошкольникам, подросткам и взрослым – 600 МЕ/сут, лицам старше 70 лет – 800 МЕ/сут (табл. 1).

Аналогичная ситуация сложилась с минимальной концентрацией 25(OH)D: если первоначально необходимый порог этого витамина составлял 20 нг/мл (50 нмоль/л), то в настоящее время он увеличен до 30-50 нг/мл или 40-60 нг/мл (в зависимости от литературного источника). Для предупреждения субклинической остеомаляции рекомендуется создавать более высокие концентрации 25(OH)D: >30 нг/мл (75 нмоль/л).

В Европейских практических рекомендациях по профилактике D-дефицита (2013) не только учитывается способность витамина D влиять на метаболизм костной ткани, но и принимаются во внимание его основные клинически значимые плейотропные эффекты. В данном руководстве оптимальной считается концентрация 25(OH)D в диапазоне 30-50 нг/мл. При выборе суточной дозы витамина D эксперты советуют учитывать географический регион, интенсивность солнечного излучения, пигментацию кожи, национальные диетические и культурные привычки (в том числе особенности повседневной одежды), уровень практического здравоохранения и многие другие специфические факторы (возраст, массу тела, тип кожи).

Таким образом, во многих международных руководствах оптимальной дозировкой витамина D, необходимой для коррекции его скелетных и внескелетных эффектов, является доза 1000 МЕ/сут.

Детримакс®: оптимальная коррекция дефицита витамина D

Прием биологических добавок, содержащих витамин D, считается эффективным и безопасным способом коррекции дефицита этого нутриента. Относительно недавно на отечественном фармацевтическом рынке появился Детримакс® (компания Unipharm Inc. USA). Характерной чертой, выгодно отличающей Детримакс® от других D-содержащих средств, является оптимальная концентрация витамина D_3 – 1000 МЕ в 1 капсуле. Сафлоровое масло, использующееся в качестве вспомогательного вещества, увеличивает усвояемость витамина D3, а также представляет собой источник жирорастворимых витаминов K и E и целого ряда полиненасыщенных жирных кислот (линолевой, олеиновой, пальмитиновой, стеариновой, арахидоновой, миристиновой). Детримакс® может использоваться для профилактики и лечения нарушений фосфорно-кальциевого обмена, назначаться при недостаточном потреблении продуктов, содержащих витамин D, кратковременном пребывании на солнце, обусловленном особенностями работы, соблюдении вегетарианской или низкокалорийной диеты, нарушениях сна, использовании кремов с УФ-фильтрами. Удобный режим приема (1 р/сут во время еды), отличное качество, свойственное нутриентам американского производства, служат гарантией эффективности и безопасности препарата Детримакс®, а также высокой приверженности пациентов к лечению.

Некоторые практические врачи, не привыкшие к использованию новых рекомендованных доз витамина D, высказывают опасения, что высокое содержание нутриента в сочетании с безрецептурным отпуском D-содержащих биологических добавок может привести к их передозировке и развитию гиперкальциемии и гиперкальциурии. По мнению P. Pludowski и соавт. (2018), простым и эффективным способом предотвращения неконтролируемого приема витамина D в общей популяции является использование содержащих витамин D биологических добавок в пределах верхней границы максимально переносимой дозы, которая, по данным международных/региональных и национальных руководств, достаточно велика и составляет 4000-10 000 МЕ/сут (ее прием не сопровождается развитием неблагоприятных побочных действий; табл. 2).

Таким образом, высокая распространенность дефицита/недостаточности витамина D во всем мире и подтверждение его взаимосвязи с различными внескелетными заболеваниями (сердечно-сосудистой, неврологической, онкологической патологией) обусловливает целесообразность широкого применения витамина D_3 (Детримакс®). Предпочтение следует отдавать биологическим добавкам, содержащим оптимальную дозу витамина D, что позволяет свести к минимуму риск развития побочных эффектов и наряду с предупреждением возникновения переломов, увеличением устойчивости к вирусным инфекциям способствует улучшению качества жизни пациентов.

Список литературы находится в редакции.

A. Bethge, O. Penciu, S. Baksh і співавт.

Ціна проти цінності: ехокардіографія на первинній ланці

Відповідно до підрахунків очікувані витрати на охорону здоров'я (ОЗ) у США з 2014 до 2023 року виростуть на 5,8% і становитимуть 19,3% валового внутрішнього продукту країни [1]. Покращення якості медичної допомоги на тлі зниження відповідних фінансових витрат є довготерміновою ціллю системи ОЗ, у т. ч. кардіології.

У 2010 р. H. Brody опублікував статтю, в якій закликав медичних працівників та професійні медичні товариства звернути увагу на часте надмірне застосування деяких клінічних тестів та методів лікування при відсутності значущих переваг для пацієнтів. Незабаром після цього Національний альянс лікарів США (National Physicians Alliance) представив концепцію Five Things, яка передбачала послідовність дій для терапевтів, педіатрів та сімейних лікарів, спрямовану на стимуляцію ефективного використання ресурсів ОЗ [2]. Топ-5 стратегій у терапії та сімейній медицині включають настанови щодо обмеження призначення кардіологічних скринінгових методів [3].

У 2007 р. робоча група Американського коледжу кардіології розробила серію рекомендацій для адекватного використання кардіологічних діагностичних методів, наприклад ехокардіографії (ЕхоКГ), охарактеризовану як «критерії доцільного використання» (КДВ) [4]. Ці критерії спрямовані на обмеження проведення зайвих діагностичних обстежень, процедур та терапевтичних методик, отже, на зниження пов'язаних з ними витрат [5, 6, 7].

Незважаючи на ці ініціативи, зростання витрат на ОЗ залишається важливою проблемою галузі. Зокрема, до витрат, які можна зменшити, належать практикування т. зв. дефензивної медицини (збільшення кількості діагностичних процедур, повторних консультацій тощо, що має на меті унеможливити будь-які претензії до лікаря з боку пацієнтів чи їх представників. – **Прим. пер.**) та надмірне застосування діагностичних обстежень [6, 8, 9]. Одним з таких обстежень є ЕхоКГ, частота використання якої продовжує зростати. Цей метод часто призначається лікарями первинної ланки (ЛПЛ) [10, 11].

Мережею охорони здоров'я західного Коннектикуту (WCHN) вже проводилися дослідження на тему відповідності призначення ЕхоКГ у стаціонарних умовах із застосуванням КДВ [12]. Хоча результати показали, що метод було призначено правильно у >97% випадків, високий рівень цього показника не відображав імовірності виявлення хвороби. Тобто навіть у разі призначення обстеження відповідно до рекомендацій, якщо ймовірність хвороби до його проведення є низькою, вона залишиться низькою і після, незважаючи на діагностичну цінність обстеження [13].

Для пояснення цього феномену автори застосовують теорему Баєса [14], яка передбачає врахування специфічності та чутливості діагностичних методів, а також поширеності хвороби в межах популяції. Відповідно до неї вірогідність виявлення хвороби при обстеженні залежить від імовірності її наявності до обстеження. Попередні дослідження продемонстрували, що кардіологічні діагностичні обстеження є корисними у виявленні хвороб за середньої поширеності діагностованої патології (30%), при цьому ймовірність виявлення залишається високою (85-90%) [15].

Для розширення попередніх даних автори вивчали лікарські втручання, проведені після діагностичного обстеження, тобто реакцію ЛПЛ на результат ЕхоКГ у рутинних амбулаторних умовах. Була висловлена гіпотеза, що у випадку низької ймовірності виявлення хвороби ЕхоКГ значущо не впливає на кардіотропну терапію, а також не має діагностичної цінності, навіть у разі призначення відповідно до наявних рекомендацій.

Методи

Автори провели ретроспективне дослідження серед групи ЛПЛ, що обслуговують населення західного Коннектикуту. Випадковим чином було обрано 500 дорослих пацієнтів, яким потрібно було провести ЕхоКГ за направленням ЛПЛ з січня по грудень 2014 року. З метою залучення в дослідження тільки пацієнтів, що потребували ЕхоКГ de novo, хворих, які проходили це обстеження впродовж останніх 10 років, було виключено. Також автори виключили осіб, що не мали повної медичної документації для аналізу. Остаточна популяція дослідження охоплювала 239 учасників. Параметрами оцінки медичної документації були первинні показання до ЕхоКГ, її результати та зміни в терапевтичній тактиці. Відповідно до задокументованого первинного показання до проведення ЕхоКГ була оцінена необхідність тесту за КДВ [7].

Відхиленням від норми на ЕхоКГ вважалося виявлення тяжких, помірних чи незначних розладів, за винятком незначної недостатності клапанів чи септальної аневризми. Зміна лікарської тактики – це будь-які задокументовані модифікації в лікуванні, пов'язані з отриманими результатами ЕхоКГ. Вони могли включати спрямування до вузького спеціаліста, госпіталізацію до відділення невідкладної допомоги, коригування призначених медикаментів (додавання чи відміна препаратів, корекція дози), призначення додаткових обстежень (добове холтерівське моніторування, стрес-тест, комп'ютерна томографія), планування наступної ЕхоКГ.

Далі зміни лікувальної тактики класифікували на тип I чи тип II (рис.). До типу I належали модифікації, зроблені з тієї ж причини, з якої першопочатково було призначено ЕхоКГ, тобто ті, які відображали правильний хід робочого процесу (підозра на серцево-судинну хворобу, призначення відповідного обстеження, виявлення хвороби, перегляд лікування на основі виявлених при обстеженні відхилень). Тип II, у свою чергу, включав зміни, не пов'язані з первинною причиною призначення ЕхоКГ, які зазвичай стосувалися випадкових знахідок при обстеженні.

Статистичний аналіз було проведено за допомогою JMP 11.1.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Відмінності в основних параметрах оцінювалися за тестом Фішера, дані вважалися достовірними в разі $p<0,05$.

Результати

Середній вік учасників дослідження (n=239) становив 54,7±17,76 років; 38,4% серед них – чоловіки. Відповідно до поточних критеріїв призначення ЕхоКГ [7] майже усі (96,7%) направлення на це обстеження були доцільними.

ЕхоКГ 52 (21,8%) пацієнтів характеризувалися відхиленнями від норми (табл.). Аналіз виявив статистично достовірну різницю в частоті перегляду терапевтичного алгоритму між групами з нормальною ЕхоКГ та порушеннями на ЕхоКГ (4,3 проти 34,6%; $p<0,0001$). Найчастішою зміною тактики було направлення до кардіолога. Серед хворих з порушеннями на ЕхоКГ спостерігалось 12 (11,2%) випадків клапанних розладів, що включали мітральну недостатність та стеноз, аортальну недостатність та стеноз, потовщення стулок клапанів, пролапс мітрального клапана, двостулковий аортальний клапан. Іншими порушеннями (88,8%) були збільшення чи дилатація камер серця, гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція, дилатація аорти.

Із 52 хворих з відхиленням ЕхоКГ від норми 34 (65,4%) не зазнали жодних змін у лікувальній тактиці. Серед решти 18 (34,6%) осіб, які потребували корекції терапевтичної схеми, тільки 6 (11,5%) потрібні були зміни, що відповідали первинному попередньому діагнозу (тип I).

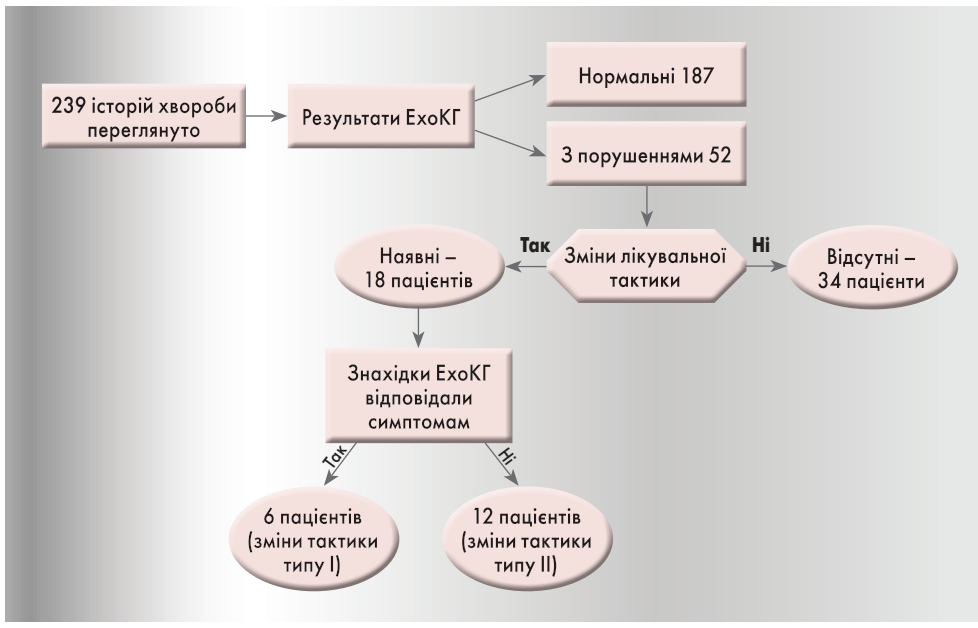


Рис. Розподіл учасників дослідження

Загалом кажучи, отримані результати свідчать, що відповідно до КДВ ЛПЛ адекватно призначали ЕхоКГ амбулаторним пацієнтам. У зазначеній популяції ймовірність хвороби до проведення обстеження була низькою, у результаті цього виявлення серйозних відхилень було нетиповим; таким чином, діагностична цінність ЕхоКГ зменшилася, знизилася частота відповідних змін терапевтичної тактики, пов'язаних з отриманими даними. Це дозволяє припустити, що слід уточнити рекомендації стосовно призначення ЕхоКГ, а також створити систему зворотного зв'язку для ЛПЛ.

Обговорення

У згаданому дослідженні встановлено, що майже 97% ЕхоКГ були призначені відповідно до КДВ. Однак серед 239 обстежених пацієнтів відхилення були виявлені тільки в 52 осіб, лише 6 (2,5%) з яких потребували модифікації лікувальної схеми, що відповідала попередньому діагнозу та відповідним ехокардіографічним змінам. Оскільки середня вартість запису однієї ЕхоКГ для системи ОЗ становить 1-2 тис. доларів [16], приблизно 478 тис. доларів було витрачено на ЕхоКГ, проведення яких було доцільним, однак мало низькі шанси призвести до змін терапевтичної тактики. Таким чином, вартість діагностики для кожного з 6 хворих, в яких перегляд лікування був пов'язаний з попереднім діагнозом та призначенням ЕхоКГ, становила близько 79,7 тис. доларів.

Теорема ймовірності подій Баєса стверджує, що на наслідки впливають їх передумови [17]. Низька частота виявлених при ЕхоКГ хвороб (6/239) свідчить про низьку ймовірність хвороби до обстеження. Іншими словами, у цій популяції амбулаторних пацієнтів ризик виявлення патологічного стану був низьким. Відповідно до теореми Баєса, навіть якщо предикторна точність діагностичного обстеження є високою, в умовах низької ймовірності наявності хвороби в обстежуваній популяції ймовірність виявлення хвороби при обстеженні також буде низькою. Крім того, якщо встановлено високу вірогідність виявлення при обстеженні нормальних результатів та низьку поширеність хвороби, переваги та цінність дослідження є незначними. Отже, навіть якщо призначення обстеження відповідає існуючим критеріям, воно не завжди пов'язане з високою ймовірністю виявлення патологічного стану.

Доказова база, знайдена в літературних джерелах, підтверджує припущення, що неінвазивні діагностичні заходи слід рекомендувати пацієнтам з середньою (10-90%) ймовірністю хвороби [18]. І навпаки, популяції пацієнтів з низькою ймовірністю захворювання завжди демонстрували малу частоту патологічних знахідок на ЕхоКГ [20]. Ці спостереження пояснюють потребу у впровадженні в практику чітких рекомендацій для

покращення вибору пацієнтів для обстеження [21], які б враховували не стільки доречність такого направлення, скільки вірогідність виявлення хвороби та ймовірність впливу результатів дослідження на лікувальну тактику.

Крім покращення існуючих настанов, ефективною стратегією може виявитися відповідне навчання, спрямоване на зниження надмірного призначення ЕхоКГ. Результати дослідження Echo WISELY показали, що ЛПЛ, які пройшли таке навчання (відеолекція, щомісячний зворотний зв'язок), призначали достовірно менше недоцільних ЕхоКГ [22]. Погоджуючись з цим підходом, автори дослідження припускають, що для ЛПЛ може бути корисним зворотний зв'язок щодо призначень обстежень. Це дозволить брати до уваги ймовірність хвороби до проведення дослідження, а отже, знизити зайві витрати.

Ймовірними обмеженнями цього дослідження є його ретроспективність, моноцентровість та невеликий розмір популяції учасників. Хоча автори не мали на меті визначити вартість обстеження, можна підрахувати, що виявлення 6 пацієнтів, що потребували змін у лікуванні відповідно до результатів ЕхоКГ, становило близько 79,7 тис. доларів на одну особу. Варто зауважити, що відповідно до співвідношень вартість/ефективність, визначених Американським коледжем кардіології та Американською асоціацією серця, ця цифра потрапляє в межі середньої вартості (50-150 тис. доларів/рік, скоригованої за показником QALY (тривалість життя, співвіднесена з його якістю) [23], проте система QALY характеризується кількома визнаними недоліками. При цьому встановлення порогових співвідношень вартість/ефективність передбачає, що всі пацієнти отримують однакові переваги, не враховуючи такі характеристики, як ступінь та важкість хвороби, які мають бути базовими в процесі зменшення витрат та збільшення цінності обстеження шляхом оптимального підбору хворих [24].

Таблиця. **Терапевтична тактика ЛПЛ після ЕхоКГ**

	ЕхоКГ з відхиленням від норми	Нормальна ЕхоКГ	Значення p
Загальна кількість хворих	52 (21,8%)	187 (78,2%)	
Зміни в лікуванні			
Так	18 (34,6%)	8 (4,3%)	<0,0001
Ні	34 (65,4%)	179 (95,7%)	
Направлення до кардіолога			
Так	13 (25,0%)	7 (3,7%)	<0,0001
Ні	39 (75,0%)	180 (96,3%)	
Призначення іншого обстеження			
Так	4 (7,7%)	2 (1,1%)	0,02
Ні	48 (92,3%)	185 (98,9%)	
Зміна лікування			
Так	3 (5,8%)	7 (3,7%)	0,46
Ні	49 (94,2%)	180 (96,3%)	
Планування наступної ЕхоКГ			
Так	3 (5,8%)	6 (3,2%)	0,41
Ні	49 (94,2%)	181 (96,8%)	
Госпіталізація до відділення невідкладної допомоги			
Так	1 (1,9%)	0 (0,0%)	-
Ні	51 (98,1%)	187 (100,0%)	

Вартість виявлення 12 пацієнтів, що потребували модифікації терапевтичного підходу внаслідок випадкових змін на ЕхоКГ (тип II), становила 39,8 тис. доларів на одну особу. При цьому вартість виявлення 18 хворих, яким потрібно було переглянути лікувальний алгоритм після проведення ЕхоКГ, становила 26,5 тис. доларів на одну особу. Хоча при включенні учасників, що потребували коригування терапевтичної тактики II типу, вартість на одну особу суттєво зменшувалася, слід зазначити, що це не є наслідком ефективності ЕхоКГ.

Оскільки метою цього аналізу було визначення цінності ЕхоКГ для подальшого лікування пацієнта в разі відповідного призначення, можна сказати, що безпосередні переваги від цього обстеження отримали тільки ті 6 хворих, що потребували змін лікувального алгоритму відповідно до попереднього діагнозу та результатів ЕхоКГ.

Висновки

Позаяк витрати на ОЗ продовжують зростати, слід скорочувати їх частину, яка піддається модифікації, зокрема надмірне призначення діагностичних тестів. Хоча ЕхоКГ є найбільш цінним діагностичним інструментом для популяції пацієнтів з середнім рівнем ймовірності виявлення серцево-судинної хвороби, на сьогодні вона часто використовується в амбулаторних умовах первинної ланки для обстеження пацієнтів низького ризику, серед яких ймовірність виявлення патологічного стану є низькою.

Для забезпечення більшої цінності та оптимізації використання діагностичних методів існує потреба у створенні чіткіших настанов, які могли б допомагати клініцистам у процесі ідентифікації груп пацієнтів низького, помірного та високого ризику наявності хвороби, а також у впровадженні навчальних заходів, що будуть враховувати індивідуальну прихильність ЛПЛ до призначення діагностичних процедур.

Список літератури знаходиться в редакції.

Bethge A., Penciu O., Baksh S., Parve S., Lobraico J., Keller A.M. Appropriateness vs value: Echocardiography in primary care. Clin Cardiol. 2017; 40:1212-1217.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

Громадська Спілка
Всеукраїнський Альянс
Офтальмологів

Запрошуємо Вас взяти участь
у науково-практичній конференції

«OPHTHALMIC HUB»

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця та Всеукраїнський альянс офтальмологів запрошують Вас на міжнародну конференцію Ophthalmic HUB

ДАТА: 30-31 березня 2018 року, м. Київ

Ophthalmic HUB – сучасний майданчик для спілкування, знайомства з інноваційними методами діагностики офтальмологічних захворювань, методами їх лікування, обміну практичним досвідом.

За участі представників American Academy of Ophthalmology та International Council of Ophthalmology

ТЕМИ КОНФЕРЕНЦІЇ: організація офтальмологічної допомоги, епідеміологія офтальмологічних захворювань, захворювання поверхні ока, синдром сухого ока, запальні захворювання очей та придатків, порушення рефракції, катаракта, глаукома, діабетичні ураження очей, нейроофтальмологія, захворювання сітківки, лазерні технології, медичне право, естетична хірургія та багато іншого.

Ophthalmic HUB –зустріч та обговорення нагальних проблем з тими, хто найчастіше співпрацює з офтальмологами: дерматологами, косметологами, неврологами, ревматологами тощо, участь у майстер-класах.

ПОДРОБИЦІ ТА РЕЄСТРАЦІЯ на сайті http://ophthalmic-hub.com
контактний телефон +380 (44) 361-86-36

OPHTHALMIC HUB
Медицина • Наука • Комунікація

ПОСТРЕЛІЗ

75 онкохворих дітей отримали подарунки від співробітників «Такеда Україна»

Takeda

До Старого Нового року співробітники компанії «Такеда Україна» підготували соціальну акцію для дітей, які проходять лікування в онкогематологічному відділенні столичної НДСЛ «Охматдит». Захід отримав символічну назву «Загадай бажання янголу», адже кожен маленький пацієнт міг написати янголяткові, про яку саме іграшку він мріє понад усе, та отримати її у подарунок.

«Дитинство дітей з онкологічними захворюваннями – це стіни лікарень, крапельниці, пігулки та курси хіміотерапії. Незважаючи на хворобу, вони все ще дітлахи зі своїми дитячими бажаннями та мріями. Їм так само хочеться свята, чудес та подарунків від Діда Мороза, як і звичайним діткам. Це наштовхнуло нас на питання – що ми можемо зробити, аби ці діти відчули себе такими самими, як інші, не обділеними увагою, святом та дивами. Так народилась акція «Загадай бажання янголу», де наші співробітники мали змогу допомогти одній конкретній дитині посміхнутися та стати трохи щасливішою», – прокоментувала **Наталія Заго, директор компанії «Такеда Україна»**.

Напередодні новорічних свят співробітники центрального офісу «Такеда» в Україні передали в НДСЛ «Охматдит» зроблених власноруч паперових янголят, на яких діти з онкогематологічного відділення написали, про яку іграшку вони мріють найбільше. Цими фігурками в офісі «Такеда» прикрасили ялинку, і кожен співробітник або гість компанії міг взяти янголятка та здійснити мрію однієї конкретної дитини або зробити сюрприз, вибравши подарунок на власний розсуд.

До Старого Нового року 75 дітей з онкогематологічного відділення НДСЛ «Охматдит» отримали омріяні подарунки, що підготували для них співробітники «Такеда Україна».

«Діти дуже чекали на подарунки, постійно перепитували, коли янгол їх принесе. Зізнаюсь, я щиро розчулилася, коли бачила, як діти, виснажені постійною тяжкою терапією, посміхаються, розгортаючи свої подарунки. Їм не просто подарували іграшки, з ними поділилися теплом, любов'ю та вірою, які їм сьогодні надзвичайно необхідні», – згадує **Олександра Чекмарьова, лікар-психолог Центру медико-психологічної, соціально-реабілітаційної допомоги НДСЛ «Охматдит»**.

«Такеда» в Україні, як компанія з високим рівнем соціальної відповідальності, прагне і надалі підтримувати пацієнтів, турбуючись про якість їхнього життя та стан здоров'я.

UA/TAK/0218/0008

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

Великі можливості великого сартану

Вальсакор®

валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг

Вальсакор® Н

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

Вальсакор® HD

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

Валодіп

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

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

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

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

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

Ukraine, 2016-0026887

KRKA

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

R. Accetto, J. Widimsky, J. Vincelj, Yu. Sirenko, I. Chazova, B. Barbic Zagar

Валсартан/гидрохлортиазид и скорость распространения пульсовой волны

Артериальная гипертензия (АГ) – один из наиболее важных факторов риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Это состояние определяется как стойкое повышение артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст. и выше (James P.A. et al., 2014; Carretero O.A., Oparil S., 2000). Несмотря на изменение образа жизни, медикаментозное лечение требуется большинству пациентов, даже с мягкой или умеренной АГ (Musini V.M. et al., 2009; Turnbull F. et al., 2008). Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или сартаны (например, валсартан) принадлежат к первой линии антигипертензивных препаратов (АГП). БРА могут применяться отдельно или в комбинации с другими АГП (например, гидрохлортиазидом – ГХТЗ).

Недавние эпидемиологические исследования показали, что, независимо от таких факторов, как возраст, АД, масса миокарда и наличие/отсутствие терминальных стадий хронических болезней почек, аортальная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) является предиктором кардиоваскулярной смертности у лиц с АГ (Safar M.E. et al., 2002). Современная доказательная база свидетельствует, что центральное АД (ЦАД) более тесно связано с дальнейшими кардиоваскулярными событиями, чем брахиальное. Также известно, что АГП способны оказывать различное действие на показатели брахиального и центрального АД. Таким образом, возможно, ЦАД является более важным, чем периферическое АД (ПАД), параметром для принятия решений касательно диагностики и лечения АГ (Roman M.J. et al., 2007; Williams B. et al., 2006; Asmar R.G. et al., 2001).

Целью исследования VICTORY было установить влияние валсартана и его фиксированной комбинации с ГХТЗ на ЦАД и жесткость аорты в популяции пациентов с мягкой и умеренной АГ. Первичные конечные точки включали оценку действия препаратов на жесткость аорты, а также определение уровней снижения ЦАД и ПАД по сравнению с исходными показателями. Вторичной конечной точкой было сравнение действия монотерапии валсартаном с таковым его комбинации с ГХТЗ.

В исследование были включены пациенты обоих полов с мягкой/умеренной эссенциальной АГ (140-179/90-109 мм рт. ст.) старше 18 лет. Критериями исключения были АД ≥180/110 мм рт. ст. во время периода вымывания; вторичные, злокачественные и резистентные формы АГ; гиповолемия вследствие ограничения соли, диализа, диареи или рвоты; гемодинамически значимый аортальный стеноз, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки; ангионевротический отек в анамнезе; гипертензивная энцефалопатия; стенокардия или сердечная недостаточность, требующие лечения β-адреноблокатором или антагонистом кальция; кардиоваскулярная катастрофа или другие острые заболевания на протяжении предыдущих 3 мес; острые заболевания печени; печеночная или почечная недостаточность; инсулинозависимый или неконтролированный сахарный диабет с уровнем глюкозы натощак >11 ммоль/л; сопутствующая терапия, способная воздействовать на эффект тестируемых препаратов; другие патологические состояния, способные влиять на комплайенс пациента или на уровень выживаемости; гиперчувствительность к тестируемым медикаментам; участие в другом клиническом испытании на протяжении предыдущих 30 дней; невозможность выполнить все условия протокола лечения.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и другими регуляторными документами. Все пациенты дали письменное согласие на участие.

VICTORY является международным мультицентровым открытым проспективным исследованием IV фазы, которое проводилось в 5 странах: Словении (7 клинических центров), Чехии (3 клинических центра), Хорватии (3 клинических центра), Украине (3 клинических центра) и Российской Федерации (9 клинических центров). Длительность лечения составляла 16 нед. Исследование получило финансовую поддержку компании KRKA (Словения). Тестируемые препараты включали валсартан в дозе 80, 160 и 320 мг; валсартан 160 мг / ГХТЗ 12,5 мг; валсартан 320 мг / ГХТЗ 12,5 мг. Медикаменты (Вальсакор®, Вальсакор® Н) были также представлены компанией KRKA.

Пациенты принимали препарат 1 р/сут с 07:00 до 10:00. В дни контрольных визитов больные не употребляли тестируемый медикамент до измерения АД. До начала активной терапии участники, ранее принимавшие АГП, подлежали 1 нед периода вымывания. Стартовым лечением для всех участников был прием валсартана в дозе 80 мг. Далее при необходимости проводилась титрация дозы. Через 4 нед лечения у пациентов, не достигших целевого АД, дозу повышали до 160 мг валсартана. Еще через 4 нед у пациентов с АД ≥140/90 мм рт. ст. дозу повышали до 320 мг или назначали фиксированную комбинацию валсартана 160 мг и ГХТЗ 12,5 мг. По истечении еще 4 нед пациентам, не достигшим целевого АД, назначалась комбинация валсартан 320 мг / ГХТЗ 12,5 мг.

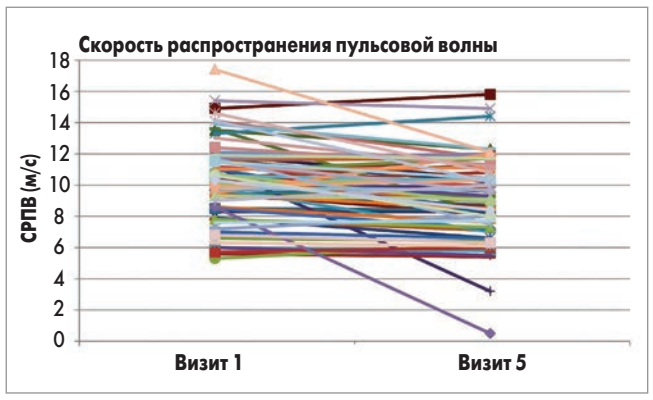


Рис. 1. Показатели СРПВ при первом и последнем визите у 74 пациентов подгруппы анализа пульсовой волны и ЦАД

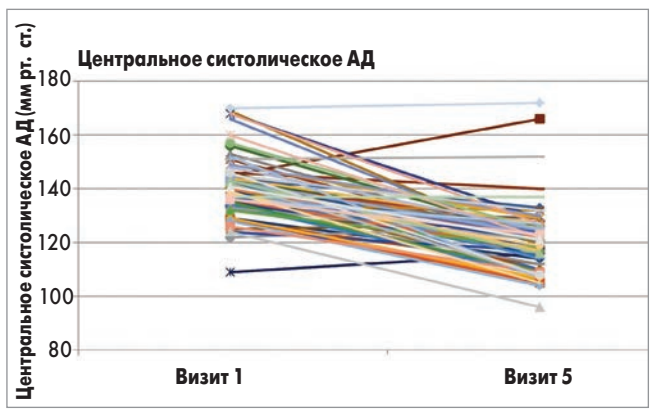


Рис. 2. Центральное систолическое АД при первом и последнем визите у 74 пациентов подгруппы анализа пульсовой волны и ЦАД

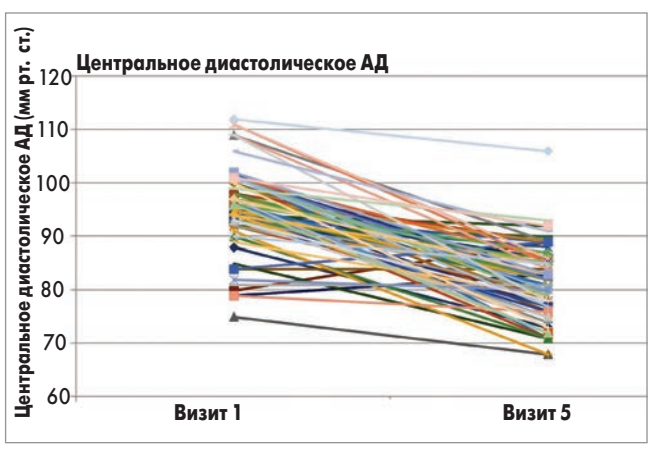


Рис. 3. Центральное диастолическое АД при первом и последнем визите у 74 пациентов подгруппы анализа пульсовой волны и ЦАД

АД измерялось при каждом визите до утреннего приема препарата. Определение СРПВ и ЦАД проводилось при первом и последнем (пятом) визитах с помощью аппарата SphygmoCor. Данные были статистически проанализированы с помощью теста Стьюдента и определения 95% доверительного интервала (ДИ). Отличия считались достоверными при значении $p<0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 365 пациентов, 74 из которых были в дальнейшем включены в подгруппу анализа СРПВ и ЦАД.

Сравнение показателей при первом и последнем визитах позволило установить, что средние уровни СРПВ при начале исследования были достоверно выше, чем на момент его завершения. Жесткость аорты также была более высокой в начале испытания. Среднее абсолютное снижение СРПВ с первого до последнего визита было статистически достоверным и составило 0,95±1,87 м/с, что соответствует относительному уменьшению на 8,4±17,6% ($p<0,0001$). На рисунке 1 представлены тенденции снижения СРПВ на протяжении исследования.

Средние исходные и конечные показатели центрального систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД представлены в таблице 1, периферического – в таблице 2. Среднее относительное снижение центральных САД и ДАД составило 13,8±8,6% и 14,3±8,5% соответственно. Что касается периферических показателей, уровни САД и ДАД уменьшились на 13,6±7,7% и 14,3±8,8%. Снижение и центрального, и периферического САД и ДАД было статистически достоверным ($p<0,0001$). На рисунках 2, 3 продемонстрированы тенденции снижения центрального САД и ДАД в процессе испытания.

Сравнение влияния монотерапии валсартаном и действия комбинации валсартан/ГХТЗ показало, что жесткость аорты по сравнению со стартовым значением уменьшилась в обеих группах. СРПВ также снизилась в обеих группах, причем разница между группами монотерапии и комбинации оказалась статистически недостоверной, что свидетельствует о недостоверности разницы между уровнями уменьшения жесткости аорты.

Среднее абсолютное снижение СРПВ с первого до последнего визита в группе комбинации составило 1,87±3,15 м/с, в группе монотерапии – 0,63±0,86 м/с. Относительное снижение было на уровне 16,0±27,8% в группе валсартана/ГХТЗ и 5,9±8,6% в группе монотерапии (разница между группами статистически недостоверна).

При сравнении стартовых и конечных показателей ЦАД и ПАД было установлено, что в группе комбинированного лечения среднее снижение центрального САД и ДАД составило 30,56±21,44 мм рт. ст. (что соответствует относительному уменьшению на 19,4±13,7%) и 18,89±10,9 мм рт. ст. (18,0±11,4%). В группе монотерапии САД снизилось на 17,73±10,69 мм рт. ст. (12,9±7,8%), а ДАД – на 13,50±9,31 мм рт. ст. (14,0±9,5%).

Среднее абсолютное снижение периферического САД и ДАД оказалось на уровне 27,22±19,32 мм рт. ст. (16,3±11,1%) и 19,11±11,04 мм рт. ст. (18,4±11,6%) у пациентов, принимавших валсартан/ГХТЗ. В группе монотерапии брахиальные показатели САД и ДАД уменьшились на 18,33±10,50 мм рт. ст. (12,2±6,9%) и 13,40±9,56 мм рт. ст. (14,0±9,8%) соответственно. Разница в снижении ЦАД и ПАД между группами валсартана и валсартана/ГХТЗ оказалась статистически недостоверной.

Продолжение на стр. 18.

R. Accetto, J. Widimsky, J. Vincelj, Yu. Sirenko, I. Chazova, B. Barbic Zagar

Валсартан/гидрохлортиазид и скорость распространения пульсовой волны

Продолжение. Начало на стр. 17.

Обсуждение

В данном исследовании (n=365) изучались эффективность и безопасность валсартана или его комбинации с ГХТЗ у пациентов с мягкой/умеренной АГ.

В подгруппе из 74 больных, у которых была проанализирована СРПВ, ее снижение с первого до последнего визита составило 0,95±1,87 м/с (p<0,0001). Согласно уравнению Моэнса-Кортевега, этот результат свидетельствует, что валсартан и фиксированная комбинация валсартана и ГХТЗ снижают жесткость аорты у больных с мягкой/умеренной АГ. Лечение валсартаном способствует благоприятным структурным изменениям стенки артерий.

Обнаруженный в данном исследовании факт, что БРА модулируют жесткость артерий у пациентов с АГ, способен хотя бы частично объяснить благоприятные кардио- и вазопротекторные эффекты угнетения ренин-ангиотензиновой системы, наблюдаемые в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (Viberti G.C., Wheeldon G.M., 2002; Lewis E.J. et al., 2001; HOPE Study Investigators, 2000; Dahlof B. et al., 2002).

Увеличенная жесткость аорты является следствием не только повышенного АД, но и собственных свойств сосудистой стенки. Поскольку повышение аортальной СРПВ может негативно влиять на уровень ЦАД и функцию сердца, для оптимальной терапии может быть недостаточно уменьшения ПАД.

В той же подгруппе пациентов были проведены измерения ЦАД и ПАД. Снижение средних абсолютных и относительных показателей как ЦАД, так и периферического АД было статистически достоверным (p<0,0001).

Показатели ЦАД демонстрируют изменения в отражении пульсовой волны в дистальных отделах системы кровообращения (сосуды сопротивления), являясь лишь суррогатными маркерами жесткости аорты. Хотя увеличенная аортальная жесткость отвечает за ускорение передачи пульсовой волны и интенсивность ее отражения, а следовательно, и за повышение ЦАД, эти показатели в первую очередь определяются отражающими свойствами сосудов (Stewart R.D. et al., 2006).

Данное испытание характеризуется несколькими ограничениями. Открытый дизайн исследования не позволял сравнивать эффект изучаемых препаратов с другим антигипертензивным лечением. Кроме того, не проводилось прямых измерений механических свойств сосудистой стенки, поскольку это требует инвазивного вмешательства. Следует отметить, что сравнение эффектов монотерапии и комбинации валсартана/ГХТЗ предусматривало анализ показателей при первом и последнем визите. Поскольку некоторые пациенты переходили на прием комбинации в процессе исследования, то есть не принимали валсартан/ГХТЗ все 16 нед, данное сравнение не обеспечивает точной информации.

Таблица 1. **Среднее центральное САД и ДАД на момент первого и последнего визита в ходе исследования**

	Центральное САД			Центральное ДАД		
Визит	Средний показатель	Стандартное отклонение	Асимметричный ДИ	Средний показатель	Стандартное отклонение	Асимметричный ДИ
Первый	139,838	11,39	(137,20; 142,48)	95,216	7,50	(93,48; 96,95)
Пятый	120,149	12,39	(117,28; 123,02)	81,230	6,76	(79,66; 82,8)

Таблица 2. **Среднее периферическое САД и ДАД на момент первого и последнего визита в ходе исследования**

	Периферическое САД			Периферическое ДАД		
Визит	Средний показатель	Стандартное отклонение	Асимметричный ДИ	Средний показатель	Стандартное отклонение	Асимметричный ДИ
Первый	151,649	10,49	(149,22; 154,08)	94,189	7,62	(92,42; 95,96)
Пятый	130,716	11,60	(128,03; 133,4)	80,351	6,71	(78,8; 81,91)

Выводы

Результаты исследования VICTORY демонстрируют, что валсартан и фиксированная комбинация валсартана с ГХТЗ эффективно снижают АД у пациентов с мягкой/умеренной АГ. Более того, согласно показателям СРПВ, оба препарата снижают жесткость аорты. Эти результаты характеризуются высокой клинической ценностью и подчеркивают важность ранней терапии АГ, которая, кроме снижения брахиального АД, обеспечивает благоприятное уменьшение СРПВ. Снижение центрального САД и ДАД было более выраженным, чем снижение аналогичных показателей на плечевой артерии.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Accetto R., Widimsky jr. J., Vincelj J., Sirenko Yu., Chazova I., Barbic Zagar B. The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension: A subgroup analysis of the effect of valsartan and combination with hydrochlorothiazide on pulse wave velocity and central blood pressure. Polish Heart Journal (Kardiologia polska), 2018. Epub ahead of print.

Перевела с англ. ***Лариса Стрильчук***

ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Клинические исходы у пациентов с некомпактной кардиомиопатией левого желудочка

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (НКЛЖ) характеризуется повышенной трабекулярностью миокарда (обычно левого желудочка – ЛЖ) с соотношением некомпактного и компактного миокарда > 2:1. Клиническими проявлениями НКЛЖ являются дисфункция ЛЖ, застойная сердечная недостаточность (СН), желудочковые тахикардии, внезапная сердечная смерть (ВСС) и тромбоэмболические осложнения.

Примерно у 50% пациентов удается выявить данную патологию в семейном анамнезе, обычно с аутосомно-доминантным типом наследования. Наиболее часто наблюдаются мутации в генах саркомеров, также обнаруживаемые при гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии.

В данном исследовании авторы проанализировали 327 пациентов с диагностированной НКЛЖ в 4 кардиогенетических центрах. Мутации генов были выявлены у 32% пациентов (81 взрослый, 23 ребенка). У 16% не было обнаружено мутаций, однако присутствовал семейный анамнез НКЛЖ (45 взрослых, 8 детей). У остальных 52% пациентов не было выявлено ни мутаций, ни семейного анамнеза (149 взрослых, 21 ребенок). На момент поступления 83% детей и 85% взрослых были симптомными, при этом наиболее частыми клиническими проявлениями были СН и нарушения ритма сердца.

Большинство мутаций возникали в генах MYH7, MYBPC3 и TTN (анализ проводился на наличие мутаций в 45 генах). У пациентов с мутациями в генах отмечался более высокий риск дисфункции ЛЖ по сравнению с пациентами без таковых.

В течение периода наблюдения (в среднем на протяжении 5 лет) основные неблагоприятные кардиальные события (MACE) (кардиальная смерть, имплантация устройства механической поддержки ЛЖ, трансплантация сердца, ВСС с успешной реанимацией, разряды имплантированного кардиовертера-дефибриллятора или ишемический инсульт) возникли у 27% детей и 21% взрослых. Уровень MACE был выше у детей с семейным анамнезом НКЛЖ, но без наличия генетических мутаций по сравнению с детьми, у которых диагноз был установлен в возрасте до 1 года, с множественными мутациями и при наличии дисфункции ЛЖ. Наличие дисфункции ЛЖ было ассоциировано с увеличением риска MACE (ОР 1,7); однако низкий риск MACE отмечался у пациентов с мутацией гена MYH7 даже после коррекции дисфункции ЛЖ. Уровень MACE не зависел от функции ЛЖ у пациентов без мутаций и семейного анамнеза НКЛЖ.

У пациентов женского пола по сравнению с мужчинами чаще наблюдалась остановка сердца (11 vs 2%); у взрослых женщин по сравнению с мужчинами чаще встречался ишемический инсульт (9 vs 3%). У пациентов с врожденными пороками сердца отмечалось значительное повышение риска инсульта по сравнению с пациентами без врожденных пороков сердца (56 vs 5%).

Хотя погрешности выборки могли влиять на некоторые результаты, данное исследование выявило гетерогенность НКЛЖ и необходимость генотипирования и фенотипирования в этой сложной группе пациентов с целью улучшения прогноза и стратегии лечения.

Прямые пероральные антикоагулянты во вторичной профилактике после острого коронарного синдрома

Был проведен систематический обзор и метаанализ 6 рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалось применение комбинации нового перорального антикоагулянта и антитромбоцитарной терапии по сравнению с назначением только двойной антитромбоцитарной терапии. Основными оцениваемыми клиническими исходами была комбинация сердечно-сосудистой смерти, острого инфаркта миокарда (ОИМ) и инсульта. Основной конечной точкой безопасности было массивное кровотечение.

В исследованиях приняли участие 29 667 пациентов с острым коронарным синдромом (49,1% с ОИМ с элевацией сегмента ST и 50,7% – с ОИМ без элевации сегмента ST). Достижение первичной конечной точки эффективности было достоверно ниже в группе комбинации нового перорального антикоагулянта и двойной антитромбоцитарной терапии по сравнению с изолированной двойной антитромбоцитарной терапией (отношение шансов – ОШ – 0,85; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,77-0,93). Данное преимущество было выше в группе пациентов с ОИМ с элевацией ST (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,66-0,88), однако не достиг статистической значимости у пациентов с ОИМ без элевации сегмента ST (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,78-1,09).

Добавление новых пероральных антикоагулянтов было ассоциировано с более высоким риском массивных кровотечений по сравнению с изолированным применением антитромбоцитарной терапии (ОШ 3,17; 95% ДИ 2,27-4,42).

Согласно выводам метаанализа, отмечается дифференцированная эффективность добавления новых пероральных антикоагулянтов к двойной антитромбоцитарной терапии в зависимости от первичного диагноза.

Список литературы находится в редакции сайта.

http://www.webcardio.org

Эффективная профилактика ОРВИ с использованием фитопрепаратов: миф или реальность?

Сегодня украинское медицинское сообщество переживает непростой период. Перевод научно-клинических подходов в доказательную плоскость, к сожалению, не всегда с энтузиазмом воспринимается врачами, а порой наталкивается и на стену непонимания. Публикация унифицированных протоколов и новых адаптированных клинических рекомендаций по лечению инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей произвела мини-революцию, поскольку в настоящее время диагностические и лечебные алгоритмы существенно упростились, а списки рекомендованных препаратов значительно сократились. При этом одни врачи не спешат внедрять новые принципы в рутинную работу, другие же, наоборот, в порыве энтузиазма называют неэффективными все средства, с успехом применявшиеся ранее. К сожалению, под «горячую руку» вторых зачастую попадают и фитотерапевтические препараты как фармакологическая группа без учета особенностей тех или иных лекарственных средств. Однако сегодня на фармацевтическом рынке представлены и современные фитотерапевтические средства, доказавшие свою эффективность и безопасность в ходе рандомизированных клинических исследований.

Такие препараты, безусловно, производятся с использованием сверхсовременных технологий, имеют четкий перечень показаний и оказывают быстрый и прогнозируемый эффект. Одним из них является Имупрет® (Бионорика, СЕ, Германия) – эффективный и безопасный фитопрепарат для лечения заболеваний верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит), а также для профилактики осложнений и рецидивов при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ). Именно о возможностях Имупрета в профилактике ОРВИ и пойдет речь.

Для кого важна профилактика ОРВИ?

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется до 1 млрд случаев ОРВИ. Столь высокая распространенность заболеваний респираторного тракта объясняется многообразием этиологических факторов (известно около 300 возбудителей респираторных инфекций), а также быстротой и легкостью передачи возбудителей (воздушно-капельный путь), их высокой контагиозностью и изменчивостью (Вялов С.С., Кузнецов В.И., 2009). Около 80% украинцев ежегодно переносят ОРВИ, около 30% имеют 3 и более эпизода в год. Проблема частых рецидивов ОРВИ особенно характерна для педиатрической практики. Так, в среднем каждый ребенок, в зависимости от возраста, переносит от 2-3 до 5-6 эпизодов ОРВИ в год. Среди детей, посещающих дошкольные учреждения, значительную часть (60%) составляют часто болеющие дети (ЧБД). Причем в трети случаев наблюдаются не только частые и повторные заболевания, но и длительно (>2 нед) текущая респираторная инфекция. У таких детей ОРВИ протекает тяжело, с осложнениями в виде назофарингитов, риносинуситов, трахеобронхитов, отитов. Эти особенности клиники респираторных заболеваний у ЧБД связывают с несовершенством их специфической иммунной защиты, с ослаблением неспецифической резистентности растущего организма (Субботина М.В., 2012).

Повторные острые респираторные заболевания обусловливают нарушение физического развития ребенка, формирование хронических очагов инфекции, хронической соматической патологии и морфофункциональных отклонений, срыв адаптивных механизмов, которые, в свою очередь, воздействуя на неспецифическую резистентность, снижают иммунобиологические защитные барьеры, что приводит к формированию новых заболеваний.

Таким образом, возникает порочный круг (Галактионова М.Ю., 2013). У взрослых частые рецидивы ОРВИ также наносят значительный удар по иммунной системе, обусловливая обострение имеющейся хронической патологии, а также развитие осложнений. ОРВИ могут вызвать осложнения как собственно вирусные, так и вследствие присоединения бактериальной инфекции, требующей назначения антибиотикотерапии. Вероятность развития осложнений всегда выше среди детской категории населения, особенно у детей до 1 года жизни, а также у больных, имеющих хроническую патологию (бронхиальную астму, хроническое обструктивное заболевание легких, хронический риносинусит, врожденный или приобретенный иммунодефицит и т. д.).

Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме рецидивированных ОРВИ, однозначного мнения о патогенезе и причинах, способствующих формированию повторных респираторных заболеваний, не существует (Пикуза О.И., 2007). Это затрудняет разработку эффективных мер профилактики и лечения детей и взрослых с рекуррентными респираторными инфекциями. В связи с этим является очевидной необходимость дальнейшей оптимизации методов лечения и реабилитации пациентов, страдающих частыми ОРВИ. Многие ученые и клиницисты придерживаются мнения, что одним из наиболее эффективных методов профилактики рецидивов ОРВИ является мультитаргетное лечение каждого из эпизодов. Они считают, что важно уже на ранней стадии заболевания воздействовать на все звенья патогенеза ОРВИ с целью предотвращения присоединения бактериальной инфекции и исключения необходимости антибиотикотерапии (Ammendola A., Werner G., Steindl H. et al., 2015; Туровский А.Б., 2006). Именно поэтому важно использовать препараты с поликомпонентным механизмом действия, которые также могли бы способствовать повышению местной и общей резистентности организма для снижения риска повторных заболеваний (Баранов А.А., 2008).

Одним из перспективных направлений лечения и профилактики болезней респираторного тракта и ЛОР-органов, обладающих рядом преимуществ, является применение фитопрепаратов. Принципы доказательной медицины предусматривают назначение только тех средств, эффективность и безопасность которых безусловна и доказана. Такая стратегия многократно сужает поиск нужного лекарственного средства. Имупрет® – один из немногих фитопрепаратов, эффективность которых в лечении и профилактике инфекций верхних дыхательных путей подтверждена в ходе многочисленных исследований.

Фитотерапия в разрезе доказательной медицины

Имупрет® – растительный комбинированный препарат, представленный двумя лекарственными формами: каплями и таблетками. Его активными составляющими являются комбинация растительных компонентов, стандартизованная по содержанию ключевых биологически активных веществ лекарственных растений: корня алтея (Althaeae radix), цветов ромашки (Chamomillae flos), травы тысячелистника (Millefolii herba), коры дуба (Quercus cortex), листьев грецкого ореха (Juglandis folium), травы хвоща (Equiseti herba) и одуванчика (Taraxaci herba). Активные вещества в составе данных лекарственных растений обладают иммуномодулирующим, противовоспалительным, антибактериальным и противовирусным свойствами (Ammon H.P.T., Kaul. R., 1992; Czygan F.C., Frohne D., Holtrel C. et al., 2002). Иммуномодулирующее действие Имупрета обусловлено, в первую очередь, активацией кислородного взрыва в лимфоцитах и фагоцитах. В результате повышается образование активных форм кислорода в иммунных клетках, посредством которых происходит уничтожение патогенных микроорганизмов, повышение эффективности иммунных реакций без изменения вектора их направленности. Имупрет® изготавливается согласно стандартам фитониринговой терапии, благодаря чему обладает всеми преимуществами растительного средства и высокотехнологичного фармакологического препарата одновременно. Каждая доза Имупрета содержит постоянное и достаточное количество биологически активных веществ независимо от партии и года сбора урожая. Помимо прогнозируемой эффективности и безопасности лечения, это очень важно для проведения клинических исследований и статистической обработки результатов.

Сегодня существует множество публикаций на тему эффективности Имупрета. В частности, в исследовании T. Berger (2009) продемонстрирована результативность препарата в лечении детей и подростков с рецидивирующими ОРВИ: терапия Имупретом сокращала длительность заболевания и предотвращала развитие осложнений. Похожий дизайн исследования был использован V.P. Vavilova, T.A. Vavilova, A.K. Cherkayeva (2015). Так, у детей, принимавших Имупрет® по поводу рецидива ОРВИ (n=518), выявлено сокращение длительности симптомов по сравнению с предыдущими эпизодами на 3 дня. В работе М.В. Субботиной (2012) подчеркивается, что Имупрет® позволяет эффективно купировать основные симптомы вирусной инфекции (наиболее быстро – боли в горле и кашель) и уменьшает число осложнений. Профилактическое применение препарата у ЧБД снижает частоту эпизодов ОРВИ в 3 раза ($p<0,05$). В исследовании Парамоновой и Горбачевского (2013) было показано, что профилактическая и реабилитационная эффективность Имупрета зависит от кратности курсов лечения. Так, у детей с частыми ОРВИ, получавшими 1-месячный курс, отмечалось снижение частоты ОРВИ в течение года, при применении двух курсов профилактический эффект был более выражен, но наибольшая эффективность отмечалась в группе, получавшей 3 курса терапии препаратом Имупрет® по 1 месяцу с трехмесячным перерывом между курсами. У этих детей частота ОРВИ, количество дней, пропущенных по болезни, сравнялась с группой клинически здоровых детей.

Дисбиоз слизистых оболочек как одна из причин частых рецидивов ОРВИ

Крайне интересным и авторитетным выглядит относительно новое исследование П.Р. Горбачевского и Н.С. Парамоновой (2016). Были обследованы 128 детей (средний возраст 4,6±0,3 года). В исследование включались ЧБД в соответствии с критериями, предложенными А.А. Барановым и В.А. Альбицким (1986). В основную группу вошли 57 (57%) мальчиков и 43 (43%) девочки. Контрольную группу составили 28 здоровых детей соответствующего возраста, эпизодически болеющих респираторными инфекциями. Обследование включало общеклинические методы согласно протоколам обследования и лечения данной группы детей. Изучение состава микрофлоры верхних дыхательных путей проводили с помощью общепринятого бактериологического исследования, которое включало посевы отделяемого носоглотки (мазки из зева и носа) на питательные среды. Микробиологическое исследование проводили дважды – на этапе включения и после применения препарата Имупрет®. Бактериологическое исследование носо- и ротоглотки показало различные изменения микробного пейзажа этих двух отделов верхних дыхательных путей. У 39% детей носоглотка была заселена нормальной для данного биологического локуса микрофлорой. У 61% пациентов качественное и количественное содержание микрофлоры отличалось от нормальных значений. Микробный пейзаж носа был представлен монокультурой дифтероидов – грамположительных палочек группы *Corynebacterium* (19%), различными видами грамположительных кокков семейства *Micrococcaceae*: *Staphylococcus saprophyticus* (27%), *Staphylococcus aureus* (3%), *Staphylococcus epidermidis* (1%), а также *Streptococcus haemolyticus* (1%), *Streptococcus viridans* (3%) или ассоциациями бактерий группы *Corynebacterium* и семейства *Micrococcaceae* (7%). Выраженность дисбиотических изменений слизистой оболочки носа у 54% детей достигала 1 степени, у 7% пациентов – 2 степени. Состав микрофлоры ротоглотки характеризовался наличием большего количества и более разнообразного спектра патогенных бактерий и их ассоциаций. Лишь у 40% детей микробный пейзаж слизистой оболочки ротоглотки был представлен в виде монокультуры бактерий, включая *Staphylococcus aureus* (12%), *Streptococcus haemolyticus* (6%) и *Streptococcus viridans* (22%). У большинства пациентов (60%) со слизистой оболочки ротоглотки выделялись сложные ассоциации бактерий,

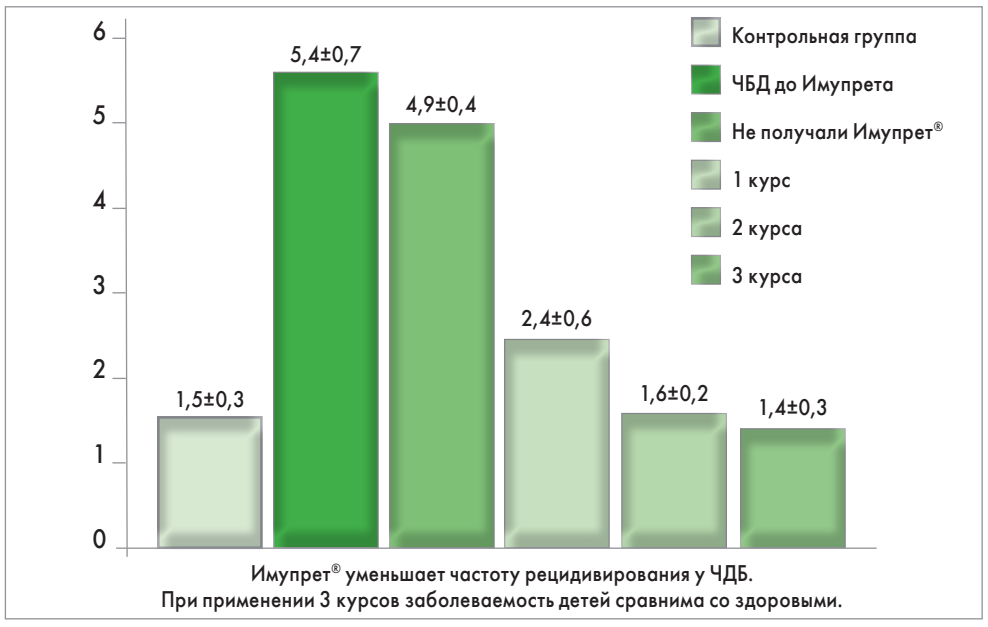


Рис. Среднее количество эпизодов ОРЗ на 1 ребенка в течение года

КОММЕНТАРИЙ ИММУНОЛОГА

И.В. Лоскутова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии ФПО ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

В настоящее время отмечается рост заболеваемости как острыми, так и хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей. Частые рецидивы ОРВИ, безусловно, отражаются как на качественном и количественном составе микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей, так и на состоянии местной иммунной системы. Последняя, являясь ответственной за защиту от инфекций на поверхности слизистых оболочек, при частых эпизодах ОРВИ и хронических инфекциях подвергается различным нарушениям.

Одним из факторов защиты слизистых оболочек ротоглотки в норме является секреторный иммуноглобулин А (sIgA), который предохраняет слизистые оболочки тела от проникновения микроорганизмов в ткани. Он обладает способностью связывать токсины и вместе с лизоцимом проявляет бактерицидную и антивирусную активность. Для предупреждения проникновения патогенных микроорганизмов слизистая оболочка ротоглотки также обладает автономной иммунной системой, компонентами которой являются местные В- и Т-лимфоциты, макрофаги, а также продукты их секреции, в частности цитокины. При дисбалансе в системе иммунитета организма больного под действием бактерий может произойти угнетение иммунной системы продуктами секреции бактерий и эндотоксинами, освобождаемыми в процессе бактериолизиса. При отсутствии иммунологической поддержки возникает опасность развития рецидива ОРВИ, а также осложнений и/или хронического состояния. С учетом этого обстоятельства представляются целесообразными иммунопрофилактика и иммунотерапия с помощью фитопрепаратов. От синтетических препаратов растительные средства отличаются разнонаправленностью положительного действия. Однако важно понимать, что эффективным может быть использование только тех фитопрепаратов, состав которых известен, постоянен, а эффекты полностью прогнозируемы. **Одним из таких средств является Имупрет®. Такое «иммунологическое» название препарата не должно пугать врачей общей практики и педиатров, поскольку его иммуномодулирующие эффекты являются достаточно мягкими, прогнозируемыми и постепенными**. Иными словами, Имупрет повышает эффективность реакций врожденного иммунитета без изменения вектора их направленности. Сегодня в Украине проводится достаточно много исследований относительно эффективности данного препарата, в частности этим вопросом занимаются профессор О.Ф. Мельников, академик Д.И. Заболотный и др. Думаю, что в ближайшие годы можно будет говорить также о расширении клинических показаний к использованию данного средства.

в состав которых наиболее часто входил золотистый стафилококк (25%). У 21% детей дисбиотические изменения полости ротоглотки были обусловлены комбинацией пневмококка и моракселлы. Грибы рода *Candida* в ротоглотке были у 8% детей, причем всегда в виде ассоциаций с грамположительными либо грамотрицательными бактериями. По результатам исследования, у детей с нарушениями микробного пейзажа наиболее часто обнаруживали: *Staphylococcus aureus*, *S. viridans*, *S. haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. ozaenae*. В целом изменения состава микрофлоры слизистых оболочек ротоглотки по степени дисбиотических сдвигов превосходили изменения микробного пейзажа полости носа, у 57% детей они соответствовали 1 степени дисбиоза, а у 43% пациентов – 2 степени.

Для коррекции дисбиотических сдвигов в носоглотке, а также с иммуномодулирующей целью детям был назначен Имупрет®. Один курс препарата в течение 5 нед получили 25 (25%) пациентов основной группы, два курса с интервалом 3 мес – 28 (28%) пациентов, 22 (22%) ЧБД препарат был назначен тремя курсами в течение года. Группу сравнения составили 25 детей основной группы и 28 здоровых. До начала исследования проведен ретроспективный анализ заболеваемости детей исследуемой и контрольной групп за 12 мес. Среднее количество ОРВИ, перенесенных одним ребенком за анализируемый период в основной группе, составило 5,4±0,7, в контрольной – 1,5±0,3 ($p<0,05$). Средняя продолжительность одного эпизода ОРВИ в исследуемой группе – 12,3±0,5 дня, в контрольной группе – 5,9±0,8 дня ($p<0,05$). Среднее количество дней, пропущенных в связи с заболеванием одним ребенком в исследуемой группе, – 52,4±3,5, в контрольной группе – 19,0±2,7 ($p<0,05$) (рис). После применения препарата Имупрет® в профилактической дозе получено статистически значимое уменьшение количества заболеваний ($p<0,05$). После одного курса число эпизодов ОРЗ на одного ребенка составило 2,4±0,6 дня, после двух курсов – 1,6±0,2 и после трех курсов в течение года не отличалось от таковых в контрольной группе (1,4±0,3). На 46% снизилось и количество дней, пропущенных по болезни на одного ребенка, то есть коэффициент эффективности препарата Имупрет® для профилактики ОРВИ равен 1,7, показатель профилактической защищенности – 41,2%.

Авторы исследования сделали вывод о том, что Имупрет® эффективен не только в лечении каждого конкретного эпизода у детей с частыми рецидивами ОРВИ, но и в качестве средства профилактики рецидивов последующих эпизодов. По мнению ученых, такой эффект достигается не в последнюю очередь за счет нормализации качественного и количественного состава микрофлоры ротоглотки.

Таким образом, доказательная фитотерапия – новый, но абсолютно корректный термин, описывающий современные подходы к решению знакомых проблем, в частности рецидивирующих ОРВИ.

Подготовила ***Александра Меркулова***

Ін'єкційна ефективність в таблетках[1]

при респіраторних інфекціях

Супракс® Солютаб®

цефіксим

Пероральний цефалоспорин III покоління, до спектру дії якого входять основні збудники інфекцій респіраторного тракту/ЛОР-органів[2]

Забезпечує високий рівень ерадикації H.influenzae та довготривалу ремісію при загостренні ХОЗЛ[3]

Р.П. № UA/11912/01/01 від 22.11.2016

1. Антибіотики в лікарській формі таблетки, що диспергуються, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, яку можна порівняти з такою парентеральних лікарських форм препаратів. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. № 6, 2014. С. 4-6. **2.** Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефиксим при инфекциях дыхательных путей в амбулаторной клинической практике. Поликлиника, 3/2016, с.54-57 **3.** Цой А.Н., Гучев И.А., Сафонова Е.В. Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. Открытое проспективное несравнительное исследование. Лечащий врач, 2011. № 1. С. 86-90.

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
СУПРАКС® СОЛЮТАБ®

Склад: *діючі речовини:* цефіксим; 1 таблетка містить 400 мг цефіксиму (у вигляді цефіксиму тригідрату); *допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, ароматизатор полуничний (FA 15757 та PV 4284), магнію стеарат, сахарин кальцію, барвник оранжево-жовтий S (E 110). **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. *Основні фізико-хімічні властивості:* довгаста таблетка блідо-оранжевого кольору з рискою з обох боків, із запахом полуниці. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотик групи цефалоспоринів III покоління. Код АТХ J01D D08. ***Фармакологічні властивості.*** *Фармакодинаміка. Механізм дії.* Напівсинтетичний антибіотик із групи цефалоспоринів III покоління для прийому внутрішньо. Має бактерицидну дію. Механізм дії пов'язаний із пригніченням синтезу клітинної стінки бактерій. Цефіксим стійкий до дії бета-лактамаз, що продукуються багатьма грампозитивними і грамнегативними бактеріями. Спектр активності. Грампозитивні бактерії: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae. Грамнегативні бактерії: Neisseria gonorrhoeae, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Pasteurella multocida, Providencia spp., Salmonella spp., Shigella spp., Citrobacter amalonaticus, Citrobacter diversus. До препарату стійкі Pseudomonas spp., Enterococcus spp., Listeria monocytogenes, більшість стафілококів (у т.ч. метицилінорезистентні штами), Bacteroides fragilis і Clostridium spp. Активність щодо Enterobacter spp. і Serratia marcescens варіабельна.* В умовах клінічної практики цефіксим активний щодо грампозитивних бактерій: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes; грамнегативних бактерій: Haemophilus influenzae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Neisseria gonorrhoeae. Фармакокінетика. Абсорбція.* При прийомі внутрішньо біодоступність становить 30-50 % і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у дорослих після перорального прийому в дозі 400 мг досягається через 3-4 години і становить 2,5-4,9 мкг/мл, після прийому в дозі 200 мг – 1,49-3,25 мкг/мл. Прийом їжі на абсорбцію препарату із травного тракту істотно не впливає. *Розподіл.* Після разового внутрішньовенного введення 200 мг цефіксиму об'єм розподілу становив 6,7 л, при досягненні рівноважної концентрації – 16,8 л. З білками плазми крові зв'язується приблизно 65 % препарату. Найвищі концентрації препарат утворює в сечі і жовчі. Цефіксим проникає через плаценту. Концентрація в крові пупочного канатика досягала 1/6-1/2 концентрації препарату в сироватці крові матері; у грудному молоці препарат не визначався. *Метаболізм і виведення.* Період напіввиведення у дорослих і дітей становить 3-4 години. Препарат не метаболізується у печінці; 50-55 % від прийнятої дози виводиться із сечею в незміненому вигляді протягом 24 годин. Приблизно 10 % цефіксиму виводиться з жовчю. *Фармакокінетика в особливих клінічних ситуаціях.* У разі наявності у пацієнта ниркової недостатності можна очікувати збільшення періоду напіввиведення, а отже, більш високої концентрації препарату в сироватці крові та уповільнення його елімінації з сечею. У пацієнтів із кліренсом креатиніну 30 мл/хв при прийомі 400 мг цефіксиму період напіввиведення збільшується до 7-8 годин, максимальна концентрація в сироватці крові становить у середньому 7,53 мкг/мл, а виведення із сечею за 24 години – 5,5 %. У пацієнтів із цирозом печінки період виведення зростає до 6,4 години, час досягнення максимальної концентрації – 5,2 години; одночасно збільшується частка препарату, що елімінується нирками. Максимальна концентрація в сироватці крові і площа під фармакокінетичною кривою не змінюються. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: - інфекції дихальних шляхів; - інфекції ЛОР-органів; - гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до цефіксиму або компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів (див. розділ «Особливості застосування»). Порфірія. ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.*** Пробенецид (та інші блокатори канальцевої секреції) підвищує максимальну концентрацію цефіксиму в крові, сповільнюючи виведення цефіксиму нирками, що може призвести до симптомів передозування. Саліцилова кислота підвищує концентрацію вільного цефіксиму на 50 % внаслідок переміщення цефіксиму з місць зв´язування з протеїнами; цей ефект є залежним від концентрації. Карбамазепін може спричиняти підвищення цефіксиму концентрації у плазмі крові, тому доцільно контролювати його рівень у плазмі крові. Ніфедипін підвищує біодоступність цефіксиму. Фуросемід, аміноглікозиди підвищують нефротоксичність препарату. Потенційно, подібно до інших антибіотиків, при застосуванні цефіксиму може виникати зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. *Антикоагулянти кумаринового типу.* Цефіксим слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують терапію антикоагулянтами, наприклад варфарином. Оскільки цефіксим може посилювати дію антикоагулянтів, може виникати подовження протромбінового часу з чи без клінічних проявів кровотеч. Інші форми взаємодій: застосування цефалоспоринів може призводити до хибно-позитивної реакції при визначенні глюкози в сечі за допомогою розчинів Бенедикта, Фелінга або при застосуванні таблеток «Клінітест». Під час застосування цефіксиму може виникати хибно-позитивний прямий тест Кумбса. ***Особливості застосування.*** *Тяжкі шкірні реакції* У деяких пацієнтів, які отримували цефіксим, повідомлялося про серйозні побічні реакції шкіри, такі як епідермальний токсичний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та медикаментозний висип на шкірі з еозинофілією і системними проявами (DRESS). У випадках виникнення серйозних шкірних побічних реакцій слід припинити застосування цефіксиму і призначити відповідне лікування та/або вжити необхідних запобіжних заходів. Реакції гіперчутливості Перед застосуванням цефіксиму необхідно ретельно оцінити анамнез пацієнтів щодо наявності у них реакцій гіперчутливості на пеніциліни та цефалоспорини або на інші лікарські засоби. Супракс® Солютаб® слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з алергічними реакціями на пеніциліни. У дослідженнях як in vivo (в організмі людини), так і in vitro було встановлено докази наявності перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами та цефалоспоринами. Дані випадки реєструвалися рідко, виникали за анафілактичним типом, особливо після парентерального застосування. Антибіотики слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю в анамнезі будь-яких форм реакцій гіперчутливості, особливо після застосування лікарських засобів. При виникненні алергічної реакції застосування препарату слід негайно припинити. *Зміни мікрофлори кишечнику* Тривале застосування антибактеріальних лікарських засобів може призвести до росту нечутливих мікроорганізмів та порушення нормальної мікрофлори кишечнику, що може призвести до надмірного розмноження Clostridium difficile і розвитку псевдомембранозного коліту. При легких формах псевдомембранозного коліту, спричинених застосуванням антибіотика, може бути достатнім припинення застосування лікарського засобу. Якщо симптоми коліту не зменшуються після відміни, слід призначити пероральний прийом ванкоміцину, який є антибіотиком вибору в разі виникнення псевдомембранозного коліту. При виникненні коліту середнього ступеня тяжкості або тяжкого до лікування необхідно додати електроліти та розчини білків. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, що зменшують перистальтику кишечнику. Слід призначати з обережністю антибіотики широкого спектра дії пацієнтам із наявністю в анамнезі шлунково-кишкових захворювань, особливо коліту. *Дані лабораторних досліджень* При застосуванні лікарського засобу Супракс® Солютаб® можуть відзначатися зворотні зміни у показниках щодо функції печінки, нирок та крові (тромбоцитопенія, лейкопенія та еозинофілія). Ниркова недостатність У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю та у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, доза препарату Супракс® Солютаб® має бути відповідним чином зменшена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). *Анемія.* Після застосування цефалоспоринів були описані випадки виникнення гемолітичної анемії, в тому числі тяжкі випадки з летальним наслідком. Також повідомлялося, що мали місце повторні випадки виникнення гемолітичної анемії після застосування цефалоспоринів у пацієнтів, у яких раніше виникала гемолітична анемія після першого введення цефалоспоринів, включаючи цефіксим. Супракс® Солютаб® містить барвник оранжево-жовтий S (E 110) , що може спричиняти розвиток алергічних реакцій. *Застосування у період вагітності або годування груддю.* У період вагітності або годування груддю препарат слід застосовувати у разі крайньої необхідності під наглядом лікаря. Відсутні дані щодо емібріотоксичності, проте в якості запобіжного заходу слід уникати застосування лікарського засобу в I триместрі вагітності. Невідомо, чи проникає цефіксим у грудне молоко. *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Застосування лікарського засобу Супракс® Солютаб® не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У разі виникнення запаморочення слід уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. ***Спосіб застосування та дози.*** Дорослим і дітям віком від 12 років добова доза становить 400 мг за 1 або 2 прийоми. Таблетку можна проковтнути цілою, запиваючи достатньою кількістю води, або розчинити у воді і випити отриманий розчин одразу після приготування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетку можна розділити на 2 дози. Тривалість лікування залежить від характеру перебігу захворювання і виду інфекції. Після зникнення симптомів інфекції та/або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48-72 годин. З метою запобігання ускладненням застосування цефіксиму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай продовжується 5-10 днів, а при інфекціях нижніх дихальних шляхів – протягом 10-14 днів. Лікування запалення середнього вуха зазвичай триває 10-14 днів. При інфекціях, спричинених бета-гемолітичним стрептококом групи А, з метою запобігання виникнення пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше 10 днів. При неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів у жінок препарат можна застосовувати протягом 1-3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну < 20 мл/хв необхідне зменшення добової дози препарату до 200 мг. Для пацієнтів літнього віку немає застережень щодо дозування, пов'язаних з віком. *Діти.* Супракс® Солютаб® у формі таблеток, що диспергуються, застосовувати дітям віком від 12 років (для дітей меншого віку рекомендуються прийом суспензії для точного дозування). ***Передозування.*** У здорових добровольців було показано, що в дозах до 2 г на добу препарат має такий самий профіль безпеки, як і при застосуванні рекомендованих терапевтичних доз. *Лікування:* промивання шлунка; симптоматична і підтримуюча терапія. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні. Немає специфічного антидоту. ***Побічні реакції.*** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: *з боку шлунково-кишкового тракту:* глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. У такому випадку слід провести діагностику псевдомембранозного коліту. Якщо даний діагноз підтверджується колоноскопією, застосування будь-яких антибіотиків слід негайно припинити і призначити пероральний прийом ванкоміцину. Протипоказано застосовувати лікарські засоби, які знижують перистальтику кишечнику; *з боку імунної системи:* реакції, що нагадують сироваткову хворобу, анафілаксія, артралгія та медикаментозна гарячка, інтерстиціальний нефрит; з боку системи крові: транзиторна лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, транзиторна нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія. У пацієнтів, які застосовували цефалоспорини, також відзначалися випадки гемолітичної анемії. Відзначалися ізольовані випадки порушення згортання крові; з боку печінки: жовтяниця, транзиторне підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ), лужної фосфатази, загального білірубіну, ізольовані випадки гепатиту; *з боку сечовидільної системи:* транзиторне підвищення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові; *з боку органів дихання:* задишка; *з боку шкіри:* кропив'янка, шкірні висипання, свербіж шкіри, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, синдром медикаментозних висипань з еозинофілією та системними проявами (DRESS); *з боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, дисфорія; *з боку органів слуху та вестибулярного апарату:* втрата слуху; *загальні порушення:* підвищення температури тіла, набряк обличчя; *інші:* анорексія, вагініт, спричинений Candida, генітальний свербіж. ***Термін придатності.*** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 1 або 5, або 7 таблеток, що диспергуються, у блістері; по 1 (1 або 5, або 7 таблеток) та 2 (5 таблеток) блістери разом з інструкцією для медичного застосування в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А. Менаріні Меньюфекчуринг Лоджистикс енд Сервісіз С.р.л., Італія. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Віа ді Скандіччі 37, 50143 Флоренція (FI), Італія. **Заявник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди. **Місцезнаходження заявника.** Сильвіусвег, 62, 2333 ВЕ Лейден, Нідерланди. Представництво в Україні: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, оф. 41. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В. на адресу: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел.: 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26. **Дата останнього перегляду 22.11.2016.**

Інформація для фахівців охорони здоровя. Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на http://www.com.kiev.ua

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

SUS/2017/0014/UA/Oct/Logos

Нові підходи до лікування гострого тонзиліту

Наприкінці минулого року в м. Кам'янці-Подільському відбулася визначна подія для всіх лікарів, які у своєму професійному житті мають справу з хворими на тонзиліт. Школа доказової медицини, що вже стала традиційною, цього разу зібрала понад 300 спеціалістів майже з усіх регіонів України. Назва конференції – «Міждисциплінарний підхід до діагностики та лікування тонзиліту з позицій доказової медицини» – повною мірою відповідала змісту програми, адже присутні фахівці (терапевти, педіатри, оториноларингологи, сімейні лікарі) мали змогу ознайомитися з найкращим світовим досвідом ведення пацієнтів з тонзилітом, а також з положеннями нових клінічних настанов «Гострий тонзиліт», рекомендованих для впровадження в Україні розширеною нарадою державних експертів від 30 листопада 2017 р. і затверджених відповідно до наказів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 29.12.2016 № 1422 та від 21.03.2017 № 302. Спробуємо розповісти про події конференції та окреслити основні аспекти сучасної терапії гострого тонзиліту.

Усі заходи в рамках Школи доказової медицини, які очолює **голова експертної групи МОЗ України за напрямами «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович**, відрізняє незмінний принцип: розгляд актуальних проблем захворювань ЛОР-органів суто

з позиції доказової медицини. Незважаючи на активний перехід української охорони здоров'я на рейки медицини західноєвропейського зразка, багато вітчизняних лікарів, як і раніше, використовують у своїй роботі дані не дуже нових підручників або знання, набуті виключно на своєму або чужому суб'єктивному досвіді. Демонстрація переваг використання принципів доказової медицини в рутинній практиці – ось основна риса Школи. У фокусі її уваги були захворювання глотки: тонзиліт і назофарингіт. Варто зазначити, що адаптовані клінічні настанови «Тонзиліт» були в основному сформовані на початку 2017 року, протягом останніх місяців до них вносилися деякі важливі доповнення. На сьогодні настанови затверджено на розширеній нараді державних експертів та рекомендовано до впровадження, тобто кожен лікар первинної, вторинної та третинної ланки медичної допомоги в питаннях діагностики і лікування тонзиліту має керуватися принципами, викладеними на сторінках уніфікованого клінічного протоколу «Тонзиліт».

Доповідачами кам'янець-подільської школи за традицією виступили **завідувач відділу ЛОР-патології дитячого віку ДУ «Інститут оториноларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Григорій Еліазарович Тімен, завідувач кафедри оториноларингології з офтальмологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Сергій Борисович Безшапочний, завідувач кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Пухлик, завідувач кафедри оториноларингології ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Володимир Васильович Березнюк і, звичайно ж, професор Василь Іванович Попович**. Модератором заходу виступив професор С.М. Пухлик. Кожен з поважних доповідачів розповів про окрему проблему діагностики чи лікування тонзиліту та назофарингіту.

Слід зауважити, що уніфікований клінічний протокол «Тонзиліт» відкрив нову сторінку у веденні хворих на цю патологію вітчизняними лікарями. Протокол вимагає переглянути класифікацію, методи діагностування та лікування тонзиліту. Пропонуємо стислий огляд основних тез документа.

1. Сучасні погляди на патологію піднебінних мигдалин ґрунтуються на таких положеннях: а) **мигдалини постійно перебувають у стані запалення, яке є їхнім фізіологічним станом**; б) патологію мигдалин варто розглядати, коли в пацієнта виникає поєднання ознак запалення із симптоматикою (біль у горлі та/або порушення ковтання і гарячка); в) не можна розцінювати мигдалини як «хворі» або «інфіковані» лише на підставі даних клінічного огляду; г) розмір (об'єм) мигдалин не має клінічного значення, окрім ситуації, коли це перешкоджає диханню або ковтанню; ґ) тактика ведення пацієнта має спиратися на ступінь і частоту клінічних проявів тонзиліту та його ускладнення.

2. Гострий тонзиліт у 70-95% випадків зумовлений вірусними інфекціями. Як основних збудників бактеріального тонзиліту потрібно розглядати β-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА), а також β-гемолітичні стрептококи групи С і G, *Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium*, *Neisseria gonorhoea*. **Клінічна картина захворювання формується в результаті виходу «фізіологічного» запалення піднебінних мигдалин з-під контролю і приєднання патогенної флори**. Під тонзилітом слід розуміти запалення мигдалин понад їх «фізіологічну норму», що спричиняє клінічну симптоматику.

3. Патогенетично в перебігу гострого тонзиліту виокремлюють 3 стадії: 1) альтерація епітелію лакун і лімфоїдної тканини; 2) адекватна імунологічна реактивність > завершений фагоцитоз патогенів > відновлення контролю над «фізіологічним запаленням»; 3) одужання. У деяких ситуаціях імунітет не може повною мірою впоратися з патогенами і виникає так званий неповний фагоцитоз, тобто неможливість повної елімінації антигену, що в кінцевому підсумку призводить до неможливості повернення піднебінних мигдалин у вихідний стан «фізіологічного запалення» і до формування так званого персистуючого запалення понад фізіологічне. **Клінічно така ситуація проявляється рецидивуючим тонзилітом (РТ)**. РТ належить до повторних гострих тонзилітів, при цьому зумовлений тим же збудником, що й попередній епізод захворювання.

4. Сучасні європейські рекомендації відкидають діагноз хронічного тонзиліту (ХТ) у зв'язку з тим, що ХТ формує хибне уявлення про відсутність запалення мигдалин у клінічно здорових пацієнтів. Найбільш точно сутності поняття, що вкладалося раніше лікарями в термін ХТ, сьогодні відповідає **термін «рекурентний тонзиліт» (РекТ)**. РекТ виникає у тих пацієнтів, у яких після перенесеного тонзиліту зберігається не тільки «персистуюче запалення понад фізіологічне», а й відбувається поширення запалення на перитонзилярну тканину, що призводить до змін уже на системному рівні.

5. Таким чином, уніфікований клінічний протокол передбачає 3 діагнози, що описують запалення мигдалин понад їх фізіологічну норму: гострий тонзиліт, РТ, РекТ. Використання терміну ХТ слід вважати помилковим. **Стадії компенсації ХТ, прийняті раніше, рекомендується замінити на більш відповідні патогенетичним процесам терміни**. Так, субкомпенсований ХТ є синдромом PFAPA (сукупність лихоманки, афтозного стоматиту, фарингіту і шийного лімфаденіту); декомпенсований ХТ – РекТ та/або постстрептококовий синдром.

6. Головним чинником гострого тонзиліту є вірусна інфекція. Антибактеріальна терапія призначається пацієнтам із верифікованим бактеріальним збудником, зокрема БГСА. За відсутності даних бактеріологічного обстеження (або швидких антигенних тестів) лікар не може як підтвердити бактеріальну етіологію, так і виключити її. **При виявленні БГСА або клінічній підозрі на стрептококовий тонзиліт має призначатись антибіотикотерапія**. Клінічна підозра на стрептококовий тонзиліт практично виглядає як 3-5 балів за стандартною шкалою Centor/McIsaac.

7. Препаратами високого рівня доказовості в лікуванні гострого тонзиліту сьогодні визнані нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (як системного, так і місцевого застосування), а також антибіотики (в разі доведеної або підозрюваної з високою імовірністю бактеріальної (зокрема, БГСА) природи захворювання. **Антибактеріальна терапія має бути спрямована на ерадикацію бактеріального збудника, перш за все БГСА**. Призначаючи протимікробне лікування, лікар повинен пояснити пацієнту важливість прийому препарату в належній дозі, належним чином і достатнім курсом (10 днів).

8. Антибіотикотерапією вибору в лікуванні гострого тонзиліту та РТ є застосування амоксициліну протягом 10 днів. Препаратом вибору для лікування РекТ

є амоксицилін, захищений клавулановою кислотою. У випадку неефективного лікування амоксициліном, частих рецидивів розглядається лікування цефалоспоринами. При алергії на пеніцилін цефалоспорини не призначаються. Другий ряд антибіотикотерапії (макроліди) застосовується в разі непереносимості антибіотиків першого ряду. **У всіх зазначених випадках незаперечну перевагу слід надавати препаратам для перорального застосування**.

У рамках заходу були також розглянуті питання діагностики та лікування назофарингітів, обговорені показання до оперативного втручання і тактика післяопераційного ведення хворих.

Загалом, у форматі газетної статті неможливо передати всю інформацію, озвучену в ході Школи. Тим більше неможливо переказати зміст численних дискусій, учасники яких активно цікавилися нюансами тих чи інших терапевтичних підходів та отримували обґрунтовані відповіді на свої запитання від спікерів Школи. На щастя, наразі матеріали цього заходу доступні на офіційному веб-ресурсі Школи доказової медицини (www.orl.ifnmu.edu.ua) або на сторінці в соціальній мережі (www.facebook.com/Школа-доказової-медицини). За вказаними посиланнями можна переглянути відеоматеріали конференцій, що відбулися, ознайомитися з текстами протоколів та адаптованих клінічних настанов, поставити запитання організаторам й отримати інформацію щодо наступних заходів проекту.

Підготувала ***Олена Риженко***

A. Agusti, B. Celli

Природний перебіг ХОЗЛ: прогалини та можливості

Якою є природа хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ)? Поняття «природний перебіг захворювання» означає «хід патологічного стану в окремих індивідів від початку до остаточного результату (повне одужання чи смерть)». Розуміння природного перебігу захворювання дуже важливе, оскільки знання причин розладу є основою ефективної профілактики та лікування (Porta M., 2014).

Одним зі значень часто вживаної в контексті медицини метафори «верхівка айсберга» є те, що на кожен випадок звернення до медичного закладу припадає значно більша кількість доклінічних патологічних станів, а це свідчить про важливість різноманітних стратегій профілактики (рис.).

При розгляді природи ХОЗЛ може виникнути кілька запитань. Чи є ХОЗЛ окремою хворобою? Чи вважається ХОЗЛ тільки легеневою патологією? Коли виникає ХОЗЛ та що таке раннє ХОЗЛ? Як відбувається прогресування ХОЗЛ? Як слід оцінювати важкість цього захворювання? Чи можна запобігти ХОЗЛ (крім припинення куріння) або модифікувати перебіг захворювання?

Чи є ХОЗЛ окремою хворобою?

Не викликає сумнівів, що різні хвороби мають різну природу та перебіг, тому слід визначитись, чи є ХОЗЛ однією хворобою чи групою симптомокомплексів. Відповідно до визначення, запропонованого документами Глобальної стратегії з діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (2017), ХОЗЛ – це поширене захворювання, яке можна попередити та вилікувати, що характеризується постійними симптомами з боку дихальної системи та обмеженням потоку повітря внаслідок розладів у дихальних шляхах чи альвеолах, які зазвичай спричинені тривалим вдиханням шкідливих газів чи інших речовин (Vogelmeier C.F. et al., 2017). Однак симптоми з боку дихальної системи (задишка, кашель та утворення мокротиння), а також обмеження потоку повітря не є специфічними для ХОЗЛ і можуть супроводжувати значну кількість інших респіраторних хвороб. Крім того, у деяких осіб такі симптоми можуть спостерігатися і при нормальних показниках спірометрії (Woodruff P.G. et al., 2016; Rodriguez-Roisin R. et al., 2017). Навіть у пацієнтів з емфіземою легень, підтвердженою за допомогою комп'ютерної томографії, можуть фіксуватися нормальні спірометричні параметри (Wilson D.O. et al., 2008; Alcaide A.B. et al., 2017). З іншого боку, ХОЗЛ асоціюється з великою кількістю різнопланових причин, таких як генетичні аномалії (дефіцит α_1-антитрипсину), куріння, контакт з біопаливом, інфекційні процеси легень та бронхіальна астма в анамнезі, порушення розвитку легень. У деяких спірометрично визначених випадках ХОЗЛ не вдається визначити точну причину розвитку хвороби (Lamprecht B. et al., 2011; Celli B.R. et al., 2005).

Отже, чи є ХОЗЛ окремим захворюванням? Значна кількість авторів вважає, що ні (Beasley R. et al., 2009; Vanfleteren L.E. et al., 2014; Bateman E.D. et al., 2015; Rennard S.I., Vestbo J., 2008; Fabbri L.M., Rabe K.F., 2007). Імовірно, ХОЗЛ є синдромом, що можна охарактеризувати як сполучення симптомів, які зазвичай проявляються в комплексі та можуть бути пов'язані один з одним, однак не мають спільного патогенезу (Scadding J.G., 1988). Тобто різні хвороби, що належать до поняття ХОЗЛ, можливо, мають різну природу.

Чи є ХОЗЛ порушенням тільки з боку легень?

Якщо розглядати природу ХОЗЛ лише як прогресивне зниження потоку повітря відповідно до показників об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ$_1$), створюється враження, що в патогенезі цієї хвороби задіяні тільки легені (Rennard S.I. et al., 2015). Однак ХОЗЛ є комплексним і гетерогенним захворюванням з різними легеневими та позалегеневими компонентами, які не обов'язково прогресують паралельно та не супроводжуються змінами ОФВ$_1$ (Vanfleteren L.E. et al., 2014; Fabbri L.M. et al., 2008; Woodruff P.G. et al., 2015; Faner R. et al., 2015). Наприклад, кашель та виділення мокротиння загалом зменшуються при припиненні куріння (Buist A.S. et al., 1976), але невідомо, чому в деяких осіб ці симптоми зберігаються і після відмови від шкідливої звички. Встановлено, що гіперсекреція слизу підвищує ризик швидкого погіршення функції легень та пневмонії, збільшує ймовірність госпіталізації та смерті (Vestbo J. et al., 1989; 1996; Lange P. et al., 1990; 1995). Разом з тим загострення ХОЗЛ частіше виникають на тлі нижчих показників ОФВ$_1$, проте зв'язок є слабким, а період між загостреннями з часом зменшується (Hurst J.R. et al., 2010; Suissa S. et al., 2012).

Походження позалегеневих проявів ХОЗЛ здебільшого невідоме (Fabbri L.M. et al., 2008). Проте встановлено, що в багатьох пацієнтів із ХОЗЛ фіксуються значущі позалегеневі прояви, які негативно впливають на загальні наслідки хвороби (Vogelmeier C.F. et al., 2017). Серед цих проявів – кілька коморбідних станів, що частіше реєструються в таких хворих, ніж в осіб без діагнозу ХОЗЛ, у т. ч. ішемічна хвороба серця, аритмії, систолічна та діастолічна серцева недостатність, остеопороз, депресивні та тривожні стани, гастроезофагальна рефлюксна хвороба, ниркова недостатність, інтерстиційний фіброз та рак легень. Наявність цих хвороб асоціюється зі збільшеним ризиком смерті (Sin D.D. et al., 2006). Важливими коморбідними станами у зв'язку з впливом на функціональні можливості пацієнтів є також низький індекс маси тіла (ІМТ), саркопенія з дисфункцією периферійних м'язів у хворих із ХОЗЛ та нормальним ІМТ (Vogelmeier C.F. et al., 2017). Виявити причини вищого рівня поширеності цих хвороб серед пацієнтів із ХОЗЛ складно, оскільки більшість відомої на сьогодні інформації отримано в дослідженнях за участю пацієнтів із ХОЗЛ, індукованим курінням, в яких токсини сигарет, поступаючи в кровообіг, реалізують системну несприятливу дію (Celermajer D.S. et al., 1992). Загалом кажучи, про природу взаємозв'язків між легеневим компонентом та позалегеневими проявами ХОЗЛ відомо мало (Agusti A. et al., 2013). Чи є ці позалегеневі прояви результатом процесів, що відбуваються в легенях? Чи розвиваються такі ускладнення при ХОЗЛ, індукованих іншими причинними агентами, крім куріння? Чи синхронні вони з легеневими проявами?

На сьогодні формується доказова база, в якій стверджується, що деякі ознаки, які вважалися безпосередніми наслідками ХОЗЛ, насправді є результатами розвитку і прогресування цієї хвороби, наприклад зменшення фізичної активності – незалежного предиктора швидшого зниження функції легень (Hopkinson N.S., Polkey M.I., 2010; Garcia-Aymerich J. et al., 2007).

Коли виникає ХОЗЛ і що таке раннє ХОЗЛ?

Поняття початку хвороби не має абсолютно точного визначення (Porta A., 2014). З біологічної точки зору хвороба розпочинається від моменту контакту схильної особи з причинним агентом (Bhopal R.S., 2008). Це традиційний підхід до етіології ХОЗЛ з часів C. Fletcher та R. Peto (1977). Припускаючи, що контакт з тютюновим димом є єдиним причинним фактором ХОЗЛ, ці науковці запропонували гіпотезу про те, що в деяких курців (т. зв. схильних курців) зниження легеневої функції після досягнення пікових значень (у нормі – приблизно у 25 років) відбувається швидше, ніж у загальній популяції, і зрештою призводить до ХОЗЛ (Fletcher C., Peto R., 1977). Іншими словами, відповідно до цієї моделі ХОЗЛ виникає тоді, коли особа (зазвичай молода) починає курити (Kohansal R. et al., 2009). Ця концепція розвитку патології передбачає доклінічний період, під час якого хвороба є безсимптомною та зворотною. На подібних принципах базується ідея скринінгу багатьох захворювань, зокрема різних видів раку. Виявлення т. зв. раннього ХОЗЛ у доклінічному періоді на сьогодні неможливе, однак нині активно відбувається розвиток вивчення біомаркерів, у т. ч. визначення генетично схильних до ХОЗЛ осіб (Rennard S.I., Drummond M.B., 2015). Така концепція може застосовуватися і до народження дитини, під час вагітності матері (Barker D.J., 1990; Barker D.J. et al., 1991; Bolton C.E. et al., 2015).

Розвиток і ріст легень є комплексним процесом, що суворо контролюється складними фізіологічними механізмами (Jobe A.H. et al., 2016). Людські легені розвиваються з передньої кишки ембріона у вигляді вип'ячувань ларинготрахеальної борозни на 26-й день гестації. Ці зачатки підлягають дихотомічному розгалуженню, утворюючи близько 18 порядків дихальних шляхів протягом 16-26 тижнів гестації. Стінки альвеол формуються шляхом утворення стінок-септ під час тривалого процесу, що продовжується постнатально, у дитинстві (Rennard S.I. et al., 2015). Після формування альвеол розмір та площа поверхні легень зростають протягом усього дитинства та підліткового періоду відповідно до збільшення грудної клітки. Максимальних показників функція легень досягає в молодих дорослих (у жінок дещо раніше) і в більшості здорових осіб зберігається сталою в середньому упродовж 10 років (Kohansal R. et al., 2009).

Патологічні процеси, які здатні призвести до ХОЗЛ, можуть розвиватися під час розвитку та росту легень. Дослідження D.J. Barker та співавт. (1991), що вивчало вагу при народженні та параметри стану здоров'я в подальшому житті, встановило, що мала маса тіла при народженні негативно впливає на функцію легень та збільшує ризик ХОЗЛ, хоча анатомічна основа цього залишається невизначеною. Дослідження також підтвердили роль передчасного народження, куріння та особливостей харчування матері як факторів, що здатні впливати на рівень ризику ХОЗЛ (Bolton C.E. et al., 2015; Martinez F.D., 2016). Вони можуть пояснювати зв'язок між низьким рівнем достатку та високими показниками смертності від ХОЗЛ та інших респіраторних хвороб (Sin D.D. et al., 2005). У дитинстві як активне, так і пасивне куріння здатні погіршити ріст легень, що призводить до зниження максимально досяжних рівнів їх функції (Martinez F.D., 2016). Негативно впливають також на ріст легень бронхолегенева дисплазія, гіперреактивність дихальних шляхів, інфекції, перенесені в дитинстві (Bolton C.E. et al., 2015; Baraldi E., Filippone M.,1955). Це прослідковувалося в роботі з використанням моделі астми раннього дитинства на макаках резус, в якій розвиток астми призводив до зменшення кількості гілок дихальних шляхів – ознаки, що спостерігається в людей із ХОЗЛ (Rennard S.I. et al., 2015; McDonough J.E. et al., 2011). Якими б не були патогенетичні механізми, проте до зниження максимально досяжної функції легень, що здатне збільшити ризик ХОЗЛ у майбутньому, призводить велика кількість факторів.

З клінічної точки зору початком хвороби слід вважати момент, коли в раніше здорової людини починають з'являтися симптоми (Rennard S.I., Drummond M.B., 2015). ХОЗЛ розвивається тільки в 15-50% осіб, що коли-небудь курили, тому спірометрію слід проводити лише в разі наявності симптомів ХОЗЛ чи анамнезу хвороб дихальної системи. У цій концепції також можлива фаза раннього ХОЗЛ, коли хвороба проявляється мінімально або не проявляється взагалі

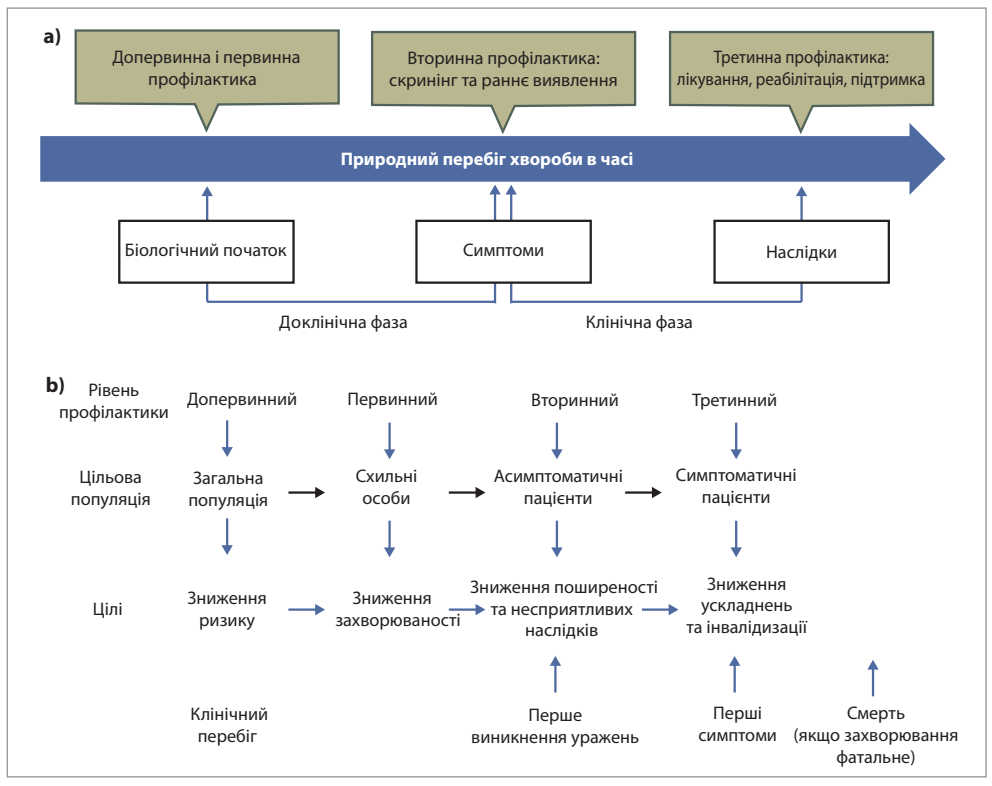


Рис. Природний перебіг ХОЗЛ

та асоціюється з незначним обмеженням потоку повітря (Rennard S.I., Drummond M.B., 2015). Подібне раннє ХОЗЛ слід чітко відрізняти від м'якого ХОЗЛ, що може розвиватися в осіб похилого віку (Agusti A., Celli B., 2011). Поняття «ранній» стосується часу або віку, при цьому поняття «м'який» характеризує низький рівень обмеження потоку повітря (зменшення ОФВ$_1$) (Silverman E.K. et al., 1998; Qiao D. et al., 2016).

Як прогресує ХОЗЛ?

Після досягнення максимуму в молодому дорослому віці в більшості осіб функція легень залишається сталою упродовж близько 10 років, після цього поступово знижується приблизно на 20 мл/рік (у здорових осіб, що ніколи не курили). У здорових жінок спостерігається дещо повільніше зниження функції легень протягом життя, ніж у чоловіків (Kohansal R. et al., 2009).

У курців тривалість т. зв. фази плато – сталої функції легень – може бути меншою, і погіршення функції розпочинається раніше. У некурців також може спостерігатися скорочення плато і більш раннє погіршення функції легень та зростання ризику ХОЗЛ (Rennard S.I. et al., 2015). Згідно з традиційною моделлю ХОЗЛ Fletcher та Peto, у курців після фази плато відбувається прогресивне клінічне погіршення, зокрема швидке наростання задишки та обмеження потоку повітря. Ця т. зв. прогресуюча модель ХОЗЛ може бути помилковою, оскільки дані клінічних та обсерваційних досліджень показали, що траєкторії зниження ОФВ$_1$ можуть бути такими ж у некурців і розпочинатися в більш ранньому віці. (Decramer M., Cooper C.B., 2010). Зокрема, дослідження ECLIPSE встановило, що протягом 3 років спостереження функція легень знижувалася надмірно (-40 і більше мл/рік) у 38% учасників, у межах норми (-21-40 мл/рік) у 31%, зберігалася стабільною (від -20 до +20 мл/рік) у 23% та покращувалась (+20 і більше мл/рік) у 8% (Vestbo J. et al., 2011). Подібні результати були отримані і у двох інших випробуваннях. У японському когортному дослідженні з періодом спостереження 5 років у 50% учасників реєструвалася нормальна швидкість зниження ОФВ$_1$, а у 25% навіть фіксувалося покращення функції легень (Nishimura M. et al., 2012). У когорті BODE (період спостереження – 10 років) було показано, що в 62% пацієнтів спостерігалася нормальна швидкість зниження ОФВ$_1$, а в 9% хворих відбулося покращення на 1 чи більше ступенів відповідно до спірометричної класифікації Глобальної ініціативи з ХОЗЛ (GOLD) (Casanova C. et al., 2011). Таким чином, концепція, що ХОЗЛ завжди є прогресивним процесом і погіршується за стандартною схемою, не є достовірною.

Отже, якщо вплив на природний перебіг ХОЗЛ можливий, слід виявляти хворобу набагато раніше, ніж у разі поточної парадигми скринінгу лише в групі симптоматичних пацієнтів. Рання діагностика ХОЗЛ спроможна ідентифікувати осіб, схильних до швидкого прогресування хвороби, для яких варто впроваджувати інноваційні методи лікування, спрямовані на сповільнення цього прогресу. Для майбутніх досліджень у галузі профілактики та лікування ХОЗЛ слід розробити нові біомаркери-предиктори траєкторій зміни функції легень, які відрізняються від спірометрії (Rennard S.I. et al., 2015).

Як оцінити важкість захворювання?

Зазвичай важкість ХОЗЛ визначається за виразністю зменшення потоку повітря. Слід зазначити, що цей показник є основним компонентом синдрому обструкції, але не єдиним. Показниками важкості ХОЗЛ можуть бути інші складові хвороби, не пов'язані зі ступенем обмеження потоку повітря в дихальних шляхах, наприклад виразність симптомів, наявність емфіземи, частота загострень, коморбідні стани (Agusti A. et al., 2010), оскільки всі вони погіршують загальний стан здоров'я та прогноз пацієнта (Jones P.W., Agusti A.G., 2006). Звідси випливає, що ці параметри повинні бути занесені до оцінки важкості ХОЗЛ на додаток до ОФВ$_1$, і що термін «прогресування ХОЗЛ» обов'язково має бути багатогранним поняттям, що містить усі зазначені елементи (Jones P.W., Agusti A.G.N., 2006). Для цього були запропоновані багатовимірні індекси BODE та ADO (Celli B.R. et al., 2004; Puhan M.A. et al., 2009).

Наприклад, у дослідженні B.R. Celli та співавт. (2004) зміни індексу BODE виявилися більш точними предикторами погіршення прогнозу, ніж зміни ОФВ$_1$ (Celli B.R. et al., 2004). Ретельний аналіз різних складових індексу BODE (ІМТ, оцінка задишки, ступінь обмеження потоку повітря, здатність виконувати фізичне навантаження) показав, що з наростанням важкості хвороби ОФВ$_1$ стає менш важливим предиктором смертності, а прогностична цінність змін показників легеневої функції пацієнта (за тестом з шестихвилинною ходьбою) зростає (Casanova C. et al., 2011).

Чи можна запобігти ХОЗЛ та модифікувати перебіг захворювання?

Оскільки куріння традиційно вважається єдиним причинним агентом ХОЗЛ, його уникнення або максимально раннє припинення є єдиною рекомендованою профілактичною стратегією (Vogelmeier C.F. et al., 2017; Kohansal R. et al., 2009). Однак на сьогодні відомі інші чинники, здатні впливати на розвиток ХОЗЛ, у т. ч. особливості раннього періоду життя, інфекційні процеси, контакт зі шкідливими газами та іншими речовинами. Це відкриття забезпечує нові можливості для профілактики ХОЗЛ.

Існує чотири рівні профілактики хвороб, які не слід плутати (Bonita R. et al., 2006).

1. Допервинна профілактика спрямована на уникнення появи та встановлення соціальних, економічних і культурних особливостей життя, що створюють умови для підвищеного ризику розвитку хвороби. Вона включає контроль довкілля (наприклад, забруднення повітря) та загальних факторів, що сприяють будь-яким хворобам.

2. Метою первинної профілактики є запобігання початку хвороби. Цей різновид передбачає втручання, що зменшують ризик захворювання до появи перших симптомів (вакцинація, припинення куріння). Для проведення первинної профілактики необхідно знати хоча б один модифікований фактор ризику та способи його модифікації.

3. Вторинна профілактика спрямована на розпізнавання хвороби якомога раніше та сповільнення її прогресування. Центральним елементом вторинної профілактики є скринінг: діагностика невиявленої досі хвороби за допомогою спеціальних тестів, що можуть бути застосовані швидко і у великої кількості людей (спірометрія). Для того щоб визначатися за допомогою скринінгу, хвороба повинна мати тривалий латентний період, під час якого наявність захворювання можна встановити тільки за спеціальними тестами, тобто до появи симптомів, як це можливо при ХОЗЛ.

4. Третинна профілактика передбачає припинення чи гальмування прогресування хвороби після її діагностики.

Отже, якщо розглядати профілактику ХОЗЛ через призму цих чотирьох рівнів запобігання хворобам, можна зробити такі висновки.

1. Що стосується допервинної профілактики, не викликає сумніву, що покращення загального громадського здоров'я знижує ризик розвитку усіх хвороб людини, у т. ч. ХОЗЛ.

2. Первинна профілактика ХОЗЛ зазвичай обмежується уникненням куріння, однак ідентифікація інших важливих факторів ризику ХОЗЛ створює нові можливості (наприклад, слід уникати контакту з іншими шкідливими речовинами та газами). Збільшення обізнаності стосовно генетики ХОЗЛ (поза межами дефіциту α_1-антитрипсину) здатне сприяти розвитку стратегії т. зв. медицини чотирьох П: прогностичної, превентивної, персоналізованої та партнерської (Agusti A. et al., 2011). Зрештою, якщо події ранніх років життя здатні погіршувати ріст та розвиток легень, надалі викликаючи постійне обмеження потоку повітря, їх теж слід розглядати як потенційні мішені лікування або хоча б як цілі майбутніх досліджень (Bui D.S. et al., 2017; Martinez F.D., 2016; Lange P. et al., 2015; McGeachie M.J. et al., 2016).

3. Вторинна профілактика (скринінг ХОЗЛ у загальній популяції) є суперечливим питанням. Нещодавно робоча група Міністерства здоров'я та соціальних служб США, провівши систематичний огляд доказової бази ефективності скринінгу ХОЗЛ, зробила висновок, що немає переконливих доказів стосовно користі/шкоди скринінгу ХОЗЛ серед асимптоматичних дорослих осіб за допомогою опитувальників чи перевірки функції легень у медичних закладах. Також робоча група не виявила доказів користі лікування ХОЗЛ, що було діагностоване в результаті такого скринінгу (Guirguis-Blake J.M. et al., 2016). З іншого боку, звіт GOLD (2017) підтримує позицію активного пошуку хворих (тобто проведення спірометрії в пацієнтів із симптомами та/або факторами ризику, серед яких імовірність виявлення ХОЗЛ є відносно високою), однак не підтримує рутинне проведення скринінгової спірометрії серед асимптоматичних осіб без факторів ризику ХОЗЛ (Vogelmeier C.F. et al., 2017).

Активний пошук, тобто виявлення хворих після появи симптомів, але в період до самостійного звернення до медичних закладів, створює можливість терапевтичного втручання, здатного впливати на наслідки. У будь-якому разі всі рекомендації слід переглянути крізь призму оновленої доказової бази, яка свідчить про різні траєкторії розвитку ХОЗЛ у дорослих осіб. Не всі траєкторії розвитку ХОЗЛ пов'язані з традиційними факторами ризику (Lange P. et al., 2015). Наприклад, виживаність достроково народжених дітей протягом останніх двох декад значно зросла (Baraldi E., Filippone M., 2007). Ці діти зараз перебувають у підлітковому чи дорослому віці, отже, можна припустити, що пульмонологи будуть виявляти все більше і більше осіб з порушенням функції легень (Bush A., 2016). Чи будуть ці пацієнти симптоматичними, невідомо, оскільки резерв легеневої функції в молодих дорослих осіб достатньо великий. Крім того, люди здатні свідомо чи несвідомо адаптувати свій спосіб життя з метою мінімізації симптомів. Отже, слід визначити, чи потрібно ідентифікувати та лікувати таких осіб з субоптимальною функцією легень. Нещодавнє дослідження переконливо продемонструвало, що подібні люди становлять групу високого ризику більш ранньої появи коморбідних станів та передчасної смерті (Agusti A. et al., 2017). Тому цілком можливо, що слід впроваджувати раннє виявлення цього контингенту (у дитинстві чи шкільному віці) у поєднанні з ефективним лікуванням або хоча б суворими заходами профілактики (уникнення активного та пасивного куріння, а також інших шкідливих впливів, правильне харчування, регулярне фізичне навантаження та періодичний моніторинг) (Bolton C.E. et al., 2015).

4. Третинна профілактика передбачає припинення куріння якомога раніше (Vogelmeier C.F. et al., 2017; Kohansal R. et al.,2009). На сьогодні немає даних стосовно перебігу нелікованих ХОЗЛ, оскільки наявні терапевтичні методи з доведеними перевагами, і було б неетично їх не застосовувати. Проте вважається, що лікування ХОЗЛ особливо не впливає на зниження функції легень. При цьому слід зауважити, що деякі дослідження суперечать такій точці зору. Наприклад, у випробуванні TORCH і сальметерол, і флутиказону пропіонат призводили до статистично достовірного сповільнення погіршення ОФВ$_1$ протягом 3 оків на 13 мл/рік (Calverley P.M. et al., 2007). Їх комбінація виявилася ще більш ефективною (16 мл/рік), але клінічно значущою вважається цифра 20 мл/рік, хоча вона обрана практично довільно. Дослідження UPLIFT, яке оцінювало дію тіотропію на сповільнення втрати функції легень, не виявило подібного ефекту в загальній популяції учасників, однак встановило зниження швидкості погіршення легеневої функції на 6 мл/рік серед осіб з легкою формою хвороби (Tashkin D.P. et al., 2008). Паралельне лікування учасників UPLIFT іншими медикаментами, у т. ч. інгаляційними глюкокортикоїдами та β-агоністами тривалої дії, ускладнює точні висновки стосовно впливу кожного препарату на функцію легень. У нещодавно завершеному дослідженні SUMMIT флутиказону фумарат та його комбінація з вілантеролом призводили до значущого зменшення падіння показників ОФВ$_1$ – на 8 мл/рік (Vestbo J. et al., 2016). Хоча ця різниця може видаватися незначною, слід врахувати, що в групі плацебо рівень погіршення ОФВ$_1$ – 43 мл/рік (ці 8 мл/рік становлять близько 20% загального зниження). При ранньому призначенні лікування така різниця може значно вплинути на ступінь розвитку дисфункції легень, тому нехтувати нею не слід ні в якому разі.

Існує потреба в нових дослідженнях, в яких пацієнтів обирали і ділили б на групи не тільки відповідно до стартового рівня обмеження потоку повітря, а й залежно від швидкості зниження функції легень, ступеня та швидкості прогресування обмеження фізичних можливостей (тобто наслідків ХОЗЛ), кількості та видів коморбідних станів. Подібні дослідження здатні виявити специфічні біомаркери різних фенотипів хвороби та допомогти у створенні персоналізованого лікування.

Наприкінці слід наголосити, що більша частина цієї статті фокусується на біологічній моделі прогресування захворювання, але існує ще й природний перебіг функціонального, соціального та психологічного впливу ХОЗЛ, у т. ч. обмеження соціальної активності внаслідок хвороби з подальшим розвитком т. зв. спіралі інвалідності, впливу на працевлаштування, соціальної ізоляції. Важливо, що існують методи лікування та реабілітації, здатні перервати процес інвалідизації (McCarthy B. et al., 2015).

Висновки

Таким чином, критичне обговорення сучасних поглядів на ХОЗЛ дозволяє зробити такі висновки.

1. ХОЗЛ не є окремим захворюванням; це радше гетерогенний синдром.

2. ХОЗЛ є наслідком складної взаємодії генетичних факторів та особливостей довкілля, що відбувається від початку вагітності до похилого віку.

3. Розуміння динамічної природи ХОЗЛ створює нові можливості для профілактики та лікування цієї хвороби в разі проведення відповідних досліджень.

Ці висновки мають бути включені до будь-якої нової моделі, що описує природний перебіг ХОЗЛ. У цьому контексті автори статті нещодавно запропонували власну інтегративну розрахункову модель перебігу цього патологічного стану (модель EASI), яка інтегрує та графічно представляє зв'язки між вдиханням шкідливих речовин (exposure, E), біологічною активністю хвороби (наприклад, запальною відповіддю) (activity, A), тяжкістю обмеження потоку повітря за ОФВ$_1$ (severity, S) та впливом хвороби у різних клінічних обставинах (impact, I) (Agusti A. et al., 2017). Розробка такої моделі є лише першим кроком у напрямі кращого розуміння перебігу ХОЗЛ без можливого на сьогодні клінічного застосування, однак вона здатна відкрити нові перспективи для цієї галузі в майбутньому.

Agusti A., Celli B. Natural history of COPD: gaps and opportunities. ERJ Open Research 2017 3: 00117-2017; DOI: 10.1183/23120541.00117-2017

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

И.М. Фуштей, д.м.н., профессор, **С.Л. Подсевахина**, к.м.н., **Е.С. Чабанная**, к.м.н., **А.И. Паламарчук**, к.м.н., **О.А. Савченко**, к.м.н.,
кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Острый бронхит в пожилом возрасте: вопросы диагностики и лечения

И.М. Фуштей

Согласно статистическим данным, одной из самых распространенных причин обращения за амбулаторной медицинской помощью является остро возникший кашель. В подобных случаях наиболее часто диагностируется острый бронхит (ОБ).

ОБ – острое или подострое заболевание, основным клиническим признаком которого выступает продуктивный или непродуктивный кашель, продолжающийся не более 2-3 нед и сопровождающийся симптомами инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП). Ежегодная заболеваемость ОБ составляет 20-40%. Статистика свидетельствует, что ОБ поражает около 5% взрослого населения ежегодно, причем 82% случаев фиксируется в осенне-зимний период [1]. В ходе многочисленных культуральных, серологических и молекулярно-генетических исследований было установлено, что основными возбудителями ОБ являются различные респираторные вирусы, а именно аденовирусы, коронавирусы, коксакивирусы, энтеровирусы, вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный (РС)-вирус, риновирус. Доля специфических патогенов варьирует и зависит от многих факторов, в т.ч. от наличия эпидемии, времени года, уровня охвата населения соответствующей вакцинацией. Инфекции, вызванные парагриппом, энтеровирусом и риновирусом, наиболее часто развиваются осенью; грипп, РС-вирусная и коронавирусная инфекции – в зимний и весенний периоды. Чаще всего с ОБ ассоциируется вирус гриппа [4, 5].

Термин «острый бактериальный бронхит» в наше время считается некорректным, поскольку существовавшая долгое время гипотеза о том, что ОБ способны вызывать пневмококк, гемофильная палочка, золотистый стафилококк, моракселла и грамотрицательные бактерии, не нашла должного подтверждения. Исключение составляют больные, перенесшие хирургические манипуляции (трахеотомия) либо эндотрахеальную интубацию, во время которых возможна контаминация ВДП этими микроорганизмами [11].

Так называемого золотого стандарта диагностики инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), в т.ч. ОБ, на данный момент не существует. Согласно рекомендациям Американской коллегии специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (American College of Chest Physicians, ACCP), диагноз ОБ устанавливается только при отсутствии клинических или рентгенологических признаков пневмонии, а также при исключении ИВДП (в англоязычной литературе common cold), бронхиальной астмы или обострений хронического бронхита как причины кашля [3].

Поскольку причиной ОБ в абсолютном большинстве случаев является вирусная инфекция, обычно требуется только симптоматическое лечение (противокашлевые или муколитические средства, бронходилататоры, противовоспалительная терапия). Однако при лечении ОБ очень часто назначаются и антибактериальные препараты (АП), а именно в 50-79% случаев [2]. Больше чем в половине случаев это антибиотики широкого спектра. Кокрановский обзор 14 рандомизированных контролируемых исследований (2004) с участием >1,5 тыс. больных выявил умеренный позитивный эффект антибиотикотерапии (АБТ) у пациентов с ОБ или острым продуктивным кашлем без других очевидных причин [7].

Следует отметить, что гнойная мокрота как единственный признак не является показанием к АБТ у ранее здоровых пациентов при отсутствии физикальных признаков пневмонии [6]. Однако Американское общество по инфекционным болезням рекомендует применение АП при тяжелом или длительном (>14 дней) течении ОБ, а также при обоснованной вероятности наличия коклюша [12]. В рекомендациях Национального института здоровья и качества медицины (NICE) Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии указывается, что ОБ не следует лечить АП, за исключением случаев высокого риска тяжелых осложнений вследствие коморбидных состояний. Прием АП рекомендован пациентам с острым кашлем в возрасте старше 65 лет с наличием ≥2 таких критериев: случаи госпитализации за последний год; сахарный диабет (СД); застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН); терапия глюкокортикоидами. Кроме того, АП рекомендованы всем пациентам в возрасте старше 80 лет с наличием ≥1 из вышеперечисленных признаков [9].

Критериями выбора АП являются его эффективность, безопасность, удобство применения и оптимальные фармакоэкономические параметры. При выборе АП для лечения ОБ в большинстве случаев основываются на статистических данных о наиболее частых возбудителях респираторных инфекций. Следует также учесть доказательную базу этих препаратов, т. е. подтвержденную в контролируемых клинических исследованиях эффективность при инфекциях известной этиологии. Не менее важным аспектом АБТ является ее безопасность. К наименее токсичным АП, в частности, относится азитромицин, эффективность которого при ИНДП изучалась в 29 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях у 5901 больного, в т.ч. у 762 детей [8]. В сравнительных исследованиях макролидов была продемонстрирована сходная клиническая и бактериологическая эффективность азитромицина, кларитромицина, диритромицина, мидекамицина, мидекамицина ацетата, рокситромицина, джозамицина и эритромицина у взрослых и детей с ИНДП, в т.ч. ОБ, обострениями хронического бронхита, внебольничной пневмонией, включая микоплазменную. Отсутствие клинической эффективности азитромицина было обнаружено у 56 из 928 (6%) пациентов по сравнению с 72 из 746 (10%) больных, получавших АП сравнения.

Эффективность муколитических средств при ОБ продолжает активно изучаться многими исследователями, однако обоснованных рекомендаций по их использованию на данный момент не существует [13]. Именно это и явилось основанием для авторского исследования эффективности муколитика эрдостеина у больных с ОБ.

Эрдостеин представляет собой пролекарство, содержащее две блокированные тиоловые группы. Этот препарат начинает действовать после прохождения через печень, метаболизируясь до трех активных соединений. Свободная SH-группа в главном активном метаболите эрдостеина обусловливает многонаправленный механизм его действия: муколитический эффект (снижение вязкости мокроты, улучшение мукоцилиарного транспорта и клиренса); антибактериальное влияние (угнетение бактериальной адгезии к слизистой оболочке дыхательных путей, увеличение концентрации антибиотиков в мокроте); антиоксидантные и противовоспалительные свойства (увеличение содержания глутатиона в промывных водах бронхов, уменьшение продукции активных форм кислорода и перекисного окисления липидов, снижение уровня провоспалительных цитокинов в бронхиальном секрете) [10].

Целью авторского исследования стала оценка клинической эффективности и безопасности эрдостеина и азитромицина в комплексном лечении пожилых больных с ОБ и коморбидной патологией. В исследование было включено 36 пациентов в возрасте 65-75 лет (средний возраст – 69,4±1,5 года), у которых имелись признаки ОБ на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Больные были госпитализированы на 3-5-е сутки от начала ОРВИ в связи с ухудшением общего состояния и прогрессированием нарушений дыхания. Коморбидная патология у пациентов была представлена СД 2 типа (75%), ХСН III-IV функционального класса по NYHA (87%), артериальной гипертензией (АГ, 45%), хронической болезнью почек (ХБП, 29%). 36% участников исследования постоянно принимали глюкокортикоиды (ГК) для лечения сопутствующих заболеваний (бронхиальная астма, ревматоидный артрит и др.) (рис. 1). Стационарному лечению в течение последнего года подлежали 57% больных.

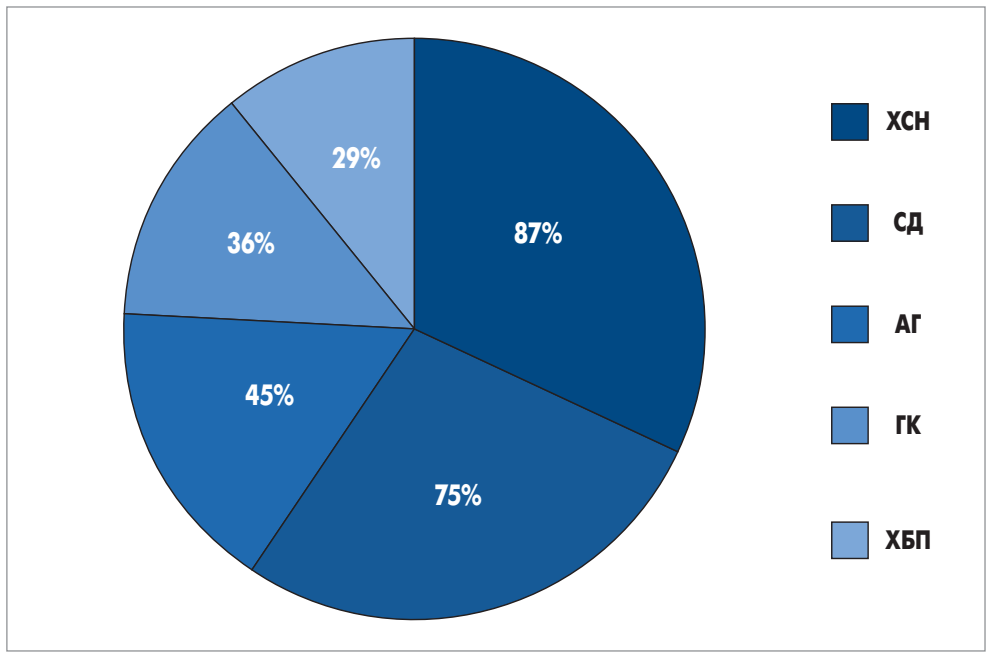


Рис. Коморбидная патология у пациентов с ОБ (%)

Таблица. **Динамика клинических симптомов и ОФВ$_1$ у пациентов с ОБ на фоне терапии (M±m)**

Показатель	Пациенты с ОБ (n=36)		
	Исходно	Через 5 дней	Через 14 дней
Кашель, баллов	3,95±0,02	1,44±0,06*	0,75±0,11**
Консистенция мокроты	3,41±0,07	2,06±0,04*	0,74±0,04**
Характер и количество мокроты	3,12±0,12	1,62±0,11*	0,62±0,14**
Одышка по mMRC, баллов	2,81±0,15	1,32±0,13*	0,53±0,15**
Хрипы в легких, баллов	2,79±0,08	1,61±0,09*	0,67±0,07**
ОФВ1,%	78,5±3,16	79,3±4,23	78,2±3,52
САТ, баллов	19,12±0,25	15,56±0,34*	10,1±0,27**

*Примечания: * различия достоверны по сравнению с исходными данными, ** различия достоверны по сравнению с данными через 5 дней ОБ.*

Для лечения ОБ пациентам назначался эрдостеин (Муцитус, Маклеодс Фармасьютикалс Лтд, Индия) в дозе 300 мг 2 р/сут и азитромицин (Зитрокс, Маклеодс Фармасьютикалс Лтд, Индия) по 500 мг в первый день, далее по 250 мг со 2-го по 5-й день. Клиническое наблюдение за динамикой состояния продолжалось в течение 2 нед.

Комплексное обследование участников исследования включало оценку клинических симптомов, цитологическое исследование выделяемой мокроты, компьютерную спирографию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, электрокардиографию (ЭКГ). Для оценки эффективности терапии использовалась индивидуальная карта больного, которая включала ежедневную оценку главных симптомов. Одышка оценивалась по шкале Modified Medical Research Council (MMRC) Dyspnea Scale. Для других симптомов были использованы 5-балльные шкалы: кашель (0 – отсутствует, 1 – редкий, 2 – умеренно выраженный, 3 – выраженный, 4 – сильный); характер и количество мокроты (0 – отсутствует, 1 – слизистая в небольшом количестве, 2 – слизистая в большом количестве, 3 – слизисто-гнойная, 4 – гнойная); консистенция мокроты (0 – отсутствует, 1 – легко откашливается, 2 – откашливается после незначительных усилий, 3 – вязкая, откашливается с трудом, 4 – вязкая, не откашливается); характер и количество хрипов (сухие хрипы: 0 – отсутствуют, 1 – единичные, 2 – умеренное количество, 3 – рассеянные). Для изучения влияния заболевания на повседневную активность и качество жизни больных использовали тест CAT (COPD Assessement Test). Эффективность терапии оценивалась через 14 дней лечащим врачом и пациентами также по 5-балльной шкале (0 – отсутствие эффекта, 1 – незначительный, 2 – удовлетворительный, 3 – хороший, 4 – отличный).

На момент госпитализации у всех пациентов наблюдалась экспираторная одышка при физической нагрузке или в покое, что соответствовало легочной недостаточности I (65,5%) или II (35,5%) степени. Умеренно выраженные явления интоксикации, присутствующие у 89% больных, постепенно исчезли к 3-му дню пребывания в стационаре. Хотя повышение температуры до субфебрильных показателей фиксировалось у всех пациентов, через 3 дня комплексного лечения у всех больных отмечалась нормализация температуры тела. Выделения из носа и гиперемия слизистой оболочки ротоглотки были ликвидированы у всех пациентов на 4-е сутки лечения.

Результаты анализа динамики клинических симптомов и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) у больных с ОБ на фоне лечения представлены в таблице.

Согласно полученным результатам, у пациентов с ОБ на фоне терапии имела место достоверная регрессия характера кашля по сравнению с исходным состоянием. Согласно оценке по шкале mMRC, в процессе лечения одышка у больных с ОБ уменьшилась на 46,8%. Достоверно значимые различия этого клинического симптома на фоне терапии были зарегистрированы уже на 5-е сутки терапии. Также значительно улучшилась аускультативная картина – умеренное количество хрипов сохранялось у 12 (45%) пациентов.

На 14-й день лечения наблюдалось значимое улучшение консистенции мокроты (уменьшение вязкости, облегчение откашливания), снижение одышки. Единичные хрипы сохранились лишь у 6 пациентов (13%). При оценке влияния ОБ на повседневную активность и качество жизни пациентов по тесту CAT отмечена положительная динамика (снижение показателя на 54,7% от исходного).

По наблюдениям лечащего врача, у 29 из 36 пациентов (85%) фиксировалась положительная динамика клинического состояния. Согласно оценке терапии самими пациентами, большинство (95,4%) также отметили в своем состоянии значительное улучшение. Таким образом, положительное влияние двухнедельной комплексной терапии эрдостеином и азитромицином отмечалось как исследователями, так и участниками.

Авторы также провели оценку переносимости и влияния проводимой терапии ОБ на коморбидную патологию. Каких-либо значимых показаний к ограничению применения препаратов выявлено не было. Данный анализ позволяет сделать вывод о хорошем профиле безопасности эрдостеина и азитромицина при лечении пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией.

Выводы исследования свидетельствуют, что:

1. Включение эрдостеина и азитромицина в схему терапии пожилых больных с ОБ на фоне коморбидной патологии улучшает клиническую эффективность лечения, что проявляется в сокращении сроков редукции основных симптомов болезни (кашель, одышка), а также в значительном уменьшении их выраженности.

2. На фоне терапии с использованием эрдостеина и азитромицина достоверно улучшалось самочувствие и качество жизни пациентов.

3. Добавление эрдостеина и азитромицина к терапии ОБ у пожилых больных с коморбидной патологией не приводило к какому-либо увеличению частоты нежелательных явлений и ухудшений клинического состояния, связанных с сопутствующими заболеваниями.

Список литературы находится в редакции.

Муцитус

ердостеїн
капс. 150 мг №12
капс. 300 мг №12

Склад: *діюча речовина: erdosteine;* 1 капсула містить ердостеїну 150 мг або 300 мг; **Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* Ердостеїн – муколітична сполука, дія якої опосередкована її активними метаболітами. Ці метаболіти мають вільні тіолові групи, які спричиняють руйнування дисульфідних містків, що зв'язують волокна глікопротеїнів, і таким чином зменшують еластичність та в'язкість слизу. В результаті засіб допомагає очищенню дихальних шляхів від секрету та підвищує ефективність мукоциліарного механізму у видаленні слизу та слизово-гнійних виділень з верхніх та нижніх дихальних шляхів. Також ердостеїн знижує адгезивну здатність грампозитивних та грамнегативних бактерій до епітелію дихальних шляхів. Ердостеїн також діє як акцептор вільних радикалів кисню, запобігає їхньому утворенню локально та значущо зменшує рівень 8-ізо-простану як маркера перекисного окислення ліпідів. На протизапальний ефект ердостеїну in vitro та in vivo також вказувало зниження синтезу деяких прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8). Ердостеїн перешкоджає інгібуванню альфа-1-антитрипсину тютюновим димом, запобігаючи таким чином ураженням, що спричиняються смогом або тютюнопалінням. Більше того, ердостеїн збільшує концентрацію IgA в дихальних шляхах у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та запобігає інгібуванню гранулоцитів, викликаному тютюнопалінням. *Фармакокінетика.* Ердостеїн швидко абсорбується; метаболізується печінкою, з утворенням щонайменше 3 активних метаболітів, найбільш поширеним (у процентному відношенні) та активним з яких є N-тіодиглікоілгомоцистеїн (метаболіт 1, або M1). Основні фармакокінетичні параметри (для M1): максимальна концентрація (Cmax) – 3,46 мкг/мл; час досягнення максимальної концентрації (Tmax) – 1,48 години; площа під кривою «концентрація-час» (AUC) – 12,09 мг/л/год. Рівень зв'язування ердостеїну з білками плазми крові становить 64,5 %. Елімінація відбувається через сечу та кал, де були виявлені лише неорганічні сульфати. Період напіввиведення становить більше 5 годин. **Клінічні характеристики. Показання.** Зменшення в'язкості та полегшення відхаркування бронхіального секрету при лікуванні гострих і хронічних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, таких як бронхіт, риніт, синусит, ларингофарингіт, загострення хронічного бронхіту, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), гіперсекреторна бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба. Профілактика рецидивних епізодів інфекцій та ускладнень після хірургічних втручань, таких як пневмонія або частковий ателектаз легень. Також цей препарат показаний як супутня терапія з антибіотиками у випадку бактеріальних інфекцій дихальних шляхів. **Спосіб застосування та дози.** Муцитус призначають внутрішньо незалежно від прийому їжі. Для дітей віком від 8 до 12 років рекомендована доза становить 150 мг 2 рази на добу; для дорослихі дітей старше 12 років – по 300 мг 2 рази на добу. Курс лікування визначає лікар. При гострих неускладнених захворюваннях препарат застосовують 5-10 днів. Термін лікування при хронічних захворюваннях визначає лікар. Для пацієнтів літнього віку зміна дозування не потрібна. *Діти.* Препарат протипоказаний дітям вікомдо 8 років. ***Побічні реакції.*** Іноді застосування ердостеїну може спричиняти небажані реакції з *боку шлунково-кишкового тракту,* такі як відчуття печіння таболі в шлунку, нудота, блювання та, рідко, діарея. В декількох випадках на початку терапії спостерігалися агевзія або дизгевзія. Реакції гіперчутливості,такі як шкірні висипання або неочікувана гіперпрексія, еритема, набряк Квінке, виникають рідко. *З боку нервової системи* можливий головний біль.

Зитрокс

азитроміцин
таб. 250 мг №6, таб. 500 мг №3

Склад: *діюча речовина: azithromycin;* 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату еквівалентно 250 мг або 500 мг азитроміцину. Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50 S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидів. Спектр антимікробної дії азитроміцину. Аеробні грампозитивні бактерії: Staphylococcus aureus метицилін-чутливий, Streptococcus pneumoniae пеніцилін-чутливий, Streptococcus pyogenes. Аеробні грамнегативні бактерії: Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida. Анаеробні бактерії: Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Prevotella spp., Porphyriomonas spp. Інші мікроорганізми: Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae. Види, для яких набута резистентність може бути проблемою. Аеробні грампозитивні бактерії: Streptococcus pneumoniae з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилін-резистентний. Вродженорезистентні організми. Аеробні грампозитивні бактерії: Enterococcus faecalis. Стафілококи MRSA, MRSE (Метицилін-резистентний золотистий стафілокок має дуже високу поширеність набутої стійкості до макролідів і був зазначений тут через рідкісну чутливість до азитроміцину). Анаеробні бактерії. Група бактероїдів Bacteroides fragilis. *Фармакокінетика.* Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2-3 години після прийому препарату. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрація азитроміцину в тканинах значно вища (в 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами. Зв'язування з білками сироватки крові варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл у сироватці крові. Кінцевий період плазмового напіввиведення повністю відображає період напіввиведення з тканин упродовж 2-4 днів. **Показання.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози; акне вульгаріс (вугрі звичайні) середнього ступеня тяжкості; інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені геніальні інфекції, спричинені Chlamydia trachomatis. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину або до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, або до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків. **Спосіб застосування та дози.** Препарат обов'язково належить приймати за 1 годину до або 2 години після їди, тому що одночасний прийом порушує всмоктування азитроміцину. Таблетки ковтати, не розжовуючи. Препарат приймають 1 раз на добу. Дорослі та діти з масою тіла ≥ 45 кг. При інфекціях ЛОР-органів, дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин(окрім хронічної мігруючої еритеми) загальна доза азитроміцину становить 1500 мг (500 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування становить 3 дні. При акне вульгаріс рекомендована загальна доза азитроміцину становить 6 г, яку слід приймати за такою схемою: 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів, після чого — 500 мг 1 раз на тиждень протягом 9 тижнів. Дозу другого тижня слід приймати через 7 днів після першого прийому таблетки, а 8 наступних доз слід приймати з інтервалами в 7 днів. При мігруючій еритемі загальна доза азитроміцину становить 3 г, яку слід приймати за такою схемою: 1 г у перший день, після чого — по 500 мг 1 раз на добу протягом 5 днів. При інфекціях, що передаються статевим шляхом, рекомендована доза азитроміцину становить 1000 мг (2 таблетки по 500 мг або 4 таблетки по 250 мг) одноразово. **Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибкова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт, псевдомембранозний коліт. З боку системи крові: лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія. З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості, анафілактична реакція. З боку обміні речовин: анорексія. З боку психіки: нервозність, безсоння, ажитація, агресивність, неспокій, делірій, галюцинації. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, парестезія, дисгевзія, непритомність, судоми, психомоторна підвищена активність, аносмія, паросмія, агевзія, міастенія гравіс, гіпестезія. З боку органів зору: зорові розлади. З боку органів слуху: порушення слуху; вертиго; погіршення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах. З боку серцево-судинної системи: пальпітація, тріпотіння-мерехтіння шлуночків (torsade de pointes), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження QT-інтервалу на ЕКГ, припливи, артеріальна гіпотензія. З боку дихальної системи: диспное, носова кровотеча. З боку травного тракту: діарея, блювання, біль у животі, нудота, гастрит, запор, метеоризм, диспепсія, дисфагія, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини, панкреатит, зміна кольору язика. З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, печінкова недостатність, (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит. З боку шкіри: висипання, свербіж, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз, фоточутливість, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема. З боку кістково-м'язової системи: остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шиї, артралгія. З боку сечовидільної системи: дизурія, біль у нирках, гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит. З боку репродуктивної системи: маткова кровотеча, тестикулярні порушення. Загальні порушення: біль у грудях, набряк, нездужання, астенія, підвищена втомлюваність, набряк обличчя, гіпертермія, біль, периферичний набряк та інші.

MACLEODS

Представництво в Україні: ТОВ "Маклеодс Фармасьютікалз Лімітед"
Україна, Київ, вул. Здолбунівська, 7д, тел./факс: (044) 574-42-94, e-mail: macleods@nbi.com.ua

Інструкції до препаратів наведені скорочено. Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях та розповсюдження серед лікарів на семінарах, симпозіумах та конференціях, присвячених медичній тематиці. За додатковою інформацією звертайтесь у Представництво компанії.

Ін'єкційна ефективність в таблетках[1*]

astellas

при респіраторних інфекціях

UA/4379/01/02, UA/4379/01/03 від 15.05.2015

Флемоксин Солютаб®

амоксицилін

Препарат вибору при неускладнених інфекціях дихальних шляхів та лор-органів у дітей та дорослих[2]

Має високу активність щодо ключових збудників респіраторних інфекцій *(S. pneumoniae, S. Pyogenes, H. influenzae)*[3, 4, 5, 6]

1. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. 2014, № 6, стр. 4-6. 2. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016 144 с. 3. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ 2010; 12:329-341. 4. Азовскова О.В., Козлов Р.С. и соавт. КМАХ. 2012; 14(4): 309-321. 5. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ. 2010; 12(4): 329-341. 6. Інструкція з медичного застосування препарату Флемоксин Солютаб (РП № UA/4379/01/01 UA/4379/01/02 UA/4379/01/03 UA/4379/01/04 UA/4379/01/01 від 15.05.2015).

*Антибіотики в лікарській формі «таблетки, що диспергуються» забезпечують створення в крові концентрації активної речовини, порівнянні з ін'єкційними лікарськими формами і, як наслідок, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, яку можна порівняти з такою парентеральних лікарських форм препаратів.

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®(FLEMOXIN SOLUTAB®)

Склад: діючі речовини: aamoxicillin 1 таблетка містить амоксициліну (в формі амоксициліну тригідрату) - 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, целюлоза дисперсна, кросповідон, ванілін, ароматизатор мандариновий, ароматизатор лимонний, сахарин, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору (при зберіганні можливий світло жовтий відтінок), довгастої форми з гравуванням «231» для Флемоксину Солютабу® 125 мг, «232» - для Флемоксину Солютабу® 250 мг, «234» - для Флемоксину Солютабу® 500 мг, «236» - для Флемоксину Солютабу® 1000 мг, позначкою на одному боці. Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Пеніциліни широкого спектру дії. Амоксицилін. Код АТС J01CA04. Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Флемоксин Солютаб® - бактерицидний антибіотик широкого спектра дії групи напівсинтетичних пеніцилінів. Дані in vitro щодо чутливості до амоксициліну деяких клінічно значущих мікроорганізмів.

Активність *in vitro*	**Середня мінімальна інгібуюча концентрація (MIC)**cmax Tmax*		
	0.01 – 0.1 мкг/мл	0.1 – 1 мкг/мл	1 – 10 мкг/мл
Грампозитивні мікроорганізми	*Streptococci групи A, Streptococci групи B, Str. pneumonie, Cl.welchii, Cl. tetani*	*Staph. aureus* (бета-лактамазонегативні штами), *B. anthracis, L.subtilis, L. monocytogenes*	*Str. faecalis*
Грамнегативні мікроорганізми	*N. gonorrhoeae , N. meningitidis*	*H. influenzae, Bordetella pertussis*	*E. coli, P. mirabilis, S. typhi, Sh. sonnei, V.cholerae*

Амоксицилін неактивний до мікроорганізмів, які виробляють бета-лактамази, наприклад, таких як Pseudomonas, Klebsiella, індол-позитивних штамів Proteus та штамів Enterobacter. Рівень резистентності чутливих мікроорганізмів може бути варіабельним на різних територіях. Фармакокінетика. Всмоктування. Після перорального прийому таблеток «Флемоксин Солютаб®» амоксицилін всмоктується швидко і практично повністю (85 - 90 %), препарат кислотостійкий. Прийом їжі практично не впливає на абсорбцію препарату. Максимальна концентрація активної речовини у плазмі крові при прийомі таблеток «Флемоксин Солютаб®» досягається через 1-2 години. Після прийому внутрішньо 375 мг амоксициліну у плазмі крові реєструвалася максимальна концентрація активної речовини, яка становить 6 мкг/л. При подвоєнні (або зниженні у 2 рази) дози препарату максимальна концентрація у плазмі крові також змінюється (збільшується або зменшується) у 2 рази. Розподіл. Приблизно 20 % амоксициліну зв'язується з білками плазми крові. Амоксицилін проникає у слизові оболонки, кісткову тканину та внутрішньоочну рідину, мокротиння у терапевтично ефективних концентраціях. Концентрація амоксициліну в жовчі перевищує її концентрацію в крові у 2-4 рази. В амніотичній рідині та пуповинних судинах концентрація амоксициліну становить 25-30 % від його рівня у плазмі крові вагітної жінки. Амоксицилін погано проникає у спинномозкову рідину; однак при запаленні мозкових оболонок (наприклад при менінгітах) концентрація у спинномозковій рідині становить приблизно 20 % від концентрації у плазмі крові. Метаболізм. Амоксицилін частково метаболізується, більшість його метаболітів неактивна щодо мікроорганізмів, але володіють алергенними властивостями. Виведення. Амоксицилін елімінується переважно нирками, приблизно 80 % - шляхом канальцевої екскреції, 20 % - шляхом клубочкової екстракції. Приблизно 90 % амоксициліну виводиться через 8 годин, 60-70 % у незмінному стані нирками. При відсутності порушень функції нирок період напіввиведення амоксициліну становить 1-1,5 години. У недоношених, новонароджених дітей та немовлят до 6 місяців – 3 - 4 години. При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну рівний або менше 15 мл/хв) період напіввиведення амоксициліну збільшується і досягає при анурії 8,5 години. Період напіввиведення амоксициліну не змінюється при порушенні функції печінки. Клінічні характеристики. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до лікарського засобу мікроорганізмами: - органів дихання; - органів сечостатевої системи; - органів шлунко-кишкового тракту (ШКТ); - шкіри та м'яких тканин. Протипоказання. Підвищена чутливість до амоксициліну або інших бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів і цефалоспоринів), а також до будь-яких з допоміжних речовин препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. При одночасному застосуванні алопуринолу та амоксициліну може підвищуватися ризик виникнення шкірних алергічних реакцій. Описані окремі випадки збільшення рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які одночасно приймали амоксицилін та аценокумарол або варфарин. Якщо таке застосування необхідне, слід ретельно контролювати протромбіновий час або МНВ з додаванням або припиненням лікування амоксициліном. Крім того, може виникати необхідність проведення корекції дози пероральних антикоагулянтів. Пеніциліни можуть зменшувати виведення метотрексату, що може спричинити зростання токсичності останнього. При лікуванні амоксициліном для визначення рівня глюкози в сечі слід використовувати неферментативні реакції з глюкозооксидазою, оскільки неферментні методи можуть давати хибнопозитивні результати. Пробенецид, фенілбутазон, оксифенбутазон, меншою мірою - ацетилсаліцилова кислота та сульфінпіразон, пригнічують тубулярну секрецію препаратів пеніцилінового ряду, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та концентрації амоксициліну в плазмі крові. Як і інші антибіотики, амоксицилін може мати вплив на флору кишечнику, що призводить до зменшення реабсорбції естрогенів та зменшення ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. Препарати, що мають бактеріостатичну функцію (антибіотики тетрациклінового ряду, макроліди, хлорамфенікол), можуть нейтралізувати бактерицидний ефект амоксициліну. Паралельне застосування аміноглікозидів є можливим (синергічний ефект). Особливості застосування. Гіперчутливість. Перед початком лікування амоксициліном необхідно точно визначити наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або інших алергенів. Серйозні, а часом навіть летальні випадки гіперчутливості (анафілактоїдні реакції) спостерігаються у пацієнтів під час терапії пеніциліном. Такі реакції вірогідніше виникають у хворих з наявністю гіперчутливості до пеніцилінів в анамнезі чи наявності гіперчутливості до різних алергенів. У разі виникнення алергічної реакції терапію амоксициліном слід припинити та призначити відповідне лікування. Інфекційний мононуклеоз. У пацієнтів з інфекційним мононуклеозом чи лейкемоїдними реакціями лімфатичного типу часто (в 60-100% випадках) відмічалася екзантема, яка не являється наслідком гіперчутливості до пеніцилінів. Таким чином, антибіотики класу ампіциліну не слід застосовувати у пацієнтів з мононуклеозом. Амоксицилін не рекомендується застосовувати для лікування хворих із гострим лімфолейкозом через підвищений ризик еритематозних висипань на шкірі. Перехресна резистентність. Може існувати перехресна гіперчутливість та перехресна резистентність між пеніцилінами та цефалоспоринами. Резистентність. Тривале застосування препарату іноді може спричинити надмірний ріст нечутливої до препарату мікрофлори. Як і при застосуванні інших пеніцилінів широкого спектру дії, можуть виникати суперінфекції. Псевдомембранозний коліт. При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, включаючи амоксицилін, повідомлялося про розвиток антибіотикоасоційованого коліту від легкого ступеня до такого, що становить загрозу життю. При виникненні антибіотикоасоційованого коліту, слід вжити відповідних заходів. Слід також вжити необхідні заходи при виникненні геморагічних колітів чи реакцій гіперчутливості. Ниркова недостатність. У пацієнтів з нирковою недостатністю, виведення амоксициліну може знижуватись в залежності від ступеня ниркової недостатності. При тяжкій нирковій недостатності необхідно зменшувати дозу амоксициліну. У пацієнтів з порушенням функції нирок у поодиноких випадках можуть виникати судоми. При застосуванні високих доз препарату необхідно вживати достатню кількість рідини для профілактики кристалурії, яка може бути викликана амоксициліном. Наявність високої концентрації амоксициліну у сечі може спричинити випадання осаду в сечовому катетері, тому його слід візуально перевіряти через певні проміжки часу. Поява на початку лікування генералізованої еритеми з гарячкою, асоційованої з пустулами, може бути симптомом гострого генералізованого екзантематозного пустульозу. У такому разі необхідно припинити лікування і в подальшому протипоказано застосовувати амоксицилін. При лікуванні протягом тривалого часу рекомендовано періодично оцінювати функцію систем організму, включаючи ниркову, печінкову та гемопоетичну систему. Під час терапії високими дозами слід регулярно контролювати показники крові. Застереження для недоношених дітей і в неонатальному періоді: слід контролювати функцію нирок, печінки та крові. Комбінована терапія для ерадикації Helicobacter pylori: при застосуванні амоксициліну в складі комбінованої терапії для ерадикації Helicobacter pylori слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування інших лікарських засобів, що застосовуються для комбінованої терапії. Застосування в період вагітності та або годування груддю. Дослідження амоксициліну на тваринах показали відсутність тератогенної дії. Амоксицилін застосовується в клінічній практиці з 1972 року і його застосування під час вагітності підтверджено клінічними дослідженнями. При необхідності призначення амоксициліну під час вагітності необхідно провести оцінку відношення потенційного ризику для плоду та очікуваної користі для жінки. Амоксицилін у незначній кількості виділяється в грудне молоко. Застосування в період годування груддю можливе, ризик для дитини незначний за винятком можливої сенсибілізації. Годування груддю слід припинити, якщо у новонародженого шлунково-кишкові розлади (діарея, кандидоз або висипання на шкірі). Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Не проводились дослідження впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Проте можуть виникати побічні реакції (наприклад алергічні реакції, запаморочення, судоми), які можуть впливати на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами (див. розділ «Побічні ефекти»). Спосіб застосування та дози. При інфекціях помірного чи середнього ступеня тяжкості рекомендовані наступні дози: Дорослі (включаючи пацієнтів похилого віку) : внутрішньо 500 -750 мг 2 рази на добу або 500 мг 3 рази на добу. Діти з масою тіла <40 кг Добова доза для дітей становить 40-90 мг/кг/добу, розділивши на 2-3 прийоми (не перевищувати дозу 3 г/добу), залежно від показань, тяжкості захворювання і чутливості мікроорганізмів (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»). Дані фармакокінетики та фармакодинаміки показують, що застосування тричі на добу володіє кращою ефективністю, ніж при прийомі двічі на добу (рекомендуються, якщо дози становлять верхню межу рекомендованих доз). Дітям з масою тіла більше, ніж 40 кг, слід застосовувати в рекомендованих для дорослих дозах. Спеціальні рекомендації. Тонзиліт: 50 мг/кг/добу, розділивши на 2 прийоми. Гострий середній отит: в зоні високої поширеності пневмококу із зниженою чутливістю до пеніцилінів, дозовий режим повинен відповідати національним/локальним рекомендаціям. Рання стадія хвороба Лайма (ізольована еритема мігрантів): 50 мг/кг/добу, розподіливши на 3 прийоми, протягом 14-21 днів. Профілактика ендокардиту: 50 мг амоксициліну/кг маси тіла, при прийомі разової дози за 1 годину до планової хірургічної процедури. Гонорея (гостра, неускладнена): прийом разової дози 3 г. При лікуванні інфекцій з тяжко доступними вогнищами, наприклад, гострий середній бактеріальний отит, кращим є трьохкратний прийом препарату. При лікуванні хронічних захворювань, при рецидивах, інфекціях тяжкого перебігу, рекомендується прийом препарату 3 рази на добу в дозах по 750-1000 мг 3 рази на добу; дітям – до 60 мг/кг/добу (розподілених на 3 прийоми). Тривалість застосування. У випадку інфекцій легкого та середнього ступеня тяжкості препарат приймають протягом 5-7 днів. Однак у випадку інфекцій, спричинених стрептококом, тривалість лікування повинна становити не менше 10 днів. При лікуванні хронічних захворювань, локальних інфекційних уражень, інфекцій тяжкого перебігу дози препарату повинні визначатися клінічною картиною захворювання. Прийом препарату треба продовжувати протягом 48 годин після зникнення симптомів захворювання. Пацієнти з порушеннями функції нирок. Необхідно знизити дозу препарату у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. У пацієнтів з кліренсом креатиніну нижче, ніж 30 мл/хв, рекомендовано збільшувати інтервал між прийомом препарату і зменшувати добову дозу препарату (див. розділ «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»). *Гемодіаліз:* в кінці процедури гемодіалізу необхідно прийняти 500 мг амоксициліну. Пацієнти з порушеннями функції печінки. Порушення функції печінки не впливає на період напіввиведення препарату. Спосіб застосування. Препарат призначають незалежно від прийому їжі (до їди, під час прийому їжі, після їди). Флемоксин Солютаб® можна проковтнути, запивши склянкою води; можна також розвести у воді (у 20 мл - ½ склянки), з утворенням солодкуватої суспензії, що має приємний лимонно-мандариновий смак. *Діти.* Дітям з масою тіла <40 кг добова доза становить 40-90 мг/кг/добу, розділивши на 2-3 прийоми (не перевищувати дозу 3 г/добу), залежно від показань, тяжкості захворювання і чутливості мікроорганізмів. Дані фармакокінетики/фармакодинаміки показують, що відмічається краща ефективність при прийомі 3 рази на добу, тому прийом двічі на добу рекомендований тільки, якщо застосовується доза верхньої рекомендованої межі. Дітям з масою тіла більше, ніж 40 кг, слід застосовувати в рекомендованих для дорослих дозах. ***Передозування.*** Симптоми: при передозуванні виникають порушення функції травного тракту такі, як нудота, блювання, діарея; наслідком чого може бути порушення водно-електролітного балансу. Повідомлялося про випадки кристалурії, що іноді призводили до ниркової недостатності. *Лікування:* слід викликати блювання або провести промивання шлунка, після чого прийняти активоване вугілля та осмотичний послаблювальний засіб (натрію сульфат). Слід підтримувати водний та електролітний баланс. Амоксицилін можна видалити з кровотоку шляхом гемодіалізу. Специфічний антидот невідомий. ***Побічні реакції.*** *Інфекції та інвазії:* кандидоз шкіри та слизових оболонок, надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів. *З боку крові:* агранулоцитоз, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, оборотна лейкопенія включаючи нейтропенію, збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу. *З боку імунної системи:* тяжкі алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілаксію, сироваткову хворобу, алергічний васкуліт. *З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея, чорний волосатий язик, зміна кольору зубів, антибіотикоасоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт. *З боку нервової системи:* гіперактивність, запаморочення, судоми (у випадках порушення функції нирок або у випадках передозування). *З боку печінки та жовчовидільних шляхів:* гепатит, холестатична жовтяниця, помірне підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ). *З боку шкіри:* шкірні висипання, кропив'янка, свербіж, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. *З боку сечовидільного тракту:* інтерстиціальний нефрит, кристалурія (див. розділ «Передозування»). ***Термін придатності.*** 5 років. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці **Упаковка.** По 5 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Хогемат 2, 7942 ДЖ Меппел, Нідерланди. **Дата останнього перегляду** - 15.05.2015. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до Представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В., на адресу 04050 м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, офіс 41, тел.044 490 68 25, факс. 044 490 68 26.

Ниркова недостатність у дорослих пацієнтів (включаючи пацієнтів похилого віку)		
Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза	Інтервал між прийомом
>30	Відсутня необхідність в корекції дози	-
10-30	500 мг	12 год
<10	500 мг	24 год

Ниркова недостатність у дітей з масою тіла менше 40 кг		
Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза	Інтервал між прийомом
>30	Звичайна доза	Відсутня необхідність в зміні
10-30	Звичайна доза	12 год (відповідно до 2/3 дози)
<10	Звичайна доза	24 год (відповідно до 1/3 дози)

Інформація для фахівців охорони здоров'я.

Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на **http://www.drlz.kiev.ua**

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

FLE/2017/0013/UA/Oct/Logos

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

В.Д. Малюга, лікар-епідеміолог ТОВ «Дана Медікал», м. Київ

Чи може повернутися дифтерія?

Деякі інфекції належать до групи керованих за допомогою засобів специфічної профілактики. От тільки залишається питання: наскільки людина може керувати інфекційною недугою? У цій статті йтиметься про страшну хворобу, яка й дотепер забирає життя людей, а саме про дифтерію – гостре інфекційне захворювання, спричинене токсигенною дифтерійною паличкою (*Corynebacterium diphtheriae*).

В.Д. Малюга

Згадки про дифтерію сягають часів Гіппократа. Ще в I ст. н. е. було описано спалахи подібної інфекції. «Сирійська виразка», «петля задушеного» – так називали дифтерію, що спричиняла великі епідемії, під час яких хворіли переважно діти, а смертність сягала 70-90%. Тільки наприкінці XIX ст. учені змогли визначити збудника хвороби. Ще декілька років копітких наполегливих пошуків знадобилося для того, щоб отримати протидифтерійну сироватку. За винайдення засобу, що й більш ніж через 100 років залишається найдієвішим для лікування дифтерії, його автори нагороджені Нобелівською премією.

У 1923 р. учені отримали дифтерійний анатоксин, який запропонували використовувати для активної профілактики хвороби. Саме завдяки цьому відкриттю дифтерія стала керованою інфекцією. Ще у 20-х рр. минулого століття рівень захворюваності на дифтерію в Україні становив близько 1000 на 100 тис. населення. Сухі цифри, а за ними – трагедії. Кожен сотий житель країни перехворів цією інфекцією. А вже після введення у 1932 р. масової імунізації населення протягом подальших 40 років кількість хворих зменшилася в 50 тис. разів. Найнижчий рівень захворюваності зареєстрували у 1976 р. Результати були настільки обнадійливими, що вже прогнозувалася можливість ліквідації дифтерії. Однак унаслідок різноманітних причин поступове збільшення кількості людей, яких не імунізували, призвело до зменшення напруги колективного імунітету проти дифтерії, тобто збудникові стало легше віднаходити жертв, не здатних справлятися з інфекцією. При цьому патогенність дифтерійної палички зростала. Факти свідчать, що на початку 1990-х років захисний титр антитіл проти дифтерії мали лише приблизно 80-85% обстежених дітей та 75-80% підлітків. Фатальні наслідки не забарилися: країну спіткала епідемія тяжкої хвороби. У 1991-1996 рр. в Україні на дифтерію перехворіли біля 19 тис. осіб, з них 696 померли. Усі вжиті на той час заходи сприяли стабілізації епідситуації з дифтерії.

У наступні 20 років спостерігалося зниження захворюваності на дифтерію. За останні 5 років було зареєстровано 112 випадків (2012 р. – 5, 2013 р. – 6). Захворюваність на дифтерію в Україні в період 2000-2012 рр. продемонстровано на рисунку.

Хвилювання, що спричиняла в 1990-х роках навіть одна лише згадка про дифтерію, почали забуватися. На жаль, і настороженість щодо інфекції також ослабла. Матері маленьких дітей, не розуміючи важливості щеплення від дифтерії, досить часто відмовляються від захисту для свого малюка. Стан вакцинопрофілактики дорослого населення також невтішний, тому страшно, якщо ситуація повториться, а медицина виявиться не готовою.

Збудником хвороби є коринебактерія дифтерії – досить велика паличка у формі злегка вигнутої булави. Під мікроскопом можна побачити бактерії, розташовані парами під кутом одна до одної, у вигляді латинської літери V.

Коринебактерія дифтерії досить стійка в навколишньому середовищі. У краплинах засохлого слизу вона може зберігатися життєздатною до 2 тиж, у воді, молоці – до 20 діб, добре витримує заморожування. Бактерії чутливі до дії дезінфекційних засобів.

Для дифтерії, як і для багатьох інших інфекцій, дуже важливими є своєчасне виявлення та ізоляція джерела інфекції. Дифтерія – гостре антропонозне інфекційне захворювання, тобто хворіє тільки людина, а джерелом інфекції є хворі з маніфестними та безсимптомними формами, а також бактеріоносії токсигенних штамів збудника. Хворий стає заразним з останнього дня інкубаційного періоду до повної санації організму (звільнення від збудника). Кількість носіїв у сотні разів перевищує чисельність хворих на дифтерію. У вогнищах дифтерії кількість носіїв може становити 10% і навіть більше від числа здорових осіб.

Носійство може бути транзиторним, коли збудник виділяється в навколишнє середовище протягом 1-7 діб, короткочасним – 7-15 діб, середньої тривалості (15-30 днів) і затяжним (понад місяць). Трапляються випадки і більш тривалого носійства коринебактерії дифтерії в осіб із хронічною патологією ЛОР-органів. Усі ці люди є джерелом інфекції для оточуючих, тому вкрай важливо виявити їх шляхом обстежень, ізолювати та лікувати.

Повітряно-крапельний механізм передачі – основний для розповсюдження дифтерії. Інколи фактором передачі слугують забруднені руки, предмети побуту, білизна. Не виключають і харчовий шлях передачі внаслідок інфікування продуктів (наприклад, молока). Сприйнятливість до дифтерії відносно висока: зі 100 людей, які контактували із хворим, заражаються і хворіють 15-20 осіб. Зазвичай це особи зі зниженим імунітетом та невакциновані. До періоду введення вакцинації переважно хворіли діти, причому перебіг хвороби у малюків віком від 1 до 5 років був дуже тяжким. Імунізація привнесла зміни, і тепер хвороба частіше уражає дорослих, дітей старшого віку, неімунізованих осіб або таких, яким імунізація була проведена некоректно. Після перенесеного захворювання в людини формується нестійкий імунітет, а це означає, що вона може повторно захворіти. У таких випадках хвороба зазвичай має легкий чи безсимптомний перебіг.

Пік захворюваності на дифтерію припадає на осінньо-зимовий період. В історичних довідках про цю хворобу відзначається збільшення кількості хворих у країнах, де відбуваються соціальні потрясіння, під час воєн, вимушених переселень.

Залежно від того, куди саме проникає бактерія, можуть спостерігатися різноманітні форми дифтерії, в т. ч. запалення слизової оболонки глотки, носа, кон'юнктиви, статевих органів, поверхні рани, пупкової ранки новонароджених. Дифтерійна паличка розмножується в місці проникнення, що й зумовлює різноманітні форми інфекції (дифтерія зіву, гортані, очей, шкіри, носа). Найчастіше коринебактерії заселяють слизову оболонку мигдалин та м'якого піднебіння. Нерідкими є випадки одночасного ураження декількох органів – т. зв. комбінована дифтерія. Клінічні прояви хвороби різноманітні і залежать від локалізації процесу та його тяжкості.

Інкубаційний період при дифтерії становить від 2 до 5 днів, інколи – 7 днів. У цей час збудник адаптується до нових для себе умов. Бактерії мають спеціальні пристосування (ворсинки, або фімбрії), якими прикріплюються до клітин слизової оболонки, де активно розмножуються. При цьому відбувається місцевий запальний процес: з'являється набряк і підвищується температура. Згодом паличка дифтерії виділяє токсин, який потрапляє у кров. З током крові дифтерійний токсин розноситься по всьому організму й уражає органи, насамперед серцево-судинної системи, в т. ч. серцевий м'яз, а також нерви та нирки. При зараженні дифтерією тяжкість захворювання і ймовірність смертельного наслідку залежить в основному від кількості утвореного токсину. На видужання хворого можна розраховувати, доки на клітинах його організму не зафіксувалася летальна доза токсину. Тому вкрай необхідним є введення протидифтерійної сироватки, яка містить готовий анатоксин. Це дуже вагомий аргумент щодо своєчасного початку лікування.

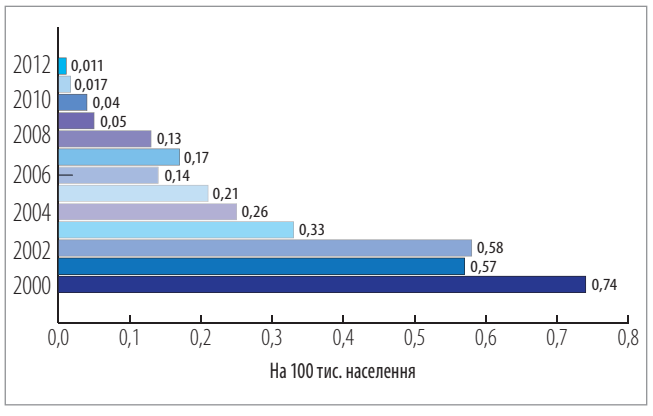


Рис. Захворюваність на дифтерію в Україні у 2000-2012 рр.

Під дією токсину тканини пропотівають рідиною, яка містить велику кількість фібриногену, що і є причиною набряку при дифтерії. Досить характерною ознакою дифтерії є поява на мигдалинах та піднебінні плівок – результату місцевої дії токсину. Ферменти змертвілих клітин згортають розчинний фібриноген і перетворюють його на фібрин. Із волокон фібрину формуються щільні сіро-білі плівки з перламутровим блиском, які виступають над поверхнею. Плівки важко знімаються, а під ними відкривається кровоточива поверхня – наслідок некрозу клітин слизової оболонки.

Дифтерійні плівки мають такі особливості:

- щільно спаяні з підлеглими тканинами;
- при спробах зняти плівку поверхня кровоточить, а на травмованій слизовій оболонці на тому ж місці знову утворюється плівка;
- на відміну від гнійного нальоту плівка при опусканні її у воду не тоне і не розчиняється.

Найчастіше (90-95% випадків) трапляється дифтерія ротоглотки (дифтерія зіву). У 70-75% хворих вона має локалізовану форму. За ступенем інтоксикації та поширеності місцевого процесу виділяють такі форми дифтерії:

- локалізована – катаральна, острівцева, плівчаста;
- поширена;
- токсична – субтоксична, токсична 1, 2 чи 3 ступеня, гіпертоксична.

Локалізована дифтерія починається з підвищення температури тіла (38-39 °С) протягом 2-3 днів, спостерігаються симптоми загальної інтоксикації (слабкість, головний біль, запаморочення), біль у горлі при ковтанні, інтенсивність якого залежить від поширеності процесу на піднебінних мигдалинах. Мигдалини набрякають, збільшуються та частково або повністю покриваються біло-сірими плівками з перламутровим блиском.

За умов катаральної форми дифтерії характерні плівки не формуються. Клініка обмежується набряком мигдалин, слабкою гіперемією, інтоксикація слабка або відсутня. Водночас хворі є джерелом інфекції для оточуючих. Підтвердити діагноз у таких випадках можна тільки лабораторним шляхом.

Якщо фібринозні плівки виходять за межі мигдалин, процес набуває поширеного характеру.

Усі токсичні форми дифтерії ротоглотки належать до тяжких. Передусім токсична дифтерія відрізняється від локалізованої і поширеної форм утворенням значно більшої кількості екзотоксину у вогнищі запалення та його масивним надходженням у кров. У цьому разі часу на спостереження за хворим немає, оскільки лік іде буквально на хвилини.

Для токсичної дифтерії характерною є значна поширеність плівок у ротоглотці. Плівки покривають мигдалини, усі відділи ротоглотки, а іноді й тверде піднебіння. Різкий набряк слизової оболонки ротоглотки приводить до зменшення просвіту зіву аж до повного зникнення внаслідок змикання мигдалин між собою, інколи навіть до затискання язичка. Плівка має білуватий колір, досить часто просякнута кров'ю. Спостерігаються солодкуватий запах із рота, що також є характерним для дифтерії, гугнявий тембр голосу.

Продовження на стор. 30.

В.Д. Малюга, лікар-епідеміолог ТОВ «Дана Медікал», м. Київ

Чи може повернутися дифтерія?

Продовження. Початок на стор. 29.

Ще однією типовою ознакою токсичної дифтерії є набряк підшкірної клітковини шиї. Залежно від тяжкості процесу він може бути субтоксичним (обмежується підщелепною ділянкою), 1 ступеня (розповсюджується до середини шиї), 2 ступеня (до ключиці) і 3 ступеня (нижче ключиці). Можливе формування одно- чи двобічного набряку. При цьому загальний стан хворого тяжкий, відзначаються температура тіла 39-40 °С, слабкість, озноб, можливі порушення діяльності серцево-судинної системи.

Гіпертоксична форма має гострий початок і характеризується високою температурою тіла, вираженою інтоксикацією, частим пульсом, низьким артеріальним тиском. При цій формі швидко розвивається інфекційно-токсичний шок, спостерігаються крововиливи і кровотечі. Навіть при своєчасному і правильному введенні протидифтерійної сироватки симптоми хвороби можуть прогресувати ще кілька днів.

Дифтерія гортані (дифтерійний, або справжній, круп) в ізольованій формі трапляється досить рідко. Цей різновид є однією з основних причин летальних результатів хвороби. При дифтерії гортані вираженість клінічної картини швидко прогресує. У перші 2-3 дні протягом катаральної стадії хвороби підвищується температура тіла, виникає та посилюється осиплість голосу, яка інколи може бути єдиною ознакою ураження гортані. Спочатку наявний грубий «гавкаючий» кашель, який згодом починає втрачати звучність. Друга стадія – стенотична – супроводжується шумним диханням із посиленим втягуванням дихальних м'язів. Під час третьої стадії (асфіктичної) розвивається виражений ціаноз носогубного трикутника, у хворого наростає тривожність, пульс стає слабким, ниткоподібним, випадає на висоті вдиху. При локалізованому крупі, навіть у стадії асфіксії, хворого можна врятувати, зробивши трахеотомію. При поширеному крупі прогноз завжди негативний.

Дифтерія надзвичайно підступна своїми ускладненнями, які можуть спостерігатися за будь-якої форми хвороби. При цьому страждає серцево-судинна система (передусім розвиваються міокардити), нирки (токсичний нефроз), нервова система (парези, паралічі, неврити черепних нервів і полірадикулоневрити). Ускладнення можуть виникати і в перші дні хвороби, і у віддалені терміни (2-3 тиж та навіть пізніше).

Для діагностики дифтерії важливими є клінічні дані з урахуванням характерних властивостей дифтерійних плівок при їх розташуванні у візуально доступних місцях: слизові оболонки ротоглотки, ротової порожнини, очей, статевих органів, шкіри.

Ознакою токсичної дифтерії є поява набряку м'яких тканин поблизу місць із плівками (шия, грудна клітка, обличчя, статеві органи).

Діагноз дифтерії підтверджується бактеріологічним дослідженням мазків з уражених ділянок. У типових випадках відсутність бактеріологічного підтвердження не є підставою для відміни клінічного діагнозу дифтерії. Для атипового перебігу хвороби, особливо при рідкісних локалізаціях процесу (ніс, очі, статеві органи, шкіра), бактеріологічне підтвердження діагнозу є обов'язковим.

Окрім цього, потрібно розуміти, що за такими діагнозами, як ангіна (форми з патологічними відкладеннями на мигдалинах – лакунарна, фолікулярна, флегмонозна та виразково-некротична) чи паратонзилярний абсцес, може приховуватися дифтерія. Тому для раннього виявлення дифтерії такі хворі підлягають обов'язковому медичному спостереженню протягом 3 діб від моменту первинного звернення з однократним бактеріологічним обстеженням на дифтерію. Матеріал для дослідження беруть при першому зверненні незалежно від місця звернення (виклик додому, в поліклініці, в стаціонарі), але до початку лікування антибіотиками чи іншими антимікробними засобами, а в крайньому разі – наступного дня при активному відвідуванні хворого. Як виняток можливий забір матеріалу наступного дня після звернення під час активного відвідування хворого. Зразки матеріалів доставляють до лабораторії не пізніше 2-3 годин після їх отримання. Ці заходи необхідні для своєчасного виявлення хворих та негайного їх лікування задля профілактики ускладнень, а також ізоляції можливого джерела дифтерії з метою запобігання розповсюдженню хвороби.

Для виявлення джерел інфекції та спостереження за розповсюдженістю токсигенних коринебактерій дифтерії необхідно виконати бактеріологічні обстеження у певних контингентів. З діагностичною метою обстежують хворих дітей і дорослих з гострими запальними процесами в носоглотці (ринит, ларинготрахеїт, ларингіт, круп) при підозрі на дифтерійну етіологію захворювання, хворих на ангіну з патологічним випотом на мигдалинах, пацієнтів з підозрою на паратонзиліт, паратонзилярний абсцес, інфекційний мононуклеоз, стенозуючий ларинготрахеїт (одноразово).

За епідемічними показниками слід обстежувати дітей і дорослих, які мали контакт із джерелом інфекції (одноразове бактеріологічне обстеження). При ускладненні епідемічної ситуації на даній території одноразовому обстеженню також підлягають контингенти підвищеного ризику (за висновком епідеміолога).

Із профілактичною метою здійснюють обстеження осіб, які поступають в дитячі будинки, школи-інтернати, спеціалізовані установи для дітей з ураженням нервової системи, санаторії для дітей з туберкульозною інтоксикацією, дитячі та дорослі психоневрологічні диспансери.

Про кожен випадок захворювання на дифтерію, а також виявлення носійства токсигенного штаму збудника цієї інфекції протягом 12 годин слід повідомити за формою № 058/о (затверджена наказом МОЗ України від 10.01.2006 № 1, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 08.06.2006 за № 686/12560) у територіальний заклад за місцем проживання хворого чи відповідну установу державної санітарно-епідеміологічної служби. Кожен випадок захворювання на дифтерію чи підозри на цю хворобу, а також бактеріоносійства коринебактерій дифтерії підлягає реєстрації та обліку за місцем його виявлення в журналі обліку інфекційних захворювань (форма № 060/о, затверджена наказом МОЗ України від 10.01.2006 № 1, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 08.06.2006 за № 686/12560). Якщо діагноз не підтверджується або змінюється на інший, слід обов'язково екстрено повідомити про це протягом 12 год від моменту його зміни (за формою № 058/о) у територіальний заклад чи установу державної санітарно-епідеміологічної служби, до яких було надіслано первинне екстрене повідомлення.

Хворих на дифтерію чи з підозрою на неї потрібно негайно госпіталізувати в бокси або окремі палати інфекційного стаціонару. У вогнищах дифтерійної інфекції у випадку ангіни з патологічними відкладеннями чи крупом підозрюють дифтерію. Таких осіб також обов'язково госпіталізують. Носії токсигенних штамів коринебактерії дифтерії (діти і дорослі) підлягають госпіталізації в інфекційні відділення. Під час госпіталізації їх двічі обстежують бактеріологічно до початку антибіотикотерапії з інтервалом в один день.

Перехворілих виписують зі стаціонару після клінічного одужання та отримання двократного негативного бактеріологічного обстеження на наявність збудника дифтерії, що проводиться з дводенним інтервалом і не раніше ніж через 3 доби після припинення прийому антибіотиків.

Бактеріоносіїв також виписують після отримання двократних негативних результатів обстежень на наявність збудника дифтерії.

У вогнищі дифтерії проводяться дезінфекційні заходи. Після вибуття хворого (бактеріоносія) чи підозрілого на дифтерію з приміщення (госпіталізації) у ньому проводиться заключна дезінфекція. У випадку перебування хворого в приміщенні виконується поточна дезінфекція. Застосовуються дезінфекційні засоби в режимах, що забезпечують знищення вегетативних форм збудників бактеріальних інфекцій. Для заключної дезінфекції використовують засоби з різноманітними складниками, у т. ч. такі, що містять альдегіди, похідні амінів і хлор. При проведенні поточного знезараження потрібно звернути увагу на засоби з полігуанідинами чи перекисом водню як такі, що можуть застосовуватися в присутності хворих.

Шляхом опитування хворого (бактеріоносія токсигенного штаму дифтерії) чи його родичів з'ясовують коло його спілкування для встановлення контактів за останні 7 діб. Необхідно визначити таких людей за місцем проживання, навчання, роботи, у дитячих установах тощо. Контактні особи підлягають медичному нагляду протягом 7 діб від моменту ізоляції хворого (бактеріоносія), обов'язковому огляду ЛОР-лікаря та одноразовому бактеріологічному дослідженню. При виявленні випадку дифтерії в дитячому колективі першочергово бактеріологічному обстеженню підлягають діти із групи тісного контакту. Протягом тижня в разі потреби виконують лабораторні дослідження всього колективу (дитячого садка, школи).

При виникненні вогнища дифтерії необхідно з'ясувати імунний статус усіх контактних осіб (у разі їх наявності) та:

- після закінчення карантину провести вакцинацію проти дифтерії неімунізованих осіб (вакцинацію та першу ревакцинацію згідно з главою 1 розділу II Календаря профілактичних щеплень в Україні, затвердженого наказом МОЗ України від 16.09.2011 № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 10.10.2011 за № 1159/19897;
- провести ревакцинацію згідно з вказаним календарем щеплень осіб, які підлягають ревакцинації в поточному році;
- провести додаткову імунізацію осіб, вакцинованих без порушення схеми імунізації, однією дозою АД-М анатоксину згідно з календарем щеплень за віком, якщо після останнього щеплення минув понад рік.

Одним із найважливіших та найбільш дієвих заходів запобігання дифтерії залишається імунопрофілактика. Щеплення проти дифтерії в Україні є обов'язковим і регламентується законодавчими актами. Відповідно до вимог ст. 27 Закону України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» та ст. 12 Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб» профілактичні щеплення з метою запобігання захворюванням на туберкульоз, поліомієліт, дифтерію, кашлюк, правець та кір в Україні є обов'язковими. Щеплення для профілактики дифтерії, правця та кашлюку проводиться за віком у 3 місяці (1-ше щеплення), 4 місяці (2-ге щеплення), 5 місяців (3-тє щеплення) та 18 місяців (4-те щеплення). Інтервал між 1-м і 2-м, 2-м і 3-м щепленнями вакциною проти кашлюку, дифтерії, правця становить щонайменше місяць. Інтервал між 3-м і 4-м щепленнями повинен становити не менше 12 місяців. Для вакцинації дітей на першому році життя можуть використовуватися вакцини як з ацелюлярним (АаКДП), так із цільноклітинним (АКДП) кашлюковим компонентом. Ревакцинацію проти дифтерії та правця у 6 років проводять анатоксином дифтерійно-правцевим (АДП), наступну – у 14 та у 18 років – анатоксином дифтерійно-правцевим зі зменшеним вмістом антигену (АДП-М).

Першу планову ревакцинацію дорослих, яким раніше робилося щеплення, за віком та епідпоказаннями проводять АД-М з інтервалом 5 років після останнього щеплення. Подальші планові ревакцинації дорослим проводяться АДП-М з мінімальним інтервалом 10 років від попереднього щеплення АДП-М анатоксином (наказ МОЗ України від 16.09.2011 № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів»).

Якщо щеплення з якихось причин не виконувалося чи не може бути проведене за вказаною схемою, його обов'язково здійснюють відповідно до розділу 2 глави II вищевказаного наказу. Ті, хто перехворів на дифтерію, чи ті, в кого було виявлено бактеріоносійство токсигенного штаму збудника дифтерійної інфекції, також протягом життя підлягають щепленню за відповідною схемою імунізації.

Для подальшого забезпечення і підтримання епідемічного благополуччя щодо дифтерії в Україні необхідно забезпечити достатній обсяг охоплення профілактичними щепленнями. Цей обсяг рекомендований ВООЗ та закладений у Загальнодержавній програмі з імунопрофілактики на рівні не менше 95%, досягнення якого можливе лише за умови повного забезпечення потреб закладів охорони здоров'я в імунобіологічних препаратах для щеплення та безперебійного і регулярного їх постачання в медичні заклади регіонів.

Для контролю за рівнем імунітету населення в Україні проводиться моніторинг – дослідження зразків крові спеціально відібраних контингентів відповідно до наказу МОЗ України від 04.07.2006 № 441 «Про затвердження методичних вказівок «Організація і проведення імунологічного моніторингу за інфекціями, які контролюються засобами специфічної профілактики (дифтерія, правець, кашлюк та кір)». Методичні вказівки встановлюють порядок організації та проведення моніторингу за керованими інфекціями (у т. ч. дифтерією): формування контингентів для забору зразків крові, їх транспортування, проведення лабораторних досліджень задля вивчення рівня імунітету та для реабілітації анамнезу щеплень, який необхідно уточнювати за відсутності документованих даних про щеплення або при порушенні календаря щеплень.

Якщо в дітей з невідомим анамнезом щеплень при дослідженнях встановлюють титри дифтерійного антитоксину 1:40 (0,03 МО/мл за Міжнародною класифікацією) та вищі, у подальшому їм роблять щеплення згідно з календарем щеплень. Дітям, у яких титри дифтерійного антитоксину дорівнюють 1:20, залежно від віку проводять додаткове щеплення такими імунобіологічними препаратами, як АКДП, АДП, АДП-М. Через 1,5-2 місяці після додаткового щеплення потрібно зробити повторне серологічне обстеження з визначенням титрів антитіл.

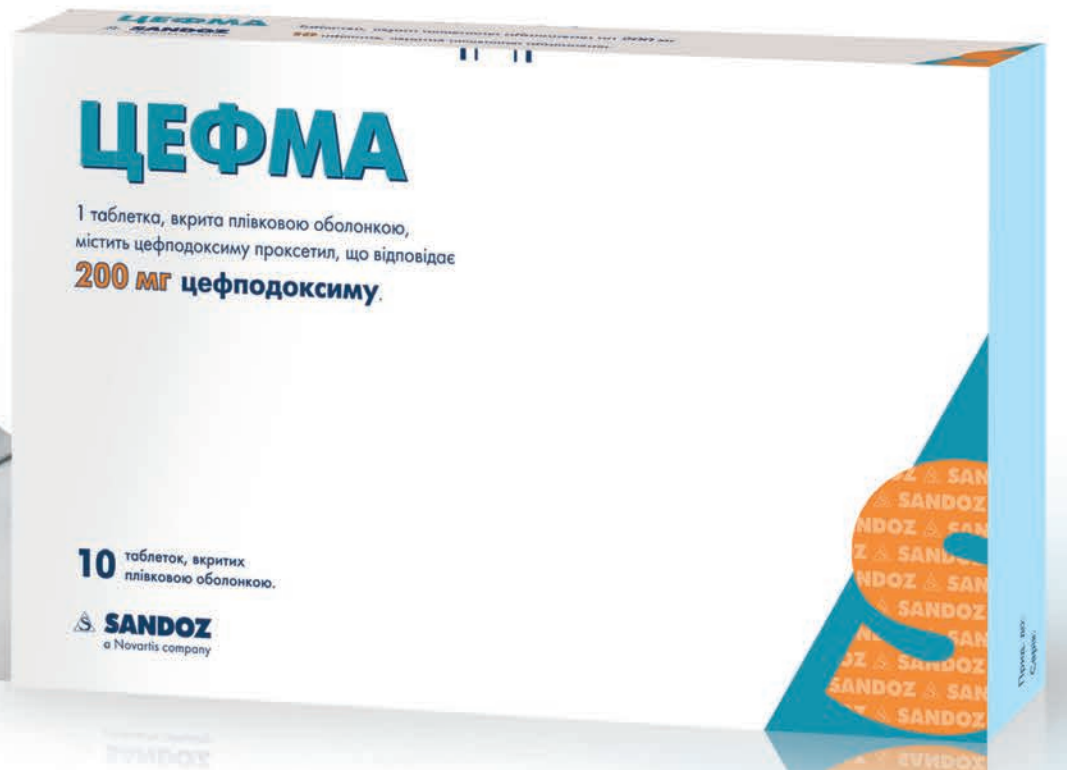
Майже 100 років тому світ отримав ефективну зброю проти дифтерії у вигляді анатоксину, і її просто необхідно використовувати. А щоб кожна людина розуміла важливість щеплень, медична спільнота повинна проводити копітку роз'яснювальну та організаційну роботу.

Можливо, періодично оновлюючи знання про дифтерію, своєчасно інформуючи громадськість та зацікавлені кола про ситуацію стосовно цієї хвороби, маючи необхідні ресурси для її профілактики, включно з матеріалами для щеплень, Україна дочекається часу, коли питання «Чи може повернутися дифтерія?» взагалі не поставатиме.

ЦЕФМА
цефподоксиму проксетил

ЄДИНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ЦЕФПОДОКСИМ В УКРАЇНІ![2]

ЄВРОПЕЙСЬКА ЯКІСТЬ[1]



- **Доступний за ціною[2]**
- **Приймається: 200 мг 2 рази на день[1]**
- **Виробляється в Австрії згідно сучасних європейських стандартів[1]**

ПРЕПАРАТ ВИБОРУ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЯМИ ЛОР ОРГАНІВ[3]

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТУ

Діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить цефподоксиму проксетил, що відповідає200 мг цефподоксиму; допоміжні речовини: натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат та ін. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Код АТХ J01D D13. **Показання:** лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату збудниками: інфекції ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. **Спосіб застосування та дози.** Синусит: 200 мг 2 рази на добу. **Діти:** Таблетки призначають дітям віком від 12 років по 100 мг 2 рази на добу.

Список літератури.
1. Інфструкція для медичного застосування препарату
2. Державний реєстр лікарських засобів України http://www.drlz.com.ua/ за станом на 30.01.2017 року.
3. Наказ МОЗ України №181 від 24.03.2009 р., «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія»
4. http://pharmbase.com.ua/poisk1/ - для порів-няння використовувалися середньозважені аптечні ціни за січень 2017

Препарат має протипоказання та може викликати побічні реакції, в тому числі серйозні. Для більш докладної інформації див.інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом.
РП UA/14864/01/02, видане МОЗ України.
Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66, ua.pv@sandoz.com, www.sandoz.ua
Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

SANDOZ A Novartis Division

3-02-ЦФА-АИГ-0117

Л.Д. Калюжная, д.м.н., профессор кафедры дерматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Зуд – симптом в дерматологии и в клинике внутренних заболеваний

Л.Д. Калюжная

Зуд сопровождает многие острые и хронические заболевания кожи, часто его присутствие или отсутствие помогает дерматологу в дифференциальной диагностике. Нередко наличие зуда служит сигналом, указывающим на патологию внутренних органов и систем. Зуд может быть генерализованным и локализованным и ощущается только в коже в отличие от боли, которая возникает в самых различных частях тела. Механизм зуда до конца не ясен и остается существенным вопросом патофизиологии.

Научный поиск путей реализации зуда ориентирован на следующие составляющие: изучение раздражителя, рецептора и периферического нерва. Несмотря на наличие определенного антагонизма между болью и зудом в нормальных условиях, периферическая и центральная сенсибилизации к зуду и боли определенно сходны. Зуд по своей интенсивности может превосходить боль, что подтверждается клиническими наблюдениями, при которых отмечается биопсирующий зуд, когда боль на время снижает у больного нестерпимое ощущение постоянного зуда.

Рецепторы зуда располагаются только в коже и на слизистых оболочках. Проводящие сигнал зуда образования локализуются в месте дермально-эпидермального соединения. Доля С-волокон, проводящих сигнал зуда, составляет всего 5% среди нервных окончаний в коже. Между тем, в реализации зуда имеют значение и эндогенные вещества, способные его провоцировать: амины (гистамин), протеазы, опиоиды, метаболиты липидного обмена (простагландины, лейкотриены), нейропептиды, цитокины, факторы роста нервных клеток. После воздействия различных неспецифических триггерных факторов, а также после расчесывания свободные нервные окончания в коже высвобождают нейропептиды. Такой сложный и разнообразный механизм реализации зуда делает весьма непростым поиск его реальных ингибиторов.

Рис. 1. Пациентка Ш., 22 лет, страдает психиатрической патологией. Госпитализирована в дерматологическую больницу с диагнозом психогенного зуда (невротические экскориации). Навязчивое желание чесаться устранено постоянным наблюдением медицинского персонала и использованием нейтральных эмолентов с целью психотерапии

Рис. 2. Пациент К., 48 лет, на протяжении 4 лет наблюдался с диагнозами микоза гладкой кожи (не подтвержден бактериологически), нумулярной экземы, парапсориаза. Заболевание сопровождалось мучительным приступообразным зудом. После патогистологического исследования установлен диагноз Т-клеточной лимфомы кожи, лечение представлено системными кортикостероидами, начата ПУВА-терапия

Основной причиной возникновения зуда оказалось высвобождение гистамина. Установлено, что папаин, одна из наиболее активных протеиназ, вызывает зуд без каких-либо признаков гиперемии и появления пузыря. Протеиназы могут высвобождаться из следующих известных источников: эпидермальных клеток, эритроцитов и клеточных инфильтратов кожи. В инфильтрированной поврежденной коже зуд может быть обусловлен наличием протеаз, которые высвобождаются бактериальной и грибковой флорой. Некоторые вещества, высвобождающие гистамин, активируют протеазы. Последние не влияют на глубоко расположенные нервные стволы. Органами кожной чувствительности могут служить свободные нервные окончания, большинство которых относятся к тонким безмякотным нервам. Кроме непосредственной стимуляции зуда такими медиаторами, как гистамин, существует два основных механизма (периферическая и центральная сенсибилизация), которые провоцируют зуд при патофизиологическом состоянии. Пруритогенным действием обладают три интерлейкина (ИЛ) – ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6. Зуд, вызванный ИЛ-2, не реагирует ни на антигистаминные, ни на нестероидные противовоспалительные препараты. До сих пор не установлено, активизируется зуд непосредственно рецепторами или реализуется опосредованно, через тучные и эндотелиальные клетки.

Зуд может быть симптомом системной патологии; среди больных, страдающих зудом, частота подобных случаев составляет от 10 до 50%. К системным патологиям относятся метаболические расстройства, гематологические и онкологические заболевания, осложнения медикаментозной терапии, нейропсихические расстройства. У некоторых больных зуд может отмечаться в отсутствие признаков расчесывания на коже.

Хроническим считается зуд, существующий более 6 нед. Среди дерматологических больных преимущественно предъявляют жалобы на зуд при псориазе (умеренный зуд, 87% пациентов), атопическом дерматите (мучительный зуд с экскориациями, 100% случаев), крапивнице (100%). Абсолютное наличие зуда при атопическом дерматите и крапивнице служит весомым диагностическим признаком. Среди внутренней патологии по частоте такого симптома, как зуд, распределение следующее: уремические заболевания – в 10-70% случаев, заболевания печени – в 15-100%.

Рис. 3. Пациентка С., 12 лет. С 2 лет болеет распространенным атопическим дерматитом; 3 мес назад зуд усилился, особенно в вечернее время. При осмотре матерью выявлены типичные признаки чесотки. После установления диагноза чесотки проведение противопаразитарной наружной терапии привело к стабилизации клинических проявлений, затем было продолжено лечение атопического дерматита

Рис. 4. Пациентка М., 60 лет, болеет на протяжении 7 лет. Беспокоит постоянный мучительный зуд, площадь поражения постепенно увеличивалась и в последний год приняла характер эритродермии. Диагноз установлен 6 мес назад. Зуд усиливается при приеме теплых водных процедур, нарушении диеты, пребывании на солнце. При трении поверхности кожи появляется уртикарный элемент (симптом Дарье). Незначительно облегчают состояние прием антигистаминных препаратов, использование топических кортикостероидов

Рис. 5. Пациент С., 32 лет, болеет на протяжении 10 лет, диагноз: очаговый нейродермит (лихен Видаля). Беспокоит постоянный зуд, попытки лечения не приносили облегчения

Согласно нейроанатомической классификации зуда выделяют основные возможные причины: пруритоцептивный зуд, реализуемый в коже (умеренный); нейропатический – результат изменений периферических нервов; нейрогенный, когда медиаторы реализуют зуд в ЦНС без повреждения нервов, и психогенный (рис. 1).

Различают два варианта заболеваний, сопровождающихся зудом: случаи, когда диагноз основан на клинической картине (зуд первично воспаленной кожи, зуд первично не воспаленной кожи, зуд с хроническими вторичными экскориациями), и случаи, когда диагноз основан на возможной, уже существующей патологии (дерматологические заболевания; системные заболевания; неврологические и психосоматические/психогенные заболевания; смешанные и другие, с неизвестными причинами). Клиническая классификация построена на особенностях клинической картины заболевания, анамнезе, наличии другой хронической патологии. Системные заболевания преимущественно сопровождаются генерализованным зудом, нередко именно мучительный зуд заставляет больного обратиться к врачу. В некоторых случаях мучительный хронический зуд сопровождает беременность.

Особого внимания заслуживает проблема онкозаболевания и зуда. В настоящее время значительно повысилась частота лимфом кожи. Тяжелый, резистентный к терапии зуд может быть одним из первых признаков таких онкологических процессов, как лимфома Ходжкина, Т-клеточная лимфома кожи, опухоль центральной нервной системы, скрытая (оккультная) карцинома. Следует отметить, что нередко годами больные наблюдаются дерматологами под различными диагнозами – инфекционная нумулярная экзема, токсикодермия, бляшечный парапсориаз, атопический дерматит и др. И только наличие упорного, ничем не устраняемого генерализованного зуда приводит к подозрению на лимфому, чаще Т-клеточную. Окончательно решает диагноз патогистологическое исследование (рис. 2).

К группе системных заболеваний, сопровождающихся зудом, безусловно, необходимо отнести психиатрический/психогенный зуд. Достаточно часто на приеме у дерматолога оказываются лица без объективных изменений кожи, с несомненными линейными и точечными экскориациями, жалобами на постоянный зуд. Как правило, это пожилые пациенты, у которых имеет место сенильный зуд, связанный с возрастной сухостью кожи, нарушением липидной мантии кожи.

И наконец, основную группу патологических состояний, сопровождающихся зудом, иногда невыносимым,

составляет ряд дерматологических заболеваний. Известно, что зудом характеризуется течение некоторых паразитарных заболеваний, таких как чесотка, педикулез, артроподные клещи, шистосомальный церкариальный дерматит. При этих заболеваниях зуд прекращается после излечения паразитоза. Следует отметить, что особо сложную картину для диагностики представляют собой случаи присоединения чесотки у больных атопическим дерматитом (рис. 3). При воспалительных заболеваниях кожи зуд обычно упорный, устраняется с трудом. К этим заболеваниям относятся атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, красный плоский лишай, простой хронический лихен, крапивница, узловатое пруриго, буллезные заболевания (дерматит Дюринга, буллезный пемфигоид), эозинофильный пустулезный фолликулит, медикаментозные реакции, мастоцитоз, псориаз, парапсориаз, болезнь Девержи, зудящие папулы у беременных.

Мастоцитоз чаще встречается у детей, преимущественно с положительным прогнозом. У взрослых течение заболевания персистирующее, сопровождается мучительным зудом (рис. 4). Мастоцитоз может наблюдаться с рождения до достижения взрослого возраста, при этом ограничиваться только кожей (большинство детей) или поражать многие органы, такие как костный мозг, печень, селезенка, лимфатические узлы (у взрослых). Взрослые с мастоцитозом либо не имеют высыпаний или же у них на коже присутствуют красно-коричневые пятна и папулы диаметром до 2-5 мм. У взрослых заболевание продолжается всю жизнь. Потирание высыпаний часто приводит к появлению на их поверхности волдырей (признак Дарье), что более характерно для детей и зависит от плотности расположения мастоцитов в этих высыпаниях.

Также зуд характерен для инфекций кожи (бактериальных, вирусных и грибковых), неопластических (Т-клеточная лимфома кожи), генетических (болезнь Дарье, болезнь Хейли-Хейли), а также для воспалительного линейного веррукозного эпидермального невуса и ряда других заболеваний кожных покровов (ксероз, аногенитальный зуд, первичный кожный амилоидоз, посттравматический и постожоговый зуд, зудящие рубцы, аквагенный зуд). Зуд может быть настолько тяжелым, что изнуряет больного, мешает его повседневной жизни, а утоление зуда расчесыванием, порой невозможное, создает неловкую ситуацию. Так, в случае лишая Видаля, преимущественно локализованного на коже шеи, голеностопных суставов и гениталий, в старых руководствах даже предлагалась хирургическая денервация соответствующей зоны (рис. 5).

Известно, что большинство пациентов определяют тяжесть экземы интенсивностью зуда (что влияет на качество жизни), а не появлением высыпаний. Именно мучительный зуд является ведущим симптомом атопического дерматита. Эти страдания приводят больного к врачу, с другой стороны, наличие постоянного зуда помогает врачу в дифференциальной диагностике. В последние годы установлено, что при атопическом дерматите количество нервных волокон в коже изменено: чувствительных больше, тогда как адренергических меньше, что определяет роль первичных афферентных и автономных нервных волокон в патофизиологии зуда. Доказано, что нижняя часть продолговатого мозга расценивается как центр зуда. Роль нейропептидов в патогенезе атопического дерматита, возможно, не основная, однако очевидно, что эти субстанции влияют на развитие и течение указанной патологии. После воздействия различных неспецифических триггерных факторов, а также после расчесывания свободные нервные окончания в коже высвобождают нейропептиды.

В реализации постоянного или приступообразного зуда при атопическом дерматите значительная роль принадлежит генетически детерминированной сухости кожи. Исследования последних лет показали, что сухость кожи при атопическом дерматите связана с мутацией гена филаггрина. Филаггрин играет существенную роль в белково-липидной структуре рогового слоя, который замещает плазматическую мембрану дифференцированных кератиноцитов, образуя барьер, препятствующий потере воды и способный минимизировать попадание аллергенов и микроорганизмов. Филаггрин деградирует на поверхности кожи с высвобождением его компонентов – аминокислот. Смесь гигроскопических аминокислот с концентрацией 100 ммоль образует так называемый увлажняющий фактор (NMF), способствующий гидратации эпидермиса и осуществлению его барьерной функции. Кислоты рогового слоя обладают существенным антимикробным эффектом. Продукты распада филаггрина при физиологической его концентрации осуществляют угнетающее действие на рост *S. aureus*.

Понимание механизма зуда при атопическом дерматите приводит к тому, что на ведущее место выходит наружная смягчающая и увлажняющая терапия. Так, в современных унифицированных протоколах диагностики, профилактики и лечения атопического дерматита первым среди терапевтических рекомендаций значится применение эмолентов. Безусловно, имеет большое значение и устранение воспаления кожи, сопровождающегося выбросом гистамина, что предполагает назначение современных антигистаминных препаратов и наружной противовоспалительной терапии.

Поверхность кожи человека покрыта эмульсионной пленкой толщиной 7-10 мкм, образованной продуктами выделения. В состав пленки входят вещества, выделяемые потовыми, сальными железами, а также продукты ороговения. Уменьшение с возрастом толщины водно-липидной пленки, а также росткового слоя приводит к повышению испарения воды из межуточной части дермы, где снижается количество кислых мукополисахаридов, в норме удерживающих молекулы воды. В итоге наступает обезвоживание кожи, а потеря воды ассоциирована с сухостью кожи у пожилых лиц. Следует отметить, что именно возрастная сухость кожи также приводит к хроническому сенильному зуду. В этих случаях пациентам следует рекомендовать сформировать привычку использовать (иногда неоднократно) увлажняющие кремы – эмоленты.

Приведенные возможные механизмы хронического зуда должны послужить в каждом отдельном случае аргументом для обращения к дерматологу, детальному многопрофильному обследованию и обоснованному лечению, как системному, так и топическому.

M. Sobhan, M. Farshchian

Взаємозв'язок між індексом маси тіла та тяжкістю псоріазу

Псоріаз – це хронічне захворювання, яке пов'язане з дисфункцією імунної системи, спричиненою сукупним впливом генетичних факторів та чинників довкілля, наприклад травм, інфекційних процесів, прийому ліків тощо. Патофізіологія, що лежить в основі цього процесу, включає порушення функціонування клітин вродженого імунітету, кератиноцитів, Т-лімфоцитів та їх взаємодії з дендритними клітинами (Lee S., Wu J., 2012; Parisi R. et al., 2013; Kimball A. et al., 2008).

Псоріаз є досить поширеною хворобою, частота якої, за даними різних авторів, становить 2,0-4,7% (Parisi R. et al., 2013; Prodanovich S. et al., 2009). Однак точних специфічних даних щодо поширеності псоріазу немає, оскільки в більшості публікацій повідомляються лише приблизні показники (Parisi R. et al., 2013). Псоріаз уражає людей різного віку, але найбільш поширений у вікових категоріях 20-30 та 50-60 років (Lee S., Wu J., 2012). У 60-90% осіб відзначається сімейний анамнез цієї хвороби (Kimball A. et al., 2008).

Псоріаз негативно впливає на фізичне, психічне і т. зв. професійне здоров'я. Якість життя таких пацієнтів зіставна з аналогічним показником хворих на рак та серцево-судинні хвороби (Prodanovich S. et al., 2009; Richard M. et al., 2013). Зокрема, у 19% осіб із псоріазом та псоріатичним артритом спостерігаються порушення функціональних можливостей (Vena G. et al., 2010).

Індекс маси тіла (ІМТ) на сьогодні є одним з найпростіших показників для оцінки співвідношення ваги та зросту. Існують докази стосовно зв'язку псоріазу та хвороб, пов'язаних з надмірною вагою, у т.ч. цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, гіперліпідемією. Збільшення маси тіла (МТ) у таких випадках, імовірно, є наслідком лікування, а також відповіддю пацієнта на системне захворювання. Сьогодні дерматологи звертають більше уваги на ІМТ при оцінці результатів терапії та розглядають ожиріння як незалежний фактор ризику псоріазу (Lee M. et al., 2009).

Ожиріння здатне загострити клінічні прояви псоріазу чи навіть спровокувати його розвиток. Ймовірно, зв'язок між ожирінням та псоріазом є двонаправленим, тобто за умов ожиріння хворі більш схильні до розвитку псоріазу, а псоріаз, у свою чергу, збільшує ризик ожиріння. Однак на сьогодні недостатньо даних для визначення першопочаткового пускового елементу цього хибного кола (Mehta N. et al., 2010).

Існує кілька параметрів для оцінки інтенсивності псоріазу, серед яких площа ураженої поверхні; активність захворювання (інтенсивність почервоніння, товщина кірки, лущення); відповідь на попереднє лікування (Lee S., Wu J., 2012; Mehta N. et al., 2011; Ryan C., Menter A., 2012).

Ступінь тяжкості псоріазу зазвичай визначається за індексом PASI (Psoriasis Area and Severity Index), що враховує площу ураженої шкіри та оцінку ступеня вираженості симптоматики (почервоніння, товщина кірки, лущення): від 0 (відсутність псоріазу) до 72 балів (максимальна вираженість) (Sommer D. et al., 2006).

Визначення факторів ризику хвороби здатне допомогти її контролювати, зменшити вживання ліків та поліпшити перебіг, тому надлишкова вага є фокусом багатьох наукових робіт. Зв'язок між МТ та тяжкістю псоріазу досі не доведений і є полем для теперішніх та майбутніх досліджень.

У дослідження було включено пацієнтів із псоріазом (n=42), які звернулися до лікарні Farshchian (м. Хамадан, Іран) у період з березня 2014 р. до березня 2015 р. Критеріями виключення були небажання брати участь у дослідженні; анамнез сімейної гіперліпідемії, цукрового діабету, гіпотиреозу; застосування місцевих засобів для лікування псоріазу впродовж 1 міс до початку дослідження; вживання системних протипсоріатичних препаратів протягом 6 міс до початку дослідження.

Індекс PASI визначався дерматологом, ІМТ розраховувався шляхом ділення ваги пацієнта (кг) на його зріст (м) у квадраті. Результати інтерпретувалися таким чином: <18,5 кг/м^2 – недостатня МТ; 18,5-24,9 кг/м^2 – оптимальна МТ; 25,0-29,9 кг/м^2 – надлишкова МТ; 30,0-34,9 кг/м^2 – ожиріння I ступеня; 35,0-39,9 – ожиріння II ступеня; >40 кг/м^2 – ожиріння III ступеня. Усі виміри здійснювалися натще медичними працівниками (тобто не зі слів пацієнтів). Для збору демографічних та клінічних даних застосовувався спеціальний опитувальник. Дані аналізувалися за допомогою статистичної програми SPSS (версія 16).

Результати

Відповідно до PASI учасників дослідження розподілили на 3 групи: псоріаз незначної тяжкості (0-7), помірно тяжкий (7-12) та тяжкий (>12). Загалом у 15 (35,07%) хворих діагностували псоріаз незначної тяжкості, у 9 (21,4%) – помірно тяжкий, у 18 (42,9%) – тяжкий.

Середній вік учасників становив 46±13,39 року; середній ІМТ – 27,4±5,64 кг/м^2; за умов незначної тяжкості хвороби – 25,86±5,93 кг/м^2, помірної – 30,85±3,77 кг/м^2, при тяжкому псоріазі – 26,96±5,68 кг/м^2 (p=0,096). Тест Пірсона не виявив зв'язку між ІМТ та PASI (p=0,849). Середній показник окружності талії учасників дослідження становив 93,4±10,74 см; у групах незначного, помірно тяжкого та тяжкого псоріазу – 91,54±11,49, 99,00±8,39 та 92,17±10,73 см відповідно (p=0,211), тобто статистично значущої різниці зафіксовано не було.

Статистичний аналіз не виявив також різниці за такими параметрами, як вік початку хвороби та тривалість патологічного процесу. Середній показник віку початку хвороби у всій групі дослідження становив 40,095±9,28 року, у групах незначного, помірно тяжкого та тяжкого псоріазу – 40,34±8,00, 37,66±9,84 та 41,12±9,55 року відповідно (p=0,667). Середній показник тривалості захворювання для всіх учасників становив 7,12±2,89 року, для трьох груп за тяжкістю від найменшої до найбільшої – 6,87±2,88, 4,89±2,53 та 8,45±2,41 року відповідно (p=0,007).

Аналіз шкідливих звичок встановив, що 9 (21,4%) хворих на момент дослідження чи в анамнезі вживали алкогольні напої, а 33 (78,6%) пацієнти ніколи їх не вживали (p=0,510). Курцями тепер чи в минулому були 14 (33,3%) осіб, ніколи не курили 28 (66,7%) пацієнтів (p=0,760).

Обговорення

Головною метою дослідження було встановити зв'язок ожиріння з тяжкістю псоріазу. Раніше M. Farshchian та співавт. (2015) показали, що в групі хворих на псоріаз ІМТ був значно вищим, ніж у групі контролю (26,36±4,71 vs 2,60±3,00 кг/м^2; p=0,02). F. Bardazzi та співавт. (2010) виконали подібне дослідження в Італії, під час якого також виявили, що зростання ІМТ та окружності талії впливало на тяжкість хвороби. Дослідження F. Prignano та співавт. (2009) за участю 268 пацієнтів із псоріазом показало, що збільшення ваги асоціювалося з погіршенням відповіді на лікування. У системному огляді P. Felming та співавт. (2015) було продемонстровано значущий зв'язок між більшою тяжкістю псоріазу та вищим ІМТ у 7 з 9 проаналізованих публікацій. A. Armstrong та співавт. (2012) у метааналізі 16 обсерваційних досліджень встановили, що узагальнене відношення шансів для ожиріння серед пацієнтів із псоріазом порівняно з учасниками без цієї хвороби становило 1,66 (95% ДІ 1,46-1,89). Крім того, у хворих з тяжчим псоріазом фіксувався більший ризик ожиріння, ніж за умов незначної інтенсивності патологічного процесу. Натомість у згаданому вище дослідженні подібних зв'язків та тенденцій не виявлено.

Більш ранні наукові роботи щодо зв'язку ожиріння та псоріазу були проведені у Європі як великомасштабні епідеміологічні дослідження (Brauchli Y. et al., 2009; Kim G. et al., 2012; Wakkee M. et al., 2009; Zamanian A., Mahjub H., 2005). Перше випробування, виконане 1986 року в Скандинавії, показало, що ожиріння більш поширене серед жінок із псоріазом (Kim G.W. et al., 2012). Аналогічне американське дослідження продемонструвало, що ожиріння частіше спостерігається при псоріазі, ніж у популяції без цієї хвороби (Zamanian A., Mahjub H., 2005).

Розповсюдженість ожиріння в розвинутих країнах та країнах, що розвиваються, швидко зростає. Існує думка, що ожиріння впливає на виникнення та перебіг дерматологічних хвороб, у т.ч. збільшуючи їх поширеність та тяжкість (Zamanian A., Mahjub H., 2005; Herron M. et al., 2005). Ця точка зору підтверджена в датському проспективному рандомізованому клінічному дослідженні, яке оцінювало вплив зниження МТ на тяжкість псоріазу в пацієнтів з надмірною вагою. Через 16 тиж в учасників дослідження, що перебували на низькокалорійній дієті, відзначалося більш виражене, хоча й статистично незначуще (p=0,06), зниження PASI, ніж у хворих контрольної групи, які отримували звичне харчування (Madanagobalane S., Anandan S., 2012).

Дослідження минулого десятиліття виявили в пацієнтів з ожирінням стан хронічного запалення, що супроводжувався високими рівнями фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка. Крім того, існує думка стосовно гіршої чутливості тканин до інсуліну, більшого окисного стресу та продукції вільних радикалів серед осіб з надмірною вагою. Деякі дослідження підтвердили, що прозапальні цитокіни можуть брати участь у перебігу псоріазу, що пояснює зв'язок між ІМТ та цією хворобою (Herron M. et al., 2005; Pietrzak A. et al., 2008).

L. Mallbris та співавт. (2006) не виявили значущої різниці в ІМТ хворих на псоріаз (до 12 міс після початку захворювання) та осіб контрольної групи. M. Herron та співавт. (2005) стверджують, що ожиріння є скоріше наслідком псоріазу, ніж його фактором ризику. У роботі цих науковців ожиріння жодним чином не впливало на відповідь на лікування чи побічні ефекти місцевих кортикостероїдів, світлолікування чи системних засобів, що зіставне з результатами згаданого вище випробування.

Під час дослідження не було виявлено також зв'язку між шкідливими звичками (куріння та вживання алкоголю) і тяжкістю псоріазу, хоча M. Herron та співавт. (2005) вказують, що пацієнти з ожирінням та псоріазом частіше курили, ніж особи з ожирінням (35 vs 9%; p<0,001).

Таким чином, результати дослідження не підтвердили наявності зв'язку між ІМТ, окружністю талії, віком, статтю та тяжкістю псоріазу. Автори вважають, що брак доказів не дозволяє розглядати метаболічний синдром як фактор ризику зростання тяжкості псоріазу, проте такий результат може бути обумовлений невеликою кількістю учасників випробування. Безсумнівно, існує потреба в подальших дослідженнях у цій області.

Sobhan M., Farshchian M. Associations between body mass index and severity of psoriasis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017; 10: 493-498.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

Японское руководство по лечению атопического дерматита (2017): краткий обзор основных положений

В 2017 г. ведущие эксперты одного из самых известных и авторитетных медицинских сообществ – Японского общества аллергологии (Japanese Society of Allergology, JSA) – опубликовали практическое руководство по лечению атопического дерматита (АД). В нем представлены современные взгляды на этиологию, патофизиологию АД, а также изложены актуальные концепции лечения этого заболевания. Представляем вашему вниманию основные положения данного руководства.

Дефиниция, этиология и диагностика АД

Несмотря на то что руководство разработано и представлено JSA, в нем использованы терминология и диагностические критерии АД, предложенные Японской дерматологической ассоциацией (табл. 1).

Таблица 1. **Дефиниция и диагностические критерии АД, предложенные Японской дерматологической ассоциацией**

Дефиниция
АД представляет собой зудящий экзематозный дерматит, клинические проявления которого меняются с течением времени; имеются периоды ремиссии и рецидива заболевания.
Большинство больных АД страдают атопическим диатезом (атопический диатез предполагает отягощенный индивидуальный/семейный анамнез по бронхиальной астме, аллергическому риниту и/или конъюнктивиту, АД и/или предрасположенность к избыточному синтезу IgE).
Диагностические критерии АД
1. Зуд *2. Типичная морфология и расположение* 1) Экзематозный дерматит: • острые проявления: эритема, отек, папулы, везикуло-папулезные элементы, чешуйки, корочки; • хронические проявления: инфильтрированная эритема, лихенификация, пруриго, чешуйки, корочки. 2) Расположение: • симметричное с излюбленной локализацией на лбу, шее, туловище, над суставными поверхностями, а также в периорбитальной, периоральной и периарикулярных зонах; • возрастные особенности локализации: у детей раннего возраста – на голове, лице, может распространяться на туловище и конечности; у дошкольников чаще поражаются шея, сгибательные поверхности рук и ног; у подростков и взрослых отмечается тенденция к тяжелому течению заболевания при поражении верхней половины туловища (лица, шеи, передней поверхности грудной клетки, спины). *3. Хроническое или хроническое рецидивирующее течение (одновременно сосуществуют старые и новые очаги поражения):* • высыпания сохраняются >2 мес у детей раннего возраста; • высыпания сохраняются >6 мес у дошкольников, подростков, взрослых. Окончательный диагноз АД требует наличия всех трех критериев независимо от степени тяжести заболевания. В других случаях диагноз устанавливается с учетом возраста больного, особенностей клинического течения с использованием предположительного диагноза острой/хронической неспецифической экземы.
Дифференциальный диагноз
Контактный и себорейный дерматиты, простое пруриго, чесотка, потница, ихтиоз, ксеротическая экзема, неатопический дерматит рук, кожная лимфома, псориаз, иммунодефицит, диффузные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, дерматомиозит), синдром Незертона.
Вспомогательные диагностические критерии
Отягощенный семейный и индивидуальный анамнез по бронхиальной астме, аллергическому риниту и/или конъюнктивиту, АД, наличие фолликулярных папул (гусиная кожа), высокий уровень IgE.

В руководстве подчеркивается, что АД возникает при наличии генетической предрасположенности и воздействии целого ряда факторов окружающей среды. Эксперты JSA различают этиологические и усугубляющие факторы АД; считается, что их значимость меняется у пациентов различных возрастных групп. Например, в первой половине жизни большое значение в возникновении АД отводится пищевым привычкам (употребление яиц, коровьего молока, пшеницы), а также повышенной потливости/сухости кожи, расчесыванию и физико-химическим раздражителям (воздействие слюны, мыла, детергентов, тесной одежды), тогда как роль клещей, пыли, микробов, грибов и шерсти домашних питомцев относительно невелика. У детей младшего дошкольного возраста и взрослых в перечне этиологических причин доминируют чрезмерное потоотделение, сухость кожи, расчесывание кожных покровов, физико-химические раздражители, возрастает неблагоприятное влияние микробов/грибов, клещей, пыли и эмоционального стресса, тогда как значимость пищевого фактора значительно снижается.

По мнению экспертов JSA, для подтверждения диагноза АД следует прибегнуть к лабораторной диагностике и определить такие показатели, как:

• общий уровень IgE (у 80% больных отмечается значительное возрастание этого показателя; высокий уровень общего IgE коррелирует с тяжестью течения заболевания);

• количество эозинофилов в крови (в большинстве случаев обнаруживается выраженная эозинофилия; данные изменения развиваются достаточно быстро в отличие от повышения уровня общего IgE, поэтому динамику течения заболевания оценивают именно по уровню эозинофилов);

• уровень специфических IgE-антител;

• концентрация сывороточного хемокина, регулируемого тимусом и при активации (TARC; он является полезным вспомогательным маркером, использующимся для оценки степени тяжести АД).

В опубликованном руководстве JSA предлагается несколько способов оценки степени тяжести АД: международная система SCORAD и критерии Японской дерматологической ассоциации. SCORAD предусматривает определение клинической формы АД, площади поражения, интенсивности зуда и степени нарушения сна. Критерии Японской дерматологической ассоциации основаны на определении морфологических характеристик сыпи (эритема / острая папула, влажность/корки, хронические папулы / бугорки / лихенификация) и ее локализации (голова и шея, передняя/задняя поверхность туловища, верхние и нижние конечности). По мнению экспертов JSA, активное использование вышеперечисленных методик в повседневной деятельности врача общей практики несколько затруднительно, поскольку их применение требует специальной подготовки. Поэтому в данном руководстве вводятся новые, упрощенные критерии тяжести АД, основанные на использовании терминов «легкая сыпь» и «высыпания с выраженным воспалением» (табл. 2).

Таблица 2. **Индекс степени тяжести АД (Katayma I. et al., 2017)**

В настоящее время существует несколько критериев, предназначенных для оценки степени тяжести АД, однако для их использования требуется специальная подготовка.
• Легкая: незначительно выраженные элементы сыпи независимо от ее локализации • Среднетяжелая: высыпания с выраженным воспалением занимают <10% площади поверхности тела • Тяжелая: сыпь с выраженным воспалением занимает 10-30% площади поверхности тела • Очень тяжелая: высыпания с выраженным воспалением занимают >30% площади поверхности тела
Легкая сыпь: повреждения проявляются преимущественно легкой эритемой, сухостью кожи или десквамацией. Высыпания с выраженным воспалением: очаги поражения с эритемой, папулами, эрозиями, инфильтрацией, лихенификацией.

В руководстве приводится несколько клинических примеров оценки степени тяжести АД в соответствии с предложенной методикой (рис. 1).

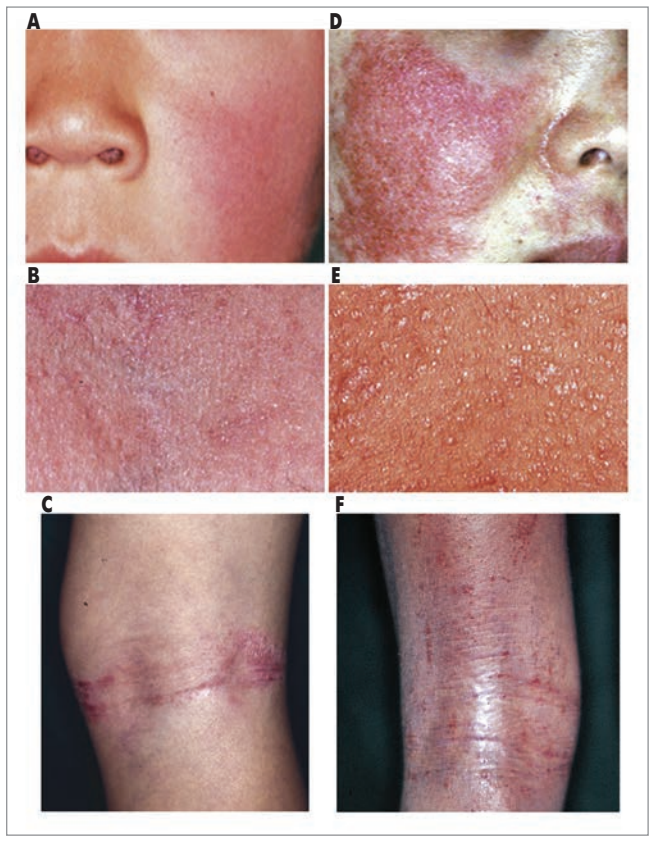


Рис. 1. Примеры легкой сыпи и высыпаний с выраженным воспалением при АД (Katayama I. et. al., 2017). Примеры сыпи на лице (A): легкая десквамация, эритема; на туловище (B): незначительная десквамация, сухость кожи; на нижней конечности (C): легкая десквамация, эритема, включая незначительную частичную лихенификацию. Примеры высыпаний с тяжелым воспалением на лице (D): выраженная эритема и инфильтрация, десквамация; на туловище (E): выраженная эритема и лихенификация; на нижней конечности (F): выраженная эритема, папулы, следы расчесов, лихенификация.

Клинические проявления

Характеризуя современные особенности клинической картины АД, представители JSA подчеркивают чрезвычайное многообразие симптомов заболевания и отдельно рассматривают дерматологические и экстрадермальные проявления АД.

Дерматологические симптомы

В данном руководстве симптоматика поражения кожных покровов представлена с учетом трех основополагающих характеристик: возраста больного, морфологии и распространенности сыпи, а также ее локализации.

Кожный статус больных АД рассматривается в трех возрастных группах: у детей раннего возраста (<2 лет), дошкольников/школьников (2-12 лет), подростков/взрослых (≥13 лет). Высыпания у детей раннего возраста носит острый экзематозный характер. Сыпь, как правило, локализуется на шее, лбу или голове, при расчесывании может подвергаться эрозированию и экссудации, а при высыхании образуются корочки из экссудата. Высыпания у дошкольников/школьников представлены в основном эритематозными, отечными папулами, склонными к образованию сплошных очагов поражения. Многочисленные расчесы провоцируют появление узловатого пруриго, эрозий, кровянистых корочек. Высыпания локализуются преимущественно в локтевых и подколенных сгибах, на боковых поверхностях шеи, верхней части груди и кистях. У подростков и взрослых больных очаги поражения представлены папулами и участками лихенификации. Представители этой возрастной группы могут страдать также себореей или акне, что обусловлено увеличением секреции сальных желез. Излюбленная локализация сыпи – верхняя часть туловища, шея, лоб (так называемый портретный тип поражения).

Другим основополагающим симптомом АД является зуд кожных покровов. Его появление провоцирует повышение температуры кожи во время купания и физических упражнений, потливость, контакт с шерстью (при непереносимости последней). Сильный зуд становится причиной нарушения ночного сна: пациенты с трудом засыпают и часто просыпаются. В отличие от расчесывания во время сна (бессознательного рефлекторного движения), почесывание в дневное время является частично осознанным действием. Понимание того факта, что расчесывание усиливает выраженность кожных проявлений, приходит только в подростковом возрасте одновременно со стремлением удержаться от почесывания. Поэтому для ослабления негативного влияния расчесывания на состояние детей раннего возраста / дошкольников эксперты рекомендуют использовать специальные повязки, надевать одежду или носить перчатки.

Кроме основных дерматологических проявлений АД, эксперты JSA описывают вторичные изменения кожных покровов: белый дермографизм, «гусиную» кожу, себорейную экзему, пигментацию (потемнение кожи в области орбитальной складки, точечная пигментация губ), формирование складок на лице (инфраорбитальная складка Денни-Моргана – складка от внутреннего до наружного угла глаза,

Продолжение на стр. 36.

Японское руководство по лечению атопического дерматита (2017): краткий обзор основных положений

Продолжение. Начало на стр. 35.

спускающаяся к нижнему веку), шее, животе, ладонях; выпадение волос (у детей раннего возраста – в затылочной области, у школьников и взрослых – в височных областях) и бровей (симптом Хертога – выпадение волос из наружной части бровей), жемчужноподобный блеск ногтей.

Экстрадермальные проявления

Течение АД часто сопровождается поражением других органов и систем. У больных АД обнаруживают дерматопатическую лимфоаденопатию. Она возникает вследствие отека региональных поверхностных лимфатических узлов, появление которого провоцируют обширные и тяжелые поражения кожных покровов. Дерматопатическая лимфоаденопатия имеет вялотекущий характер и не является признаком инфекционного поражения.

К офтальмологическим проявлениям АД относят катаракту и отслоение сетчатки. Кортикальная катаракта с передним субкапсулярным / задним подкапсулярным помутнением хрусталика чаще развивается у молодых лиц (15-24 лет) с тяжелым течением АД и преимущественной локализацией высыпаний на лице. Катаракту диагностируют у 2% всех больных АД и 5,5% пациентов с тяжелым течением заболевания. Отслоение сетчатки, ассоциированное с АД, обнаруживают у больных в возрасте 16-25 лет, которые часто трут глаза, веки или имеют привычку похлопывать себя по лицу. Это осложнение возникает у 0,5% всех больных АД и у 2% пациентов с тяжелым течением заболевания.

АД часто ассоциируется с психическими и неврологическими расстройствами. Неудовлетворенность проводимой терапией, недовольство врачебными рекомендациями, низкая вероятность излечения, косметические проблемы провоцируют социальную самоизоляцию и развитие депрессии. Усиление выраженности дерматита может ассоциироваться с появлением парестезий в конечностях.

Поражение гастроинтестинального тракта проявляется неспецифическими симптомами: диареей, запором, вздутием живота, метеоризмом, синдромом избыточного бактериального роста.

Аспекты базовой терапии АД

Эксперты JSA выделяют три основных направления в лечении АД: противодействие влиянию этиологических и усугубляющих факторов, коррекция дисфункции кожи (уход за кожными покровами) и фармакотерапия. Данный подход японские специалисты объясняют тем, что АД является воспалительным заболеванием, которое протекает с формированием очагов экзематозного поражения кожи на фоне имеющегося атопического диатеза и приводит к нарушению функционирования кожных покровов.

Уход за кожей

I. Katayama и соавт. подчеркивают важность ухода за кожей, так как нарушение барьерной функции этого органа обусловливает снижение способности удерживать

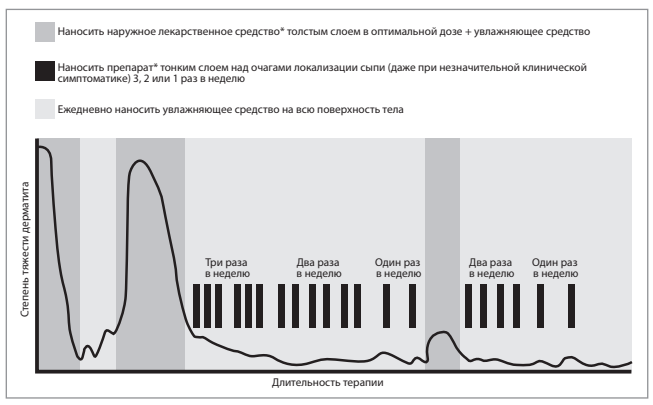


Рис. 2. Проактивная терапия АД (Katayama I. et al., 2017)
** топический стероид / топический такролимус*

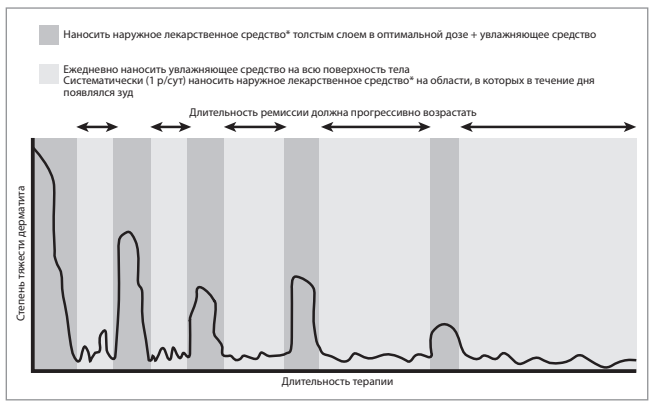


Рис. 3. Реактивная терапия АД (Katayama I. et al., 2017)
** топический стероид / топический такролимус*

воду, увеличение чувствительности к зуду и повышение восприимчивости к инфекциям.

Авторы руководства выделяют несколько важных моментов в уходе за кожей, одним из которых является применение гидрофильных мазей и средств, способных удерживать большое количество влаги (препараты мочевины, гепариноиды, водорастворимый коллаген, лактат натрия, гидролизованный эластин) и эффективно увлажняющих кожу. Повреждения кожных покровов можно избежать при помощи наружного применения масляных мазей (мазей в узком смысле этого слова). Большое значение придается ежедневной адекватной гигиене: прием душа, ванны рекомендуется сочетать с нанесением увлажняющего/защитного средства.

Эксперты JSA дают несколько советов по уходу за кожей в домашних условиях. Несмотря на то что во многих международных руководствах подчеркивается необходимость нанесения увлажняющего средства непосредственно после купания, японские ученые считают (опираясь на результаты нескольких широкомасштабных исследований), что увлажняющий эффект не зависит от времени применения эмолентов, и поэтому просто рекомендуют пациентам не забывать производить внешние аппликации увлажняющих средств. I. Katayama и соавт. поощряют активное использование водных процедур в летний период времени, полагая, что смывание водой избыточного количества выделившегося пота уменьшает активность АД. При этом ученые настаивают на необходимости тщательного удаления шампуня и мыла с волосистой части головы и лица, поскольку остатки моющих средств усиливают высыпания.

Основы фармакотерапии

По мнению японских ученых, к назначению медикаментозных средств следует прибегать при недостаточной эффективности простого ухода за кожей и неудовлетворительной результативности мер, направленных на уменьшение влияния этиологических и усугубляющих факторов.

Конечной целью фармакотерапии является полное нивелирование симптоматики заболевания или минимизация тяжести клинических проявлений, при этом резидуальные симптомы не должны ограничивать повседневную активность и контролироваться минимальным количеством лекарственных средств.

Японские специалисты выделяют два вида фармакотерапии: лечение, направленное на индукцию ремиссии, и терапию, нацеленную на поддержание ремиссии. При проведении индукционной терапии рекомендуется осматривать пациента каждые 1-2 нед для определения эффективности проводимой терапии, выявления нежелательных изменений и своевременной коррекции проводимого лечения. При отсутствии улучшения в течение 1 мес или усилении клинической симптоматики следует направить пациента в специализированное медицинское учреждение.

В тех случаях, когда симптомы заболевания не контролируются или часто рецидивируют после завершения индукционной терапии, эксперты рекомендуют прибегнуть к лечению, направленному на поддержание ремиссии. Оно основано на наружном применении такролимуса. Если ремиссия заболевания не достигнута спустя 6 мес, пациента следует госпитализировать в специализированную клинику для подтверждения диагноза и рассмотрения целесообразности длительного применения топического такролимуса.

При тяжелом, очень тяжелом течении заболевания или некупирующихся состояниях показано стационарное лечение с наружной аппликацией высокоактивных стероидов, пероральным приемом иммуносупрессантов (циклоспорина) или кортикостероидов, ультрафиолетовым облучением и медикаментозной коррекцией сопутствующей психосоматической патологии. Пероральный прием стероидов является крайней мерой, продолжительность такой терапии должна быть минимальной.

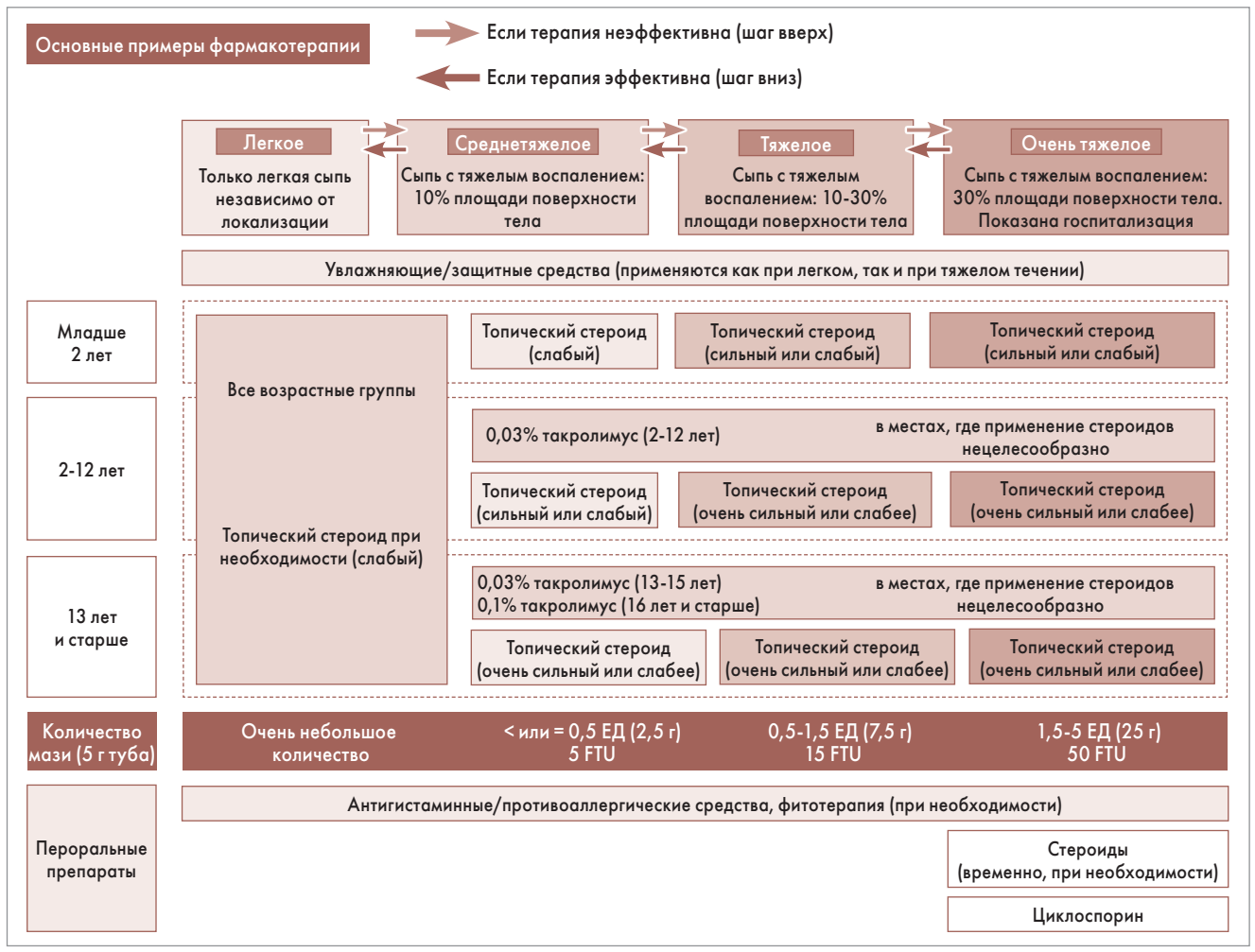


Рис. 4. Способы применения топических кортикостероидов при АД (Katayama I. et al., 2017)

Фармакотерапия АД

Наружные средства

Топическая терапия предполагает уход за кожей при помощи увлажняющих средств и контроль над воспалительным процессом за счет применения топических стероидов (ТС) или мази такролимуса. Эксперты JSA различают два вида топического лечения: проактивную и реактивную терапию (рис. 2, 3).

Проактивная терапия предполагает применение ТС, а также мази такролимуса в комбинации с активным использованием увлажняющих средств для поддержания ремиссии. При реактивной терапии топические препараты назначаются только при усилении сыпи. Авторы руководства отдают предпочтение проактивной терапии, так как она позволяет не только предотвратить рецидив дерматологической симптоматики, но и является экономически эффективной.

Увлажняющие средства. Выбирая увлажняющее средство, японские специалисты рекомендуют учитывать температуру атмосферного воздуха, влажность и удобство применения. Лечение мокнущих повреждений желательно проводить посредством наложения повязки с цинковой мазью. Эксперты настаивают на осторожном применении препаратов мочевины, поскольку они могут стимулировать

образование эрозий или спровоцировать усиление воспаления кожи. Положения руководства JSA предусматривают возможность длительного профилактического использования увлажняющих средств, начиная с раннего детского возраста, так как такой подход позволяет уменьшить заболеваемость или отсрочить развитие АД.

Топические стероиды. Указывая на необходимость применения сильных ТС при тяжелом и очень тяжелом течении АД, представители JSA рекомендуют придерживаться следующей тактики (рис. 4).

Следует избегать нанесения ТС на участки тела, обладающие высокими абсорбционными свойствами (шею, лицо); в случаях их вынужденного использования длительность терапии должна быть минимальной и предполагать быструю последующую замену мазью такролимуса. Следует проводить контрольные осмотры каждые 1-2 нед после начала применения ТС для раннего выявления побочных эффектов и своевременной коррекции дозы препарата.

Оптимальное количество препарата, содержащего ТС, определяется при помощи правила фаланги пальца (finger tip unit, FTU, – единица, равная кончику пальца). Количество необходимых единиц FTU зависит от возраста пациента, тяжести течения АД. Одна доза FTU – это такое количество мази, которое выдавливается из тубы диаметром 5 мм на дистальную ладонную поверхность указательного пальца взрослого, и эквивалентна приблизительно 0,5 г. Одна доза FTU может покрыть две ладони взрослого (2% площади поверхности тела). Количество мази, необходимой для покрытия всего тела, составляет 50 FTU, или 25 г.

Японские ученые считают клиническую эффективность сильных и очень сильных ТС практически сопоставимой и рекомендуют сначала назначать сильный ТС 2 р/сут, а затем, при достижении ремиссии, перейти на однократный прием препарата в течение суток. Данный подход позволит увеличить приверженность пациентов к лечению, уменьшить вероятность возникновения побочных эффектов и снизить стоимость терапии. Эксперты рекомендуют максимально доступно объяснять пациентам нюансы применения ТС и настаивать на недопустимости самостоятельного изменения схемы и дозы принимаемого препарата. В случае обострения заболевания, вызванного самовольной отменой / изменением дозы ТС, следует возобновить аппликации ТС с использованием адекватной дозы и кратности нанесения препарата. Если невыполнение рекомендаций врача повлекло системное обострение АД, пациента следует госпитализировать и назначить пероральные системные кортикостероиды (при необходимости).

Топические иммуносупрессанты (мазь такролимуса). Мазь такролимуса назначается, если проводимая терапия ТС недостаточно эффективна или невозможна в связи с появлением значимых побочных эффектов.

Такролимус для местного применения (Протопик) выпускается в двух формах: 0,1% мазь (назначается пациентам ≥16 лет) и 0,03% мазь (применяется у детей 2-15 лет). Механизм действия такролимуса заключается в ингибировании функции Т-лимфоцитов, играющих основную роль в развитии аллергического воспаления и изменении барьерной функции кожи. Как правило, мазь такролимуса наносится на проблемные участки 1 р/сут после купания. Максимальная частота применения этого препарата – 2 р/сут, в таких случаях рекомендуемый интервал между аппликациями составляет 12 ч. Эксперты советуют назначать 0,1% мазь такролимуса взрослым в дозе ≤5 г; доза 0,03% мази у детей 2-5 лет (<20 кг) составляет <1 г; у детей 6-12 лет (20-50 кг) – 2-4 г, у лиц ≥13 лет (>50 кг) – <5 г. При наружном применении этого препарата следует избегать чрезмерного воздействия ультрафиолетового света; также не рекомендуется использование окклюзионных повязок, поскольку они могут увеличивать концентрацию действующего вещества в крови.

Японские специалисты считают мази такролимуса относительно безопасными: постмаркетинговое исследование безвредности их длительного применения не выявило существенных побочных действий. Однако эксперты обращают внимание на тот факт, что наружные аппликации такролимуса могут ассоциироваться с появлением ощущения жжения и вероятным развитием локального инфекционного процесса. Несмотря на то что стимулирующий эффект мази нивелируется самостоятельно через несколько дней, уменьшить интенсивность жжения можно при помощи заблаговременного нанесения (перед аппликацией мази) увлажняющего средства или кратковременного сочетанного применения мази такролимуса и ТС. Следует избегать одновременного нанесения такролимуса и других наружных средств, так как это может привести к изменению стабильности и абсорбционных свойств мази, содержащей ингибитор кальциневрина. Мазь такролимуса нельзя наносить на эрозированные поверхности по причине ее стимулирующего действия и абсорбции; такролимус противопоказан пациентам с ихтиозоформной эритродермией (синдром Нетертона), пациентам с нефропатией, беременным женщинам, детям <2 лет и больным, получающим фототерапию. Эксперты JSA подчеркивают, что наружные аппликации мази такролимуса не сопровождаются ростом заболеваемости лимфомой и раком кожи.

Топические нестероидные противовоспалительные препараты. В настоящее время отсутствуют убедительные данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении экзематозных поражений при АД. Американское и Европейское руководства по лечению АД также не предполагают применения этих препаратов у больных АД.

Пероральная терапия

Антигистаминные/противоаллергические препараты. Японские специалисты предусматривают возможность назначения данных лекарственных средств, поскольку их применение позволяет уменьшить интенсивность зуда.

Пероральные кортикостероиды. Принимая во внимание большой спектр разнообразных побочных действий, присущих системным кортикостероидам, эксперты рекомендуют избегать длительного приема этих препаратов. По мнению I. Katayma и соавт., оптимальная доза преднизолона у взрослых больных составляет 10-15 мг/сут; он может назначаться в комбинации с антигистаминными или противоаллергическими препаратами.

Иммуносупрессанты. С 2008 г. циклоспорин разрешен для лечения АД в Японии. Циклоспорин может назначаться пациентам ≥16 лет, резистентным к проводимой терапии с обязательным 3-месячным отмывочным периодом перед его назначением. Этот препарат, как правило, назначают 2 р/сут в дозе 3-5 мг/кг/сут; длительность терапии должна быть минимальной (≤12 нед).

Ichiro Katayama. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. Allergology International 66 (2017) 230e247. http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.003.

Подготовила ***Лада Матвеева***

ЗА ПІДТРИМКИ

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

Шановні колеги!
Запрошуємо Вас взяти участь в

УКРАЇНСЬКО-ТУРЕЦЬКОМУ СИМПОЗІУМІ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ТА СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ

який відбудеться 16-17 березня 2018 року, м. Київ, вул. Госпітальна, 12, «Президент-готель»

До участі запрошуються лікарі-терапевти, лікарі загальної практики – сімейної медицини, педіатри, кардіологи, лікарі швидкої і невідкладної допомоги

Всі учасники Симпозіуму отримають сертифікати від Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (10 балів) та Міжнародний сертифікат від турецьких асоціацій

Реєстрація на сайті
http://asprofosvit.org
кількість учасників обмежена

Головні теми, які будуть висвітлені на Симпозіумі:
- Первинна медична допомога в Туреччині та Україні
- Невідкладна медична допомога в Туреччині та Україні
- Педіатрія в Туреччині та Україні
- Кардіологія, неврологія, алергологія, імунологія, пробіотики та ін.

e-mail: asprofosvit@gmail.com

Телефони для довідок
+38 (044) 360 45 50
+38 (067) 233-75-91

SALES FORCE EFFICIENCY–2018

Задача конференции – дать практические инструменты для лучшего управления полевыми службами.

Живая дискуссия **«Sales Force Efficiency»** в профессиональной среде коллег и экспертов фармацевтического рынка даст вам ответы на проблемные и волнующие темы.

17 апреля 2018 г.
CHAMBER PLAZA, КИЕВ, УЛ. Б. ЖИТОМИРСКАЯ, 33

Организатор конференции: АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОГО МАРКЕТИНГА
Партнеры: UBS Group, YURKRAFT MEDICAL
Информационные партнеры: Здоров'я України, рецепты аптечных продаж, PharmaChief

КОНТАКТЫ: тел.: +38(044) 423-44-99, e-mail: admin@amm.net.ua amm.net.ua

Цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома: эффективная профилактика глицирризином

Фиброз печени представляет собой сложный фиброгенный и воспалительный процесс, который развивается на фоне длительного воздействия различных этиологических факторов: инфекции (вирусные гепатиты), метаболических нарушений (неалкогольная жировая болезнь печени), токсинов (алкогольная жировая болезнь печени), а также аутоиммунной патологии (первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит) – и является первым шагом в прогрессировании заболевания и развитии цирроза печени (ЦП).

ЦП – широко распространенное во всем мире заболевание – совместно с последующей портальной гипертензией, печеночной энцефалопатией и/или печеночной недостаточностью увеличивает вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), которая является основополагающей причиной печеночной недостаточности и летального исхода. Несмотря на эффективную этиотропную противовирусную терапию, у многих пациентов явления фиброза и ЦП сохраняются; аналогичная ситуация наблюдается при хронических заболеваниях печени невирусного генеза. Поэтому риск возникновения осложнений, свойственных ЦП, в том числе – ГЦК, остается чрезвычайно высоким.

На протяжении двух последних десятилетий во всем мире отмечается увеличение количества летальных исходов, ассоциированных с ГЦК: ежегодно от ГЦК умирает более 600 тыс. человек (Ferenci P. et al., 2009), а диагностируется 78 200 новых случаев (Masao A. et al., 2017). Прогноз у больных ГЦК крайне неблагоприятный – общая летальность при данном заболевании превышает 95%.

Эпидемиология и факторы риска ЦП и ГЦК

В обновленном практическом руководстве по лечению ГЦК (2017), подготовленном экспертами Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению заболеваний печени (Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL), подчеркивается связь между инфицированием вирусом гепатита B (HBV) и/или C (HCV), а также ЦП и прогрессирующим фиброзом печени. Наиболее часто ГЦК страдают жители стран Восточной Азии, а также Центральной и Западной Африки, при этом первичный рак печени чаще диагностируют у мужчин, чем у женщин (соотношение 2:1 или 4:1).

ЦП любой этиологии считается одним из наиболее значимых факторов риска развития ГЦК: необратимое замещение паренхимы печени фиброзной соединительной тканью диагностируют у 70-90% пациентов с первичным раком печени. В практическом руководстве Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО) по ГЦК (Ferenci P. et al., 2009), а также в руководстве APASL (2017) указывается, что вероятность возникновения ГЦК у пациентов с хронической HBV-инфекцией в 10-100 раз (в зависимости от использованных диагностических маркеров и популяций, подвергшихся скринингу) превышает таковую у неинфицированных лиц. Относительный риск (ОР) развития ГЦК у больных с серологически подтвержденной HCV-инфекцией возрастает в 17 раз; коинфекция HBV/HCV также ассоциируется с высокой вероятностью формирования ГЦК.

К значимым факторам риска развития ГЦК эксперты APASL и ВГО отнесли злоупотребление алкоголем (ежедневный прием >80 г алкоголя на протяжении >10 лет ассоциирован с 5-кратным возрастанием риска) и курение (вероятность возникновения ГЦК у курильщиков в 1,5 раза превышает таковую у лиц, некурящих в настоящее время). Установлена взаимосвязь между дозой принятого алкоголя и развитием первичного рака печени: ежедневное употребление 25, 50 и 100 г алкоголя сопровождается возрастанием ОР ГЦК в 1,19 (95% ДИ 1,12-1,27), 1,40 (95% ДИ 1,25-1,56) и 1,81 (95% ДИ 1,50-2,19) раза соответственно (Corrao G. et al., 2004). В то же время A. Masao и коллеги (2017) приводят факты, подтверждающие превентивные свойства кофе и чая: употребление этих напитков снижает риск ГЦК на 40% ($p<0,05$) и 23% ($p>0,05$) соответственно.

Относительно недавно перечень факторов риска ГЦК пополнили ожирение, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени. В метаанализе 17 исследований, в которых приняли участие больные с избыточной массой тела (n=5037) и ожирением (n=6042), установлено, что при наличии лишних килограммов риск ГЦК возрастает на 17%, а при сопутствующем ожирении – на 89% по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела (Larsson S. et al., 2007). В настоящее время неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) считается одним из значимых факторов риска развития ГЦК. Эксперты APASL подчеркивают, что в течение 2002-2012 гг. количество пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу НАСГ-индуцированной ГЦК, возросло практически в 4 раза, тогда как число больных с HCV-ассоциированным раком печени увеличилось только в 2 раза.

На протяжении последних лет все чаще появляются доказательства того, что ГЦК может возникать даже при отсутствии ЦП. Высказываются предположения, что ожирение, инсулинорезистентность и провоспалительные изменения, присущие НАСГ, могут непосредственно спровоцировать развитие ГЦК. Например, ученые, анализировавшие особенности ее возникновения (n=1419) у больных НАСГ (n=120), хронической HCV-инфекцией (n=1013), пациентов с алкогольной зависимостью (n=286), подчеркивают, что ЦП обнаружен только у 58% больных НАСГ-ассоциированной ГЦК.

Высока вероятность возникновения ГЦК при наличии другой гепатобилиарной патологии, такой как гемохроматоз в сочетании с ЦП (ОР развития рака печени возрастает в 20 раз), синдром Бадда-Киари (распространенность ГЦК при этой патологии колеблется от 2,0 до 51,6%), аутоиммунный гепатит с ЦП, болезнь Вильсона-Коновалова, первичный билиарный холангит.

Лечение и профилактика

Подходы к лечению ГЦК зависят от стадии заболевания на момент установления диагноза и доступности комплексных методов лечения. К сожалению, в далеко зашедших стадиях заболевание является некурабельным, его ведение достаточно дорогостоящее и эффективно только в отношении увеличения показателя «качество обеспеченных годов жизни» (Ferenci P. et al., 2009). В большинстве случаев такие хирургические методы лечения, как резекция, радиочастотная абляция или трансплантация печени, не осуществимы, что подчеркивает важность первичной и вторичной профилактики. В настоящее время в таких случаях все чаще обращаются за помощью к препаратам природного происхождения, обладающим противовоспалительным, антиоксидантным и антифибротическим действием. Одним из таких препаратов является глицирризин (глицирризиновая кислота), получаемый из корня солодки.

Биологические эффекты глицирризина

Глицирризин и его производные (глицирретовая кислота, глицирризат аммония и др.) обладают различными биологическими эффектами, включая гепатопротекторное, антиульцерогенное, противовоспалительное, противовирусное и антиканцерогенное свойства. Противовоспалительное действие глицирризина связывают с его способностью ингибировать 11β-оксистероиддегидрогеназу, что способствует накоплению в организме эндогенного кортизола (т. н. псевдокортикостероидный эффект). Кроме того, глицирризин оказывает стимулирующее действие на кортикостероидные рецепторы, ингибирует фосфолипазу A2, угнетает синтез медиаторов воспаления, уменьшает экспрессию макрофагального воспалительного белка (MIP-1α) на клетках Купфера, ингибирует активацию ядерного фактора NF-κB, снижает активность ЦОГ-2 (Rino Y. et al., 2015) и стимулирует синтез ряда противовоспалительных цитокинов. Доказано, что глицирризин уменьшает структурные повреждения митохондрий гепатоцитов, активирует процессы β-окисления в митохондриях, увеличивает экспрессию карнитинпальмитоилтрансферазы (Korenaga M. et al., 2011).

Антиоксидантное действие обусловлено способностью глицирризина блокировать свободные радикалы кислорода и снижать уровень индуцируемой синтазы оксида азота; антифибротические свойства связаны с подавлением экспрессии гена коллагена I типа и угнетением его синтеза звездчатыми клетками печени (Буеверов А.О., 2014).

Противовирусная активность глицирризина заключается в ингибировании репликации вирусов и регуляции иммунных реакций: это производное солодки влияет на клеточные сигнальные пути (протеинкиназа C и казеинкиназа 2) и факторы транскрипции (активирующий белок-1 и ядерный фактор NF-κB). Доказано противовирусное действие глицирризина в отношении вируса простого герпеса 1 типа, вирусов гепатита A, B и C (Van Rossum T. et al., 2015). Имеются убедительные доказательства цитопротекторного (достоверно снижает активность трансаминаз и лактатдегидрогеназы, ингибирует активацию фосфолипазы A2) и иммуномодулирующего (улучшает иммунологический статус пациентов, инфицированных HBV, изменяет иммуногенетические свойства HBsAg) эффектов глицирризина (Van Rossum T. et al., 2015).

Антиапоптотическое действие глицирризина связывают с супрессией ФНО-α, каспазы-3, а также ядерного негистонового белка с высокой подвижностью (HMGB1), продуцируемого клетками Купфера. G. Gwak и соавт. (2012) доказали, что глицирризин предупреждает HMGB1-индуцированное высвобождение цитохрома C и активацию p38 в культуре клеток человеческой ГЦК – Huh-BAT. По мнению C. Hsiang и соавт. (2015), угнетение активности NF-κB, происходящее под воздействием глицирризина, обусловливает супрессию генов апоптоза и оксидативного стресса.

В ряде экспериментальных исследований зафиксированы антиканцерогенные свойства глицирризина, объясняемые многими учеными с позиций аутофагии (свойства живых организмов удалять поврежденные/стареющие органеллы и длительно живущие циркулирующие белки для обеспечения стабильности

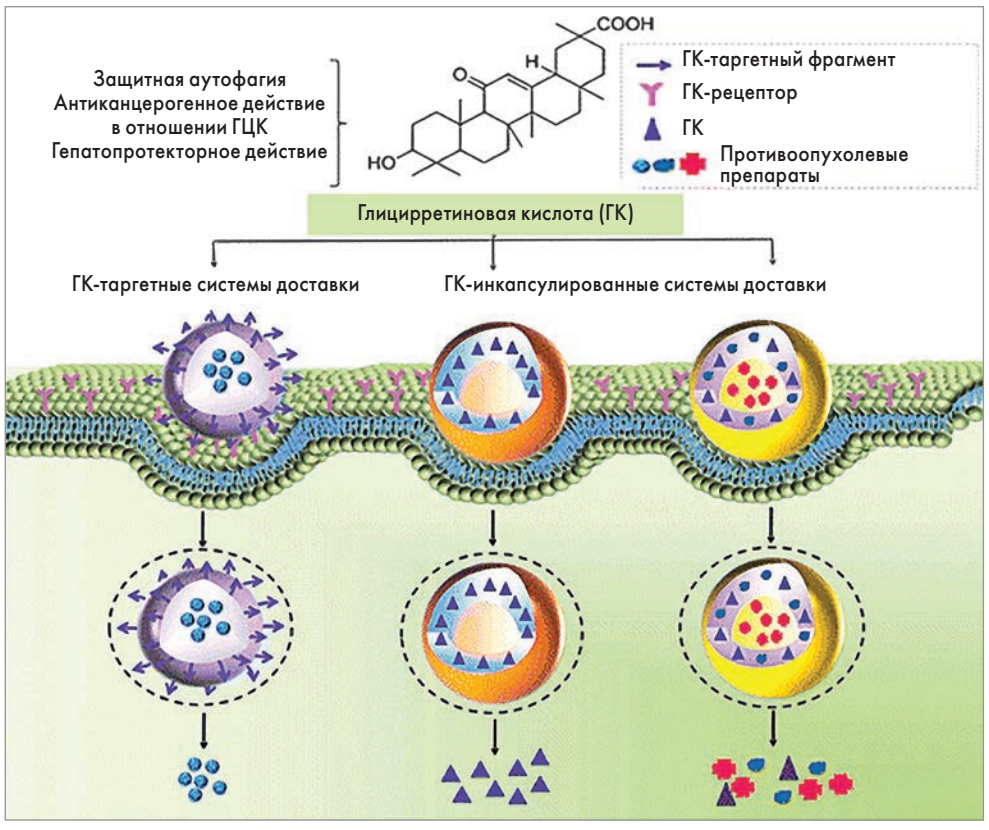


Рис. ГК-опосредованные системы доставки лекарственных средств при терапии ГЦК (Cal Y. et al., 2016)

клеток). Большое значение в процессе аутофагии отводится клеточному сигнальному пути mTOR и киназе ERK1/2: они играют значимую роль в генезе различных опухолевых клеток, в том числе ГЦК (Zhang X. et al., 2017). Известно, что под контролем mTOR находится фосфорилирование основных факторов, инициирующих процессы трансляции; именно сигнальный путь mTOR обеспечивает необходимое повышение синтеза белка при получении клеткой митогенного или антиапоптотического сигнала. Поэтому блокирование сигнального пути mTOR и активности ERK1/2 позволяет достичь трех основных задач: снизить скорость роста опухоли, увеличить чувствительность опухолевых клеток к химио- и лучевой терапии, преодолеть приобретенную резистентность новообразований к действию таргетных препаратов. По данным X. Zhang и соавт. (2017), глицирризин эффективно ингибирует активность mTOR и ERK1/2 при ГЦК. Z. Tang и соавт. (2015) подчеркивают, что производные корня солодки обладают и другими выраженными антиканцерогенными свойствами: ингибируют пролиферацию клеток, индуцируют остановку клеточного цикла, стимулируют дифференцировку клеток, угнетают скорость метастазирования и неоангиогенеза.

Наличие таких выраженных противоопухолевых свойств обусловило использование глицирризиновой и глицирретиновой кислот (ГК) в качестве систем доставки лекарственных средств, использующихся для лечения ГЦК, включая липосомы, мицеллы и наночастицы (рис.).

На ГК-модифицированные системы доставки лекарственных средств возлагают большие надежды по увеличению эффективности лечения ГЦК, поскольку последние обладают чрезвычайно благоприятными фармакокинетическими свойствами и положительными эффектами на гепатоциты (Cai Y. et al., 2016).

Результаты клинических и экспериментальных исследований

Клиническая эффективность глицирризина подтверждена во многих клинических и экспериментальных исследованиях. Комбинация глицирризина с глицином и цистеином давно и успешно используется в Японии в лечении гепатитов различного генеза (Rino Y. et al., 2015).

Российские ученые во главе с А.О. Буеверовым (2014) успешно использовали экстракт корня солодки в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С (ВГС). Всем больным, принявшим участие в исследовании, назначали противовирусную терапию (ПВТ) интерферон и рибавирином, а некоторым дополнительно рекомендовали глицирризин. Режим аддитивного применения глицирризина предполагал внутривенное (в/в) введение препарата (2,5 г/сут 5 р/нед) перед назначением ПВТ, а также на протяжении первых 4 нед ПВТ с последующим переходом на прием пероральной формы вплоть до завершения курса ПВТ. Оказалось, что глицирризин способствовал достоверному снижению средних значений аланинаминотрансферазы (АЛТ) уже после 4 нед монотерапии этим препаратом (до назначения ПВТ), тогда как у больных, получавших только ПВТ, достичь такого эффекта удалось только после 2 нед приема интерферона и рибавирина. Кроме того, терапия глицирризином ассоциировалась с улучшением гистологической картины печени: результаты биопсии печени, проведенной через 24 нед после завершения ПВТ, подтвердили положительную динамику индекса гистологической активности в обеих группах, которая достигла статистической значимости только у пациентов, получавших глицирризин ($p<0,05$). Аналогичная ситуация зафиксирована в отношении фиброза печени: выраженность фибротических изменений достоверно снизилась у пациентов, получавших аддитивную терапию глицирризином, в отличие от больных, принимавших только противовирусные препараты.

Не менее интересна работа M. Manns и соавт. (2012): ученые назначали глицирризин больным хроническим активным ВГС, не ответившим на терапию интерфероном и рибавирином. Оказалось, что схема лечения, предполагавшая 5- и 3-разовое введение глицирризина, способствовала ≥50% снижению уровня АЛТ после 12 нед терапии у большего количества пациентов (28,7 и 29,0% соответственно) по сравнению с плацебо (7,0%; $p<0,00001$). Спустя 52 нед лечения активность некровоспалительного процесса значительно уменьшилась у 44,9 и 46,0% больных, получавших инъекции глицирризина 5 и 3 р/нед соответственно. Терапия глицирризином способствовала уменьшению выраженности фиброза (≥1 балл) у 37,2 и 28,6% пациентов, принимавших глицирризин 5 и 3 р/нед соответственно.

Выявленные уникальные свойства глицирризина оказались особенно значимы для больных ЦП с высокой активностью цитолитических процессов. T. Kazuo и соавт. (1999) доказали, что у пациентов с гистологически подтвержденным HCV-ассоциированным ЦП и высоким уровнем АЛТ (≥80 МЕ/л) в течение >5 лет ГЦК развивалась в 71,4% случаев, тогда как при низкой активности цитолиза (АЛТ <80 МЕ/л) за этот период времени рак печени возникал у 25% больных. Ожидаемый временной интервал с момента диагностики ЦП до развития ГЦК при высоких значениях АЛТ составлял 6,0±0,7 года, а при низкой активности АЛТ – 12,7±1,2 года ($p<0,001$). Поэтому для больных ЦП очень важна минимальная активность цитолитического синдрома, чего можно достичь назначением глицирризина.

Y. Arase и коллеги (1997), авторы ретроспективного исследования, установили, что профилактический прием глицирризина уменьшает ОР развития ГЦК у больных хроническим гепатитом различного генеза. К такому выводу исследователи пришли, проанализировав течение заболевания у пациентов, принимавших указанный гепатопротектор (n=84; 100 мл/сут на протяжении 8 нед, затем 2-7 р/нед в течение 2-16 лет; медиана наблюдения – 10,1 года) и не получавших глицирризин (n=109; медиана наблюдения – 9,2 года). Оказалось,

Продолжение на стр. 42.

Скорочена інформація про медичне застосування
ГЕПАРИЗИН® (HEPARHIZINE®) розчин для ін'єкцій в ампулах №10
Склад: діючі речовини: 1 ампула містить: моноамонію гліциризинату еквівалентно гліциризину 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: гліциризин – 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.

Цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома: эффективная профилактика глицирризином

Продолжение. Начало на стр. 40.

что кумулятивная частота возникновения ГЦК в течение 10 лет при использовании глицирризина составила 7%, в группе сравнения – 12%, значения этого показателя через 15 лет в рассматриваемых группах были равны 12 и 25% соответственно. Таким образом, глицирризин в 2,49 раза снижал ОР развития ГЦК.

Подобные данные получили K. Ikeda и соавт. (2007), проанализировавшие вероятность возникновения ГЦК у больных хроническим ВГС, резистентным к интерферону, с/без сопутствующего ЦП (n=1249). В подгруппе больных с высоким (≥2 верхних границ нормы) уровнем АЛТ (n=346) 244 пациента получали инъекции глицирризина. Спустя 5 лет ГЦК диагностирована у 13,3% больных, принимавших гепатопротектор, и у 26,0% участников, не пользовавшихся глицирризином (p<0,05); через 5 лет эти показатели составили 21,5 и 35,5% соответственно (p=0,021). Терапия глицирризином достоверно снижала вероятность появления ГЦК (ОР 0,49; 95% ДИ 0,27-0,86; p=9,014) у больных хроническим активным ВГС.

Эффективность длительной терапии глицирризином анализировалась в многоцентровом двойном слепом исследовании, в котором приняли участие больные хроническим ВГС, не ответившие на терапию интерфероном, а также пациенты, имевшие противопоказания к назначению данного противовирусного препарата (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 нед) способствовали нормализации уровня АЛТ (p<0,001), более длительный прием стандартных доз (100 мл/сут в течение 8 нед) ассоциировался не только с уменьшением активности цитолиза, но и с улучшением гистологической картины печени (n=40). На протяжении 13 лет ЦП 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 ГЦК у пациентов с хроническим ВГС.

Особое внимание следует уделить экспериментальной работе T. Wakamatsu и соавт. (2007): исследователи анализировали уровень экспрессии белков, ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью (MRP) и определяющих резистентность к цисплатину (препарату, используемуся для химиотерапии ГЦК) в культуре клеток ГЦК – Huh7. Ученые зафиксировали высокую резистентность клеток линии Huh7 к цисплатину: она в 14,1 раза превышала таковую в линии клеток ГЦК дикого типа. Отмечено значительное усиление экспрессии мРНК MRP2 (в 6,29 раза), MRP3 (3,2 раза), MRP4 (11,3 раза) и MRP5 (3,39 раза) в культуре клеток Huh7 по сравнению с клетками ГЦК дикого типа. Комбинация цисплатина с глицирризином/ламивудином значительно снижала жизнеспособность резистентных клеток по сравнению с монотерапией цисплатином (76,8 vs 79,5% соответственно). Одновременный прием цисплатина, глицирризина и ламивудина позволял уменьшить жизнеспособность Huh7-клеток до 65,1%. Внутриклеточное содержание цисплатина в резистентных клетках составляло 36,4%, тогда как в клетках ГЦК дикого типа оно возрастало до 47,7; 48,4 и 60% при дополнительном введении глицирризина, ламивудина или их комбинации соответственно. Основываясь на полученных данных, ученые резюмировали: «Высокая экспрессия MRP2, MRP3, MRP4 и MRP5 ассоциирована со снижением концентрации цисплатина в цисплатин-резистентных клетках ГЦК; глицирризин и/или ламивудин способствуют накоплению химиопрепарата в резистентных клетках, препятствуя оттоку цисплатина из них; комбинированная терапия глицирризином и цисплатином обладает модуляторными свойствами и способствует преодолению резистентности к цисплатину».

Наличие убедительной доказательной базы позволило представителям Японского общества гастроэнтерологов в практическом руководстве по лечению ГЦК (2013) сформулировать следующее положение:

• в/в введение глицирризина рекомендуется для профилактики ГЦК у пациентов с хроническим ВГС (степень доказательности B).

Гепаризин

В настоящее время отечественные специалисты могут воспользоваться накопленным мировым опытом в отношении первичной и вторичной профилактики цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы печени при помощи глицирризина – на украинском фармацевтическом рынке появился препарат Гепаризин («Валартин Фарма»). Он имеет две формы выпуска (капсулы, ампулы), которые используются для перорального или парентерального введения соответственно. Помимо глицирризина (25 и 40 мг соответственно), в капсулах и ампулах содержится глицин (25 и 400 мг), а также метионин (25 мг, капсулы) или L-цистеин (20 мг, ампулы). Дополнительное введение этих аминокислот неслучайно: наличие глицина в составе Гепаризина позволяет предупредить возникновение побочных эффектов при длительной терапии и усилить антиоксидантное действие, а включение цистеина/метионина – инактивировать свободные радикалы и улучшить переносимость препарата. Более высокая концентрация действующих веществ, использующаяся в ампулах, позволяет применять двухступенчатую схему терапии Гепаризином: добиться насыщающей дозы посредством парентерального введения препарата, а затем максимально раскрыть антифибротический потенциал Гепаризина при помощи длительного перорального приема.

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.

Подготовила ***Татьяна Можина***

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Українська Гастроентерологічна Асоціація
Науково-медичний консультативний гастроентерологічний центр
Київське товариство гастроентерологів

Науковий симпозіум з міжнародною участю

XX НАЦІОНАЛЬНА ШКОЛА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ, ГЕПАТОЛОГІВ УКРАЇНИ «ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ»

29-30 березня, м. Київ

Місце проведення: Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9.

У рамках симпозіуму обговорюватимуться питання профілактики, діагностики та лікування функціональних, кислотозалежних захворювань, діагностики та лікування захворювань печінки та кишечнику.

Працюватимуть секції «Складні клінічні випадки. Шляхи запобігання лікарським помилкам», «Секція з ендоскопії», «Академія здорового харчування», де висвітлюватимуться питання профілактичного та дієтичного харчування хворих з різноманітною патологією.

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, дієтологи, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей.

Слухачі отримають сертифікат з післядипломної освіти.

Науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор Н.В. Харченко.

Контакти
Тел.: (044) 432-04-73; e-mail: gastro_endo@ukr.net

Руководство AASLD 2018 по лечению гепатоцеллюлярной карциномы

На протяжении последних нескольких лет пристальное внимание ученых приковано к гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) – первичному раку печени. Ведущие гастроэнтерологические организации посвятили множество руководств диагностике и лечению этого заболевания.

Так, вначале Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO, 2009) и Европейская ассоциация по изучению печени (EASL, 2010) представили первые рекомендации по данной проблеме. Затем последовала череда публикаций национальных (бразильских, корейских, итальянских, российских, китайских и др.) рекомендаций, однако такая ведущая гепатологическая организация, как Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD), воздерживалась от публикации каких-либо нормативных документов и экспертных обзоров. Ситуация кардинально изменилась в 2018 г., когда первый выпуск авторитетного медицинского журнала Hepatology представил руководство AASLD по лечению ГЦК. В отличие от многих вышеупомянутых нормативных актов, данные рекомендации имеют наибольшую клиническую направленность: они представлены в виде вопросов и ответов, которые четко регламентируют тактику действий практического врача при диагностике той или иной стадии ГЦК. Ниже представлены основные положения этого руководства.

1. Следует ли наблюдать взрослых больных циррозом печени (ЦП) по поводу ГЦК? Если да, то какое контрольное исследование является оптимальным?

Рекомендации

1A. AASLD рекомендует наблюдать за состоянием взрослых больных ЦП, поскольку данная мера позволяет увеличить выживаемость *(качество доказательств: умеренное; сила рекомендации: сильная).*

1B. AASLD рекомендует осуществлять наблюдение посредством ультразвукового исследования (УЗИ) с/без определения α-фетопротеина (α-ФП) каждые 6 мес *(низкое; условная).*

1C. AASLD не рекомендует наблюдать за состоянием больных ЦП с классом C по Чайлд-Пью (если только они не находятся в списке ожидания трансплантации печени), учитывая низкую предположительную выживаемость этих пациентов *(низкое; условная).*

Технические замечания

• Невозможно установить, какой тип контрольного обследования (только УЗИ или комбинация УЗИ с α-ФП) сопровождается более значительным увеличением выживаемости.

• Оптимальный интервал между контрольными обследованиями составляет 4-8 мес.

2. Следует ли у взрослых больных ЦП с подозреваемой ГЦК проводить диагностическое обследование с применением многофазной компьютерной томографии (КТ) или многофазной магнитно-резонансной томографии (МРТ)?

Рекомендация

2. AASLD рекомендует проводить диагностическое обследование по поводу ГЦК при помощи многофазной КТ или многофазной МРТ с учетом сопоставимости их диагностических характеристик *(низкое для КТ vs МРТ; сильная).*

Технические замечания

• Выбор оптимального исследования и контрастного вещества для конкретного пациента определяется не только диагностической точностью, но и другими факторами. К ним относят: доступность и длительность исследования, пропускную способность, рабочую загруженность, технические возможности учреждения, стоимость обследования и сопутствующие издержки, опыт врача-рентгенолога, предпочтения пациента и требования по обеспечению безопасности.

3. Следует ли взрослым больным ЦП и недифференцированными узлами в печени проводить биопсию, повторные визуализирующие исследования или альтернативные визуализирующие обследования с диагностической целью?

Рекомендации

3A. AASLD предлагает несколько вариантов ведения пациентов с ЦП и недифференцированными узлами, включая наблюдение с использованием визуализирующих техник, визуализацию альтернативным методом или альтернативным контрастным веществом, биопсию, но не может отметить превосходство одного варианта над другим *(очень низкое; условная).*

3B. AASLD не рекомендует рутинную биопсию каждого недифференцированного узла *(очень низкое; условная).*

Технические замечания

• Биопсия может потребоваться в отдельных случаях, но ее рутинное проведение не рекомендуется. Биопсия предоставляет потенциальную возможность своевременно установить диагноз в тех случаях, когда его определение необходимо для выбора терапевтической тактики; однако выполнение биопсии сопряжено с риском кровотечения, диссеминации опухоли и вероятностью получения отрицательных результатов, что обусловлено сложностью визуального определения репрезентативного узелка, а не истинно доброкачественного узла.

• Строгие критерии визуализации с высокой специфичностью для ГЦК ≥10 мм разработаны Американской коллегией радиологов в виде системы данных LI-RADS, они представлены в предыдущем руководстве AASLD и включают увеличение контрастности в артериальную фазу в сочетании с уменьшением контрастности в венозную фазу и/или наличие капсулы. Образования, которые не отвечают данным критериям либо <1 см, считаются неопределенными.

4. Следует ли назначать взрослым больным ЦП с классом A по Чайлд-Пью и начальной стадией ГЦК (T_1 или T_2) хирургическое лечение в виде резекции или локально-региональной терапии (ЛРТ)?

Рекомендация

4. AASLD рекомендует взрослым больным ЦП с классом A по Чайлд-Пью и операбельной ГЦК (T_1 или T_2) проводить резекцию посредством радиочастотной абляции *(умеренное; условная).*

Технические замечания

• Прямые сравнительные исследования резекции и других видов ЛРТ, таких как трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ) и трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), а также других доступных форм абляционной терапии (облучение и микроволны), не проводились, хотя есть косвенные доказательства в пользу резекции.

• Понятие «операбельности» неоднородно как в исследованиях, так и в клинической практике; различия касаются не только того, что считается операбельным чисто с технической точки зрения, но и определения пациентассоциированных факторов, таких как допустимая степень портальной гипертензии и функциональный статус. Указанные различия затрудняют сравнение результатов исследований.

• Стадии ГЦК T_1 и T_2 характеризуются разными размерами опухолевых узлов (от <1 до 5 см), различной эффективностью доступных методов лечения, которая в значительной степени зависит от размера, количества и расположения опухолей. Небольшие, единичные (<2,5 см), благоприятно расположенные опухоли могут быть одинаково эффективно пролечены при помощи резекции и абляции; опухоли, превышающие в размере 2,5-3 см, многоочаговые или расположенные вблизи основных сосудистых/билиарных структур, вряд ли могут быть удалены посредством абляции. Многоочаговые опухоли, расположенные в двух долях или центрально, являются неоперабельными.

5. Следует ли взрослым больным ЦП с ГЦК, перенесшим успешную резекцию или абляцию опухоли, назначать адъювантную терапию?

Рекомендация

5. AASLD не рекомендует рутинно назначать адъювантную терапию пациентам с ГЦК, перенесшим успешную резекцию или абляцию *(низкое; условная).*

Технические замечания

• Модифицированные критерии оценки объективного ответа при солидных опухолях (mRECIST) являются наиболее распространенными критериями, использующимися для рентгенологической оценки у пациентов с ГЦК, прошедших ЛРТ, хотя другие классификационные системы также используются.

• Риск рецидива после хирургической резекции или абляции связан с характеристиками опухоли на момент проведения хирургического вмешательства: размер, степень дифференцировки, наличие/отсутствие инвазии в лимфатические и кровеносные сосуды.

6. Следует ли взрослым больным ЦП, ожидающим трансплантации печени по поводу T_1 ГЦК, назначать лечение или наблюдать за их состоянием?

Рекомендация

6. AASLD рекомендует проводить динамическое наблюдение посредством визуализирующих исследований, но не лечить пациентов с ЦП, ожидающих трансплантации печени по поводу T_1 ГЦК *(очень низкое; умеренная).*

Технические замечания

• Данная рекомендация предназначена для пациентов, которые уже находятся в листе ожидания трансплантации печени и, следовательно, имеют показания для трансплантации по поводу ГЦК; она основана на существующей политике распределения органов в США. Изменения данной политики, которые могут иметь место в будущем, способны повлиять на рекомендацию.

• Выбор между наблюдением при помощи визуализирующих методик и лечением зависит от различных факторов, включая предпочтения пациента, вероятное время ожидания, скорость роста опухолевых узлов, степень печеночной декомпенсации и уровень α-ФП.

7. Следует ли взрослым больным ЦП и T_2 ГЦК, ожидающим трансплантацию печени, проводить собственно трансплантацию или сочетать трансплантацию с переходной терапией во время ожидания?

Рекомендации

7A. AASLD рекомендует проводить переходную терапию перед трансплантацией печени пациентам, находящимся в листе ожидания трансплантации, в соответствии с критериями OPTN T_2 (Миланскими критериями) для снижения вероятности прогрессирования заболевания и последующего выбывания из листа ожидания *(очень низкое; условная).*

7B. AASLD не отмечает превосходства ни одного вида лечения, направленного на поддержание печени, над другим с целью перехода к трансплантации печени у пациентов OPTN T_2 (Миланскими критериями) *(очень низкое; условная).*

Технические замечания

• Переходная терапия определяется как применение ЛРТ (ТАХЭ с иттрием-90, абляционная терапия) или комбинация различных видов ЛРТ (ТАХЭ и абляция) с целью индукции гибели опухоли и сдерживания прогрессирования опухолевого роста за пределами Миланских критериев.

8. Следует ли взрослым больным ЦП и ГЦК, выходящей за пределы Миланских критериев (T_3), проводить трансплантацию печени после снижения стадии заболевания до соответствия Миланским критериям?

Рекомендация

8. AASLD рекомендует рассмотреть целесообразность трансплантации печени у пациентов, не соответствующих Миланским критериям (T_3), после успешного снижения стадии заболевания до соответствия Миланским критериям *(очень низкое; условная).*

Технические замечания

• Основываясь на имеющихся данных, можно заключить, что оптимальная форма терапии, направленная на поддержание печени и уменьшение стадии заболевания, в настоящее время еще не разработана.

• Большинство исследований определяют снижение стадии заболевания как уменьшение размеров опухоли в соответствии с Миланскими критериями, основываясь на данных рентгенографических исследований, хотя некоторые испытания определяют снижение стадии как полное отсутствие признаков опухоли по результатам рентгенологических обследований. Другие исследования используют эксплантат (кусочек ткани или органа, культивируемый в искусственной среде) для определения эффективности терапии по снижению стадии заболевания, что нецелесообразно при отборе пациентов и затрудняет прямое сравнение результатов.

9. Следует ли взрослых больных ЦП и ГЦК (T_2 или T_3, но без поражения сосудов), не являющихся кандидатами на резекцию или трансплантацию, лечить при помощи ТАХЭ, ТАРЭ или внешнего облучения?

Рекомендации

9A. AASLD рекомендует ЛРТ взрослым больным ЦП и ГЦК (T_2 или T_3, но без вовлечения сосудов), не являющихся кандидатами на резекцию или трансплантацию, по сравнению с отсутствием лечения *(ТАХЭ: умеренное, ТАРЭ: очень низкое, внешнее облучение: очень низкое; сильная).*

9B. AASLD не отмечает превосходства одного вида ЛРТ над другим *(очень низкое; условная).*

Технические замечания

• Имеющиеся доказательства приведены для больных ЦП с классом A/B по Чайлд-Пью. Нет данных, поддерживающих применение ЛРТ у пациентов с классом C по Чайлд-Пью или неудовлетворительным функциональным состоянием; преимущества ЛРТ следует сопоставить с возможными неблагоприятными последствиями.

10. Следует ли взрослым больным ЦП с классом A/B по Чайлд-Пью и прогрессирующей ГЦК с макрососудистой инвазией и/или метастатическими поражениями назначать системную терапию, ЛРТ или не проводить лечение?

Рекомендация

10. AASLD рекомендует назначать системную терапию по сравнению с ее отсутствием больным ЦП и классом A по Чайлд-Пью или отдельным пациентам с ЦП и классом B по Чайлд-Пью в сочетании с прогрессирующей ГЦК с макрососудистой инвазией и/или метастатическим поражением *(умеренное; сильная).*

Технические замечания

• Невозможно определить предпочтительный тип ЛРТ, основываясь на имеющихся доказательствах.

Статья печатается в сокращении.

Heimbach J.K. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology, 2018. N1, Vol. 67, P. 358-380. DOI 10.1002/hep.29086

Перевела с англ. ***Татьяна Можина***

Н.В. Динник, кафедра внутрішніх хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ

Алгоритм діагностики та вибору дієтичних рекомендацій при неалкогольній жировій хворобі печінки

Н.В. Динник

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки в сучасному метаболічно нездоровому суспільстві та має патогенетичну спільність з інсулінорезистентністю (ІР) та метаболічним синдромом (МС). Наявність МС встановлюється за сукупністю будь-яких 3 із 5 перелічених нижче ознак: підвищення рівня глюкози натще або цукровий діабет (ЦД) 2 типу, гіпертригліцеридемія, зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (залежно від віку), збільшення окружності талії (залежно від етнічної належності) та підвищення артеріального тиску. Оскільки усі компоненти МС корелюють із вмістом жиру в печінці незалежно від індексу маси тіла (ІМТ), при виявленні МС у конкретного пацієнта необхідно оцінити ризик наявності в нього НАЖХП. І навпаки, діагностування НАЖХП потребує оцінки усіх компонентів МС.

НАЖХП – повільно прогресуюче захворювання, проте у 20% випадків спостерігається швидке прогресування фіброзу печінки. Швидкість прогресування фіброзу відповідає 1 стадії захворювання кожні 14 років при стеатозі печінки та кожні 7 років у випадку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і подвоюється в разі артеріальної гіпертензії. НАСГ пов'язаний з підвищенням стандартизованого коефіцієнта смертності в порівнянні із загальною популяцією, а захворювання печінки є третьою за частотою причиною смерті після серцево-судинних та онкологічних захворювань. Ізольована НАЖХП, виявлена лише за допомогою УЗД, не асоціюється з підвищенням смертності, ймовірно, через те, що ізольований стеатоз рідко прогресує до НАСГ або фіброзу. НАЖХП у дитячому віці викликає особливе занепокоєння у зв'язку з можливістю розвитку важких ускладнень з боку печінки в більш пізні періоди життя. НАСГ-асоційований цироз печінки був описаний вже у 8-річному віці.

Ожиріння

ІМТ і окружність талії, індекс вісцерального ожиріння асоціюються з розвитком та прогресуванням НАЖХП. У великої частини пацієнтів із криптогенним цирозом печінки спостерігається поширення метаболічних факторів ризику, що дозволяє зробити припущення: більшість випадків криптогенного цирозу є наслідком неалкогольного стеатогепатиту. Стани, які найчастіше супроводжують ожиріння (ЦД 2 типу, апное уві сні, синдром полікістозу яєчників та інші ендокринні розлади (гіпогонадизм), сприяють підвищенню частоти виникнення та тяжкості НАЖХП. Необхідно зауважити, що в пацієнтів з ІМТ <30 кг/м^2 (або навіть <25 кг/м^2), але з вісцеральним характером відкладення жиру або дисфункціональною жировою тканиною НАЖХП може мати перебіг як з підвищеним, так і з нормальним рівнем печінкових ферментів. До існуючої на сьогодні концепції «метаболічно здорових» осіб з ожирінням слід ставитися з обережністю, враховуючи той факт, що в них можуть експресуватися такі ж гени, як і в осіб з ожирінням і порушеним метаболізмом, можуть змінитися біохімічні показники функції печінки і розвинутися несприятливі результати з плином часу. Спостереження в динаміці при ожирінні має проводитися обов'язково, оскільки цей стан вважається основним проявом і фактором ризику НАЖХП, обумовленої ІР, і призводить до підвищення ризику ускладнення захворювання.

У більшості хворих НАЖХП з нормальною масою тіла реєструються ІР і порушення розподілу жиру, незважаючи на меншу вираженість метаболічних розладів, ніж у пацієнтів з надлишковою масою тіла і НАЖХП. Такі хворі потребують спостереження через можливе прогресування захворювання.

Діагностичний алгоритм і спостереження

Випадкове виявлення стеатозу має стати приводом для всебічного вивчення анамнезу пацієнта та спадковості для встановлення НАЖХП-асоційованих захворювань і виключення вторинних причин цієї патології. Вивчення метаболічних факторів має включати ретельне дослідження всіх компонентів МС. У пацієнта з метаболічними факторами ризику необхідно провести неінвазивний скринінг на стеатоз, НАСГ і фіброз (як при ожирінні, ЦД 2 типу або випадковому виявленні підвищеного рівня печінкових ферментів) (табл. 1).

Таблиця 1. **Протокол комплексного обстеження при підозрі на НАЖХП**

Рівень медичної допомоги	Показник
Первинний	1. Споживання алкоголю: <20 г/добу (жінки), <30 г/добу (чоловіки)
	2. ЦД, артеріальна гіпертензія або ССЗ в особистому або сімейному анамнезі
	3. ІМТ, окружність талії, зміна маси тіла
	4. Гепатит В і С
	5. Прийом препаратів, пов'язаних з розвитком стеатозу, в анамнезі
	6. Печінкові ферменти (АСТ, АЛТ, ГГТП, білірубін, фракції білірубіну)
	7. Рівень глюкози натще, HbA1c, ПГТТ / рівень інсуліну натще [HOMA-IR]: HOMA-IR = інсулін сироватки (мкМО/мл) × глюкоза плазми (ммоль/л) / 22,5
	8. Клінічний аналіз крові
	9. Загальний холестерин, ЛПВЩ, тригліцериди, сечова кислота в сироватці
	10. УЗД (при підозрі на НАЖХП у зв'язку з підвищенням рівня печінкових ферментів)
Розширений – відповідно до встановленої раніше імовірності або за результатами обстеження	1. Насичення феритину та трансферину
	2. Тести на целіакію, захворювання щитоподібної залози, синдром полікістозу яєчників
	3. Тести на рідкісні захворювання (хвороба Вільсона, аутоімунні захворювання, дефіцит α_1-антитрипсину)

Примітки: АСТ – аспартатамінотрансфераза, АЛТ – аланінамінотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамілтранспептидаза.

Якщо виражений фіброз виключити не можна, рекомендовано провести ультразвукову еластографію. При його підтвердженні остаточний діагноз встановлюється за результатами біопсії печінки.

Усі хворі з ЦД або ризиком його розвитку мають направлятися до ендокринолога для призначення оптимального лікування. Пацієнти з підвищеним ризиком діабету повинні бути включені до структурованої програми модифікації способу життя. Наявність ожиріння – привід для їх включення до структурованої програми зниження маси тіла і направлення до фахівця, який займається проблемами ожиріння. Також у таких хворих повинно бути виконане комплексне обстеження для виявлення серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Оптимальний порядок спостереження за пацієнтами з НАЖХП досі не визначений. Він має включати стандартне біохімічне дослідження крові, оцінку супутніх захворювань та неінвазивний моніторинг фіброзу. Пацієнти з НАЖХП без погіршення метаболічних факторів ризику повинні проходити регулярне обстеження з інтервалом 2-3 роки. Хворі з НАСГ і/або наявністю фіброзу печінки мають обстежуватися щорічно, а пацієнти з НАСГ і цирозом печінки – кожні 6 міс. За показаннями в кожному індивідуальному випадку повторна біопсія виконується через 5 років (табл. 2, рис. 1).

Лікування

Успішне лікування НАСГ має призвести до покращення результатів, тобто до зниження НАСГ-асоційованої смертності, уповільнення прогресування захворювання та розвитку цирозу або гепатоцелюлярної карциноми. Гістологічна відповідь при НАСГ вважається нині як сурогатний показник ефективності лікування, зокрема в клінічних дослідженнях. На сьогодні є результати лише декількох ретельно розроблених рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), в яких основними наслідками лікувальних схем були зменшення/регресія печінкового некрозу та запалення і/або фіброзу.

Дієта і зміна способу життя

Епідеміологічні дані свідчать про тісний взаємозв'язок між нездоровим способом життя і наявністю НАЖХП, що зумовлює необхідність зміни способу життя у всіх пацієнтів. Разом з тим щоденного вживання алкоголю до 30 г/добу чоловіками і до 20 г/добу жінками недостатньо для розвитку алкогольного стеатозу. Крім того, вживання алкоголю в таких кількостях може навіть мати певну протекторну дію в порівнянні з повною відмовою від нього. Відносно

Таблиця 2. **Валідизовані тести для виявлення фіброзу при НАЖХП, які ґрунтуються на рутинних клінічних та біохімічних аналізах**

Тест	Параметри	Площа під кривою	Граничні показники	Чутливість	Специфічність
NFS	Наявність діабету, АСТ/АЛТ, вік, ІМТ, тромбоцити, альбумін	0,82-0,88	<-1,455 >0,676	77 43	71 96
FIB-4	АЛТ, АСТ, тромбоцити, вік	0,80	<1,30 >2,67	74 33	71 98
BARD	ІМТ, АСТ/АЛТ, діабет	0.81	2	–	–
APRI	АСТ, тромбоцити	0,82	1,0	67	81
NAFLD FibroMeter	Глюкоза, АЛТ, АСТ, маса тіла, вік, тромбоцити, феритин	0,93-0,94	–	78	96
FibroTest	Вік, стать, білірубін, ГГТП, аполіпопротеїн А1, гаптоглобін, α_2-макроглобулін	0,81-0,92	>0,30 >0,70	92 25	71 97

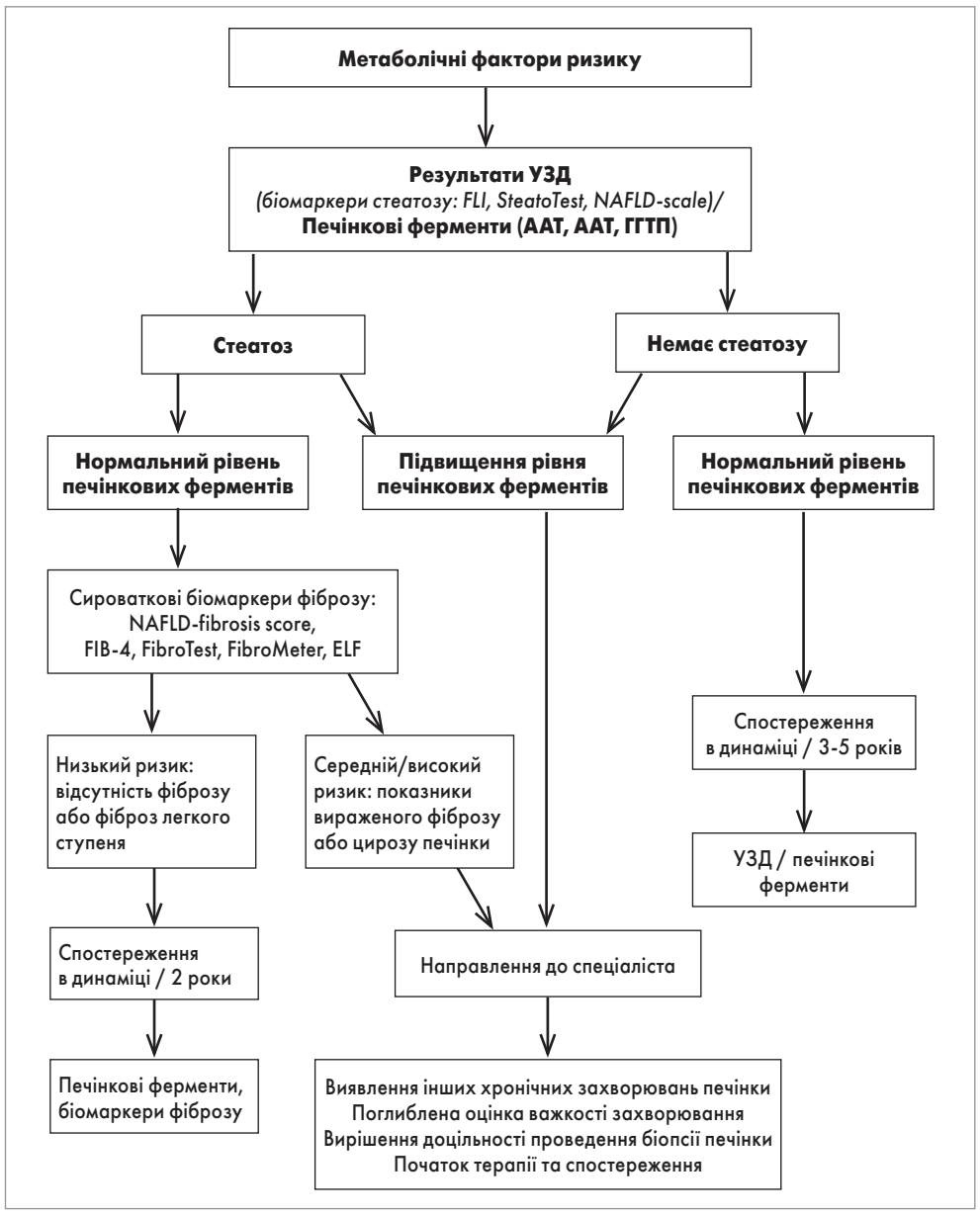


Рис. 1. Діагностичний алгоритм пацієнтів із НАЖХП

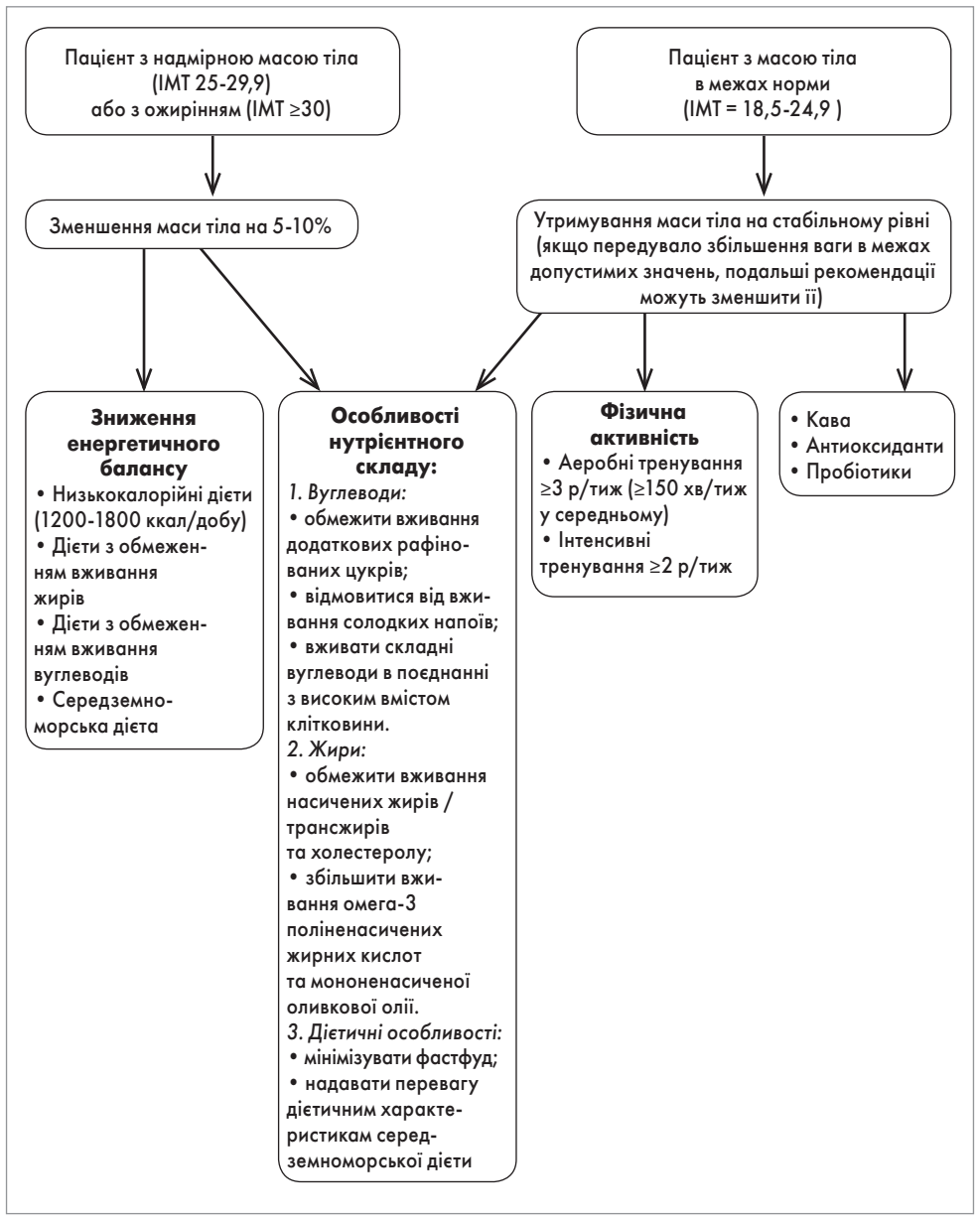


Рис. 2. Алгоритм корекції способу життя при НАЖХП

невелике зниження маси тіла призводить до скорочення вмісту жиру в печінці та зменшення її ІР. У пілотному РКД, в якому проводилась когнітивно-поведінкова терапія, втручання, спрямовані на зміну способу життя, призвели до більш вираженого зниження маси тіла, збільшення частоти одужання від НАСГ (p=0,05) та зменшення оцінки за шкалою NAS (p=0,05) [6]. Втрата ваги на ≥7% пов'язана з гістологічною відповіддю. У неконтрольованому 12-місячному дослідженні, в якому була проведена 261 парна біопсія, помірне зниження маси тіла на фоні зміни способу життя корелювало з регресією НАСГ (25% усіх випадків) без збільшення вираженості фіброзу [4].

Досягнути кращого результату можливо за допомогою комплексного підходу, що поєднує дієтичні зміни та посилення аеробного навантаження із застосуванням силових вправ [3, 4].

• При НАЖХП рекомендовані структуровані програми, спрямовані на модифікацію способу життя шляхом корекції харчування та посилення фізичної активності (С2).

• Пацієнтам без НАСГ або фіброзу печінки проводиться тільки консультування щодо здорового харчування та фізичної активності і не рекомендується застосування фармакотерапії.

• У хворих НАЖХП з надмірною масою тіла або ожирінням метою більшості втручань, спрямованих на зміну способу життя, є зменшення ваги на 7-10%, що призводить до зниження рівня печінкових ферментів та покращення гістологічної картини (В1).

Рекомендації з корекції харчування повинні включати обмеження калорійності і виключення харчових продуктів, що стимулюють розвиток НАЖХП (які зазнали технологічної обробки, продуктів і напоїв з високим вмістом фруктози) (рис. 2). Склад макрокомпонентів харчування має бути скоригований відповідно до середземноморської дієти (В1).

• Як аеробні, так і силові вправи сприяють зменшенню жиру в печінці. Вибір фізичного навантаження повинен ґрунтуватися на бажаннях пацієнта і розраховуватися на тривалий час (В2).

Вибір дієтичних рекомендацій

Сучасне лікування НАЖХП передбачає поступове зниження маси тіла, що можливо досягнути за допомогою дієти з або без збільшення фізичної активності; це призводить до нормалізації рівня печінкових ферментів у сироватці крові, зменшення жирової інфільтрації печінки, зниження ступеня запалення печінки і меншою мірою до зниження вираженості фіброзу печінки.

У РКД 32 пацієнти з НАСГ були рандомізовані на 2 групи: інтенсивної 48-тижневої модифікації способу життя та базового навчання здорового способу життя. Активність НАЖХП, оцінена за допомогою NAFLD – activity score (NAS), суттєво зменшилася в групі з інтенсивною 48-тижневою модифікацією способу життя. Учасники, які досягли зменшення маси тіла на ≥7%, мали значне покращення за такими показниками, як стеатоз, глобулярне запалення, балонування, порівняно з тими, хто зменшив вагу на <7%.

У дослідженні ефективності застосування орлістату зниження маси тіла на 9% є необхідним для значного покращення NAS, при цьому на 5% – достатнє для зменшення вираженості стеатозу (Harrison et al., 2009).

Ще одне дослідження порівнювало ефективність 12-місячного інтенсивного втручання, направленого на зміну способу життя, у пацієнтів зі стеатозом печінки та ЦД 2 типу. Втручання включало помірне обмеження калорійності раціону, збільшення фізичної активності та щотижневі зустрічі, при цьому контрольна група отримувала лише загальну інформацію щодо корекції харчування та фізичної активності. Після 12 міс учасники досліджуваної групи досягли суттєвішого зниження маси тіла порівняно з пацієнтами з групи контролю (-8,5% проти -0,05%; p <0,01) і мали прямо пропорційне зниження рівня стеатозу (-50,8% проти -22,8%; p=0,04) (Lazo et al., 2010).

Проведене у 2013 р. РКД серед 154 дорослих з НАЖХП продемонструвало, що 12-місячна програма модифікації способу життя (розроблена дієтологом) призвела до 64% ремісії НАЖХП порівняно з 20% у контрольній групі (p<0,001) і зменшення жорсткості печінки лише в групі втручання (Wong et al., 2013).

Позитивні зміни при зниженні маси тіла за допомогою дієти були досягнуті в дослідженні, проведеному на Кубі, результати якого було опубліковано у 2015 р. До нього увійшли пацієнти з НАСГ (n=261), яким проводилась біопсія до та після 52 тиж спостереження. В учасників, які втратили ≥10% ваги, спостерігалося зменшення активності за NAS, у 90% – одужання від НАСГ, у 45% – регресія фіброзу (Vilar-Gomez et al., 2015).

Дієта з низьким умістом вуглеводів може здатися більш ефективною в досягненні зменшення жиру в печінці. Пацієнти з ІР та ожирінням були рандомізовані для дотримання двох варіантів 16-тижневої гіпокалорійної дієти: у першому – частка вуглеводів і жиру становила 60 та 25% відповідно, у другому – 40 та 45% відповідно. При цьому спостерігалося значне зниження рівня АЛТ у другому варіанті (низьковуглеводна дієта), попри однакове зниження маси тіла.

У більш короткому дослідженні рівень тригліцеридів значно зменшився протягом 2 тиж дотримання низьковуглеводної дієти порівняно з відповідним показником для низькокалорійної дієти.

Крім того, після 48 год дотримання низьковуглеводної дієти внутрішньопечінковий ліпідний уміст зменшувався порівняно з низькожировою дієтою, проте ставав однаковим в обох випадках при втраті маси тіла понад 7% (Kirk et al., 2009).

У довготривалому РКД 102 пацієнти з надмірною вагою та ожирінням були рандомізовані на дві групи дотримання низькоенергетичних дієт: 6-місячної низьковуглеводної дієти (<90 г вуглеводів та мінімум 30% жиру від загального енергетичного споживання) або низькожирової дієти (<20% жиру від загального енергетичного споживання). Зазначеними дієтами досягалось обмеження енергетичного споживання – 70% від звичайного. При дотриманні цих дієт були досягнуті суттєві зниження внутрішньопечінкового вмісту ліпідів та АЛТ (Haufe et al., 2011). Слід зазначити, що обидві дієти були розроблені відповідно до концепції здорового харчування, оскільки включали зниження насичених жирів.

Продовження на стор. 46.

Н.В. Динник, кафедра внутрішніх хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ

Алгоритм діагностики та вибору дієтичних рекомендацій при неалкогольній жировій хворобі печінки

Продовження. Початок на стор. 44.

У 2012 р. метааналіз РКД продемонстрував однакову ефективність у зниженні АЛТ та внутрішньопечінкового жиру як при дотриманні низьковуглеводних дієт, так і при дотриманні дієти зі зниженим вживанням жирів (Musso et al., 2012).

Роль макронутрієнтного складу: жири, вуглеводи та інші нутрієнти

З огляду на складність зниження ваги і збереження результату в довгостроковій перспективі (Katan, 2009), зміна раціону без необхідності зменшення споживання калорій може мати більш реалістичну та реальну альтернативу для лікування пацієнтів з НАЖХП. Цікаво, що збільшилася кількість хворих з ІМТ у межах норми (Lee, 2002). Епідеміологічні дослідження демонструють, що і пацієнти з нормальною вагою тіла мають певну схильність до нездорового харчування; це свідчить про важливість розроблення дієтичних рекомендацій (Musso et al., 2003; Assy et al., 2008).

Види вуглеводів

«Природний цукор» є невід'ємною складовою фруктів, овочів та молочних продуктів, при цьому «додатковий цукор» – сахарози або інших рафінованих цукрів у солодких напоях, продуктах та фруктових соках (Howard, Wylie-Rosett, 2002). Безалкогольні солодкі напої посідають лідируючу позицію у світі за вмістом додаткового цукру. У щурів та людей, яких годували їжею, збагаченою сукрозою та фруктозою, згодом розвивається жирова хвороба печінки. Крім того, у безалкогольних газованих солодких напоях містяться карамельні фарбники, багаті кінцевими продуктами глікації (AGEs), які можуть посилювати ІР та запалення (Gaby, 2005).

Споживання фруктози також призводить до порушення кишкової мікробіоти, зростає доказовість ролі інтестинальної проникності та ендотоксинів у розвитку НАЖХП у гризунів та людей (Federico et al., 2016). У дослідженнях на тваринах дієта, багата на фруктозу, індукує зміни, подібні до тих, які спостерігаються при хронічному споживанні алкоголю та харчуванні з високим умістом жиру, що проявляється в посиленні проникності кишечнику, ендотоксемії, збільшенні фактора некрозу пухлини (ФНП) та стеатозу печінки (Federico et al., 2016). У мишей, що споживали більше фруктози, значно підвищувалась акумуляція ліпідів у печінці, рівень ендотоксинів у портальній крові, перекисне окислення ліпідів та експресія ФНП порівняно з контрольною групою та тваринами, які отримували глюкозу чи сахарозу. Супутнє лікування групи, що перебувала на дієті, багатій фруктозою, антибіотиками помітно знижує накопичення ліпідів у печінці (Bergheim et al., 2008).

У наступному РКД було рандомізовано поділено 47 людей з надмірною вагою для дослідження ефекту вживання 4 різних тестових напоїв (1 л на добу протягом 6 міс): стандартної коли, ізокалорійного напівзнежиреного молока, підсолодженої дієтичної коли та води. Суттєві зміни рівня жиру в печінці порівняно з базовим на кінець 6-місячного втручання були значно вищими в групі, яка вживала стандартну колу, ніж в 3 інших (Maersk et al., 2012).

Масштабне дослідження 427 пацієнтів з НАЖХП розширило розуміння ураження печінки, яке може бути пов'язане з надмірним споживанням фруктозовмісних напоїв. Після порівняння за віком, статтю, ІМТ та загальним калоражем добове споживання фруктозовмісних напоїв було асоційоване з вищою стадією фіброзу печінки (співвідношення шансів 3,2; 95% довірчий інтервал 1,4-7,4 для ≥7 проти <7 порцій на тиж) (Abdelmalek et al., 2010).

Однією з патогенетичних ланок, за допомогою якої солодкі напої призводять до посилення фіброзу печінки, є збільшення рівня сечової кислоти в дозозалежному зв'язку. Це збільшення пояснюється саме вмістом фруктози в зазначених напоях, оскільки вона є єдиним вуглеводом, роль якого доведена в підвищенні рівня сечової кислоти (СК) (Choi et al., 2008). Проспективне спостережне дослідження показало, що рівень сироваткової СК є незалежним предиктором виникнення НАЖХП (Xu et al., 2010). У перехресному аналізі даних 82 608 осіб встановлено наявність сильного позитивного зв'язку між рівнем СК та підвищенням АЛТ як в чоловіків, так і в жінок, причому незалежно від ІМТ (Zelber-Sagi et al., 2015). Підвищений рівень СК може викликати оксидативний стрес, резистентність до інсуліну та розвиток МС, що і обґрунтовує сильний зв'язок між рівнем СК та підвищенням печінкових ферментів, розвитком цирозу печінки після виключення усіх інших причин та факторів ризику хронічних захворювань печінки.

Список літератури знаходиться в редакції.

Право медичних працівників на захист від протиправних посягань на їхнє життя та здоров'я

24 січня з ініціативи Ірини Володимирівни Сисоєнко, заступника голови Комітету Верховної Ради (ВР) України з питань охорони здоров'я (далі – Комітет), відбулося засідання круглого столу «Право медичних працівників на захист від протиправних посягань на їхнє життя та здоров'я».

Продовження. Початок у № 3.

Правове регулювання безпеки медичних працівників

Аспекти судового захисту прав медичних працівників проаналізував **Роман Сергійович Титикало, адвокат, член Асоціації правників України**.

«У моїй практиці неодноразово траплялися ситуації, коли бригада екстреної медичної допомоги (ЕМД) прибувала на місце вчинення злочину швидше, ніж поліція, і потрапляла в епіцентр драматичних подій. Спеціалісти потерпали від образ, зазнавали фізичного впливу, не допускалися до надання медичної допомоги. Щоб захистити себе і добитися справедливості, постраждалий медик повинен звернутися з відповідною заявою, після цього має бути відкрито й доведено до суду кримінальне провадження. Оскільки зараз суди перевантажені, а судові розгляди затягуються, часто потерпілі відмовляються від претензій, – прокоментував Р.С. Титикало. – Фактично українські медики знаходяться ніби між молотом і ковадлом. Якщо вони не надаватимуть медичну допомогу або зроблять це неякісно/несвоєчасно, проти них буде порушено кримінальне провадження. Водночас держава не здатна гарантувати їм власну безпеку».

Про правове регулювання безпеки медичних працівників під час надання медичної допомоги поінформувала аудиторію **Лілія Володимирівна Секелик, адвокат, ГО «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників»**.

Те, що проблему беззахисності медиків варто вирішувати невідкладно, не потребує доказів. Оптимальним законодавчим механізмом, який допоможе заповнити т. зв. прогалини, називають проект Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо забезпечення безпечних умов надання медичної допомоги» (№ 6311). Він передбачає:

- надання медикам гарантій державою щодо забезпечення безпечних умов здійснення професійної діяльності (це стосується і лікарів приватної практики, і співробітників закладів охорони здоров'я усіх форм власності);
- розроблення чіткого алгоритму взаємодії між Національною поліцією та Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) щодо оперативного реагування на дії третіх осіб, які загрожують життю та здоров'ю медика або перешкоджають йому своєчасно надати медичну допомогу;
- обов'язковий супровід поліцією (у разі потреби) з метою забезпечення безпеки медичних працівників під час надання медичної допомоги;
- посилення кримінальної відповідальності за нанесення шкоди здоров'ю або життю медика;
- запровадження адміністративної відповідальності за створення перешкод медикам при наданні медичної допомоги.

«Вже давно слід перейти від «обіцянок-цяцянок» до конкретних дій. Вимагаючи від медиків виконання професійних обов'язків у будь-якій ситуації, держава повинна гарантувати їм безпеку життя та здоров'я», – запевнила пані Лілія.

«Чи може йти мова про якість медичної допомоги, якщо в момент її надання хворому лікар змушений захищатися від посягань на власне життя та здоров'я? – озвучила риторичне запитання **Ольга Скорина, керівник юридичної служби Всеукраїнської ради захисту прав та безпеки пацієнтів.** – Профілактика і протидія загрозам для безпеки лікаря – це основа системи якості

надання медичної допомоги, тому я цілком і повністю підтримую законопроект № 6311».

На думку експерта, важливо навчити працівників правоохоронних органів адекватно реагувати на виклики і правильно складати протокол, медиків – протидіяти загрозам: «Приїжджаючи на місце події (сутички, мітинги, ДТП), медики не завжди мають необхідне оснащення, рукавички, маски. Проте неможливо забезпечити права пацієнтів, не захистивши лікаря. Культура власної безпеки має формуватися зі студентської лави. Протягом багатьох років наша організація співпрацює в зазначеній площині з кафедрою анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика, бере участь в розробленні спеціальних курсів і посібників. Украй необхідна конструктивна взаємодія професійної спільноти, МОЗ, Міністерства внутрішніх справ (МВС), громадських організацій у цьому напрямі».

Професії особливого ризику

Від агресії та протиправних посягань не застрахований жоден медик. Та в зоні найбільшого ризику – працівники бригад ЕМД; лікарі первинної ланки, які зобов'язані відвідувати пацієнтів удома; психіатри; фахівці з надання хоспісної та паліативної допомоги; співробітники приймальних відділень.

Особливу увагу аудиторії привернув щирий та емоційний виступ **Семена Фішельовича Глузмана, президента Асоціації психіатрів України**, присвячений т. зв. підводним каменям у психіатричній практиці. Він підкреслив, що безпечні умови надання психіатричної допомоги – складова захисту прав пацієнтів, та проілюстрував виступ вражаючими випадками з практики.

«Як зазначив один із головних лікарів у відповідь на прохання надати актуальну статистичну інформацію, протиправні посягання щодо медиків – щоденна реальність, про яку ніхто нікому не розповідає. З подібними проблемами стикаються усі медики, але психіатри частіше. Наприклад, кілька років тому пацієнт із психічним захворюванням напав на працівника Київської міської психіатричної лікарні № 1 ім. І.П. Павлова і поранив його ножем, – нагадав С.Ф. Глузман. – Величезною проблемою, що іноді призводить до трагічних наслідків, є використання звичайного скла у т. зв. наглядових палатах. Кілька років в одному зі спеціалізованих закладів лікувався з приводу тяжкої депресії колишній високопосадовець. І хоча й перебував він під пильним наглядом, протягом першого ж дня вчинив самогубство, використовуючи уламок скла. Нещодавно озброєний склом пацієнт узяв у заручники інших хворих у психіатричній лікарні м. Львова (перебував на примусовому лікуванні за вбивство батька). Невже так дорого замінити звичайне скло на спеціальне?».

Відповідно до чинного законодавства можливість невідкладної госпіталізації, примусового лікування психічно хворого і т. д. на сьогодні визначається судом (надається спеціальний дозвіл). «Аби отримати його, лікар разом з пацієнтом приїжджають до суду (особисто, оскільки зв'язок за допомогою Skype заборонено, хоча він можливий технічно). Через злиття судів останнім часом часто спостерігаються черги: по 3-4 авто з пацієнтами годинами очікують під стінами будівлі. І якщо спеціалісти розуміють ситуацію й сприймають її адекватно, пацієнти – психічно хворі люди – не здатні контролювати емоції. А це ще одна причина для агресії проти медичного персоналу», – констатував доповідач.

І.В. Сисоєнко

Викликають тривогу фахівців-психіатрів наміри МОЗ припинити діяльність єдиної в державі психіатричної лікарні із суворим наглядом (розташована в м. Дніпро), де утримують особливо небезпечних злочинців (серед приблизно 700 осіб – 6 убивць медичного персоналу). Останніх планують розмістити в обласних психіатричних лікарнях (у відділеннях для примусового лікування), персонал яких не підготовлений до роботи з особливим контингентом.

«Розроблення законопроекту № 6311 – прогресивний крок, – поділився міркуваннями С.Ф. Глузман. – Проте варто розуміти, що, враховуючи тенденцію до ігнорування законодавчих рішень в Україні, доведеться провести не одну зустріч, аби розпочалися процедури з його прийняття й реалізації».

Олег Григорович Шекера, директор Інституту сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор, наголосив, що частка травм унаслідок нападів хворих на медиків у структурі виробничого травматизму залишається стабільно високою – 20%. Найчастіше жертвами неадекватних пацієнтів стають працівники бригад ЕМД, прийомних відділень, лікарі загальної практики – сімейної медицини, дільничні лікарі та медичні сестри (особливо ті, що відвідують хворих удома).

«На жаль, спеціальних правил, інструкцій та засобів самозахисту для медиків первинної ланки не передбачено. Вирішення цих проблем здебільшого покладається державою на конкретний заклад, а через бездіяльність останнього складається ситуація, яку вдало описує відомий вислів «Порятунок потопаючих – справа рук самих потопаючих». Медичні працівники не мають спеціального правового статусу, який надано правоохоронцям, журналістам і працівникам виконавчої служби, а факти нападу на них із застосуванням фізичної сили розглядаються правоохоронними органами без урахування того, що це відбулося під час виконання службових обов'язків, – нагадав О.Г. Шекера. – Погрози пневматичним пістолетом, ножем, побиття і викрадення службового смартфона, нецензурні висловлювання – це те, з чим практично щоденно стикаються в практиці українські лікарі».

Наскільки захищає вітчизняних лікарів чинне законодавство?

- В Основах законодавства України про охорону здоров'я вказано, що медичні та фармацевтичні працівники мають право на обов'язкове страхування за рахунок власника закладу охорони здоров'я в разі заподіяння шкоди їх життю і здоров'ю у зв'язку з виконанням професійних обов'язків, передбачених законодавством; судовий захист професійної честі та гідності.
- Закон захищає лікаря від граничних випадків нечемної поведінки (хамства), які є порушенням загальнолюдських прав і ділової репутації. Право на повагу до гідності та честі захищається ст. 297 Цивільного кодексу України.
- Якщо пацієнт ображає лікаря, але не застосовує фізичну силу, на жаль, підстав та законних можливостей протистояти цьому в лікаря немає. Йому доведеться, аби не нести кримінальну відповідальність, надавати допомогу в будь-яких умовах.

У розвинених країнах світу забезпечено захищеність медиків у випадку медичної помилки або кримінального правопорушення, пов'язаного з професійною діяльністю;

Продовження на стор. 48.

Право медичних працівників на захист від протиправних посягань на їхнє життя та здоров'я

Продовження. Початок на стор. 47.

передбачено страхування професійної відповідальності медичного працівника, вагому роль відіграє лікарське самоврядування.

«Проект Закону про первинну медичну допомогу на засадах сімейної медицини (№ 6634) містить ст. 32 про право спеціалістів первинної допомоги на безпечні умови надання медичної допомоги та захист від протиправного посягання на своє життя та здоров'я, – поінформував О.Г. Шекера. – Слід визнати, що агресія та протиправні дії щодо медиків – проблема, актуальна для всіх країн світу. Зокрема, у 2017 р. резонансний випадок трапився в лікарні м. Лондона, яка спеціалізується на терапії рідкісних генетичних захворювань. За відмову від подальших спроб штучно підтримувати життя невиліковно хворого 11-місячного хлопчика Чарлі Гарда лікарів атакували погрозами: персонал закладу отримував тисячі образливих смс і онлайн-повідомлень, стикався з агресією на вулицях. У результаті керівництву лікарні довелося звернутися в поліцію».

Анатолій Володимирович Царенко, доцент кафедри паліативної та хоспісної медицини Інституту сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук, акцентував увагу на тому, що в Україні, на відміну від США, Великої Британії, Словаччини та ін., медичний напрям «Надання паліативної та хоспісної допомоги», на жаль, не визнається як окрема спеціальність.

«У Франції діяльність цієї служби регулює 4 закони, в Україні досі немає жодного такого документа. Слід зосередити зусилля на розробленні законопроекту про паліативну допомогу», – закликав присутніх А.В. Царенко.

Він повідомив, що специфіка діяльності фахівців галузі полягає в роботі з пацієнтами з обмеженим прогнозом тривалості життя та невиліковними патологіями, які супроводжуються вираженим больовим синдромом, тяжкими розладами, фізичними і моральними стражданнями, суттєвим зниженням якості життя. Це виснажує паліативних хворих та їхнє оточення, впливає на адекватність реакцій і вчинків. Однією з організаційних форм амбулаторної паліативної допомоги є мультидисциплінарні виїзні бригади, члени яких (лікарі, медичні сестри, психолог, соціальний працівник і священнослужитель) потребують особливого захисту (за прикладом бригад ЕМД).

Навичками комунікації з паліативними хворими повинні володіти і лікарі загальної практики: хоспісів і паліативних відділень у державі обмаль, тому зазвичай пацієнти завершують свій життєвий шлях удома під наглядом сімейних лікарів і середнього медичного персоналу.

До умов, необхідних для гарантування захищеності медичних працівників, які надають паліативну й хоспісну допомогу, А.В. Царенко відніс наявність адекватної нормативно-правової бази, створення належних умов праці та мотивації (особливо з огляду на гостру проблему професійного вигорання), ретельну професійну підготовку, достатнє фінансування на державному/регіональному/місцевому рівнях.

У 2017 р. за ініціативою НМАПО ім. П.Л. Шупика було видано підручники «Паліативна та хоспісна допомога», «Актуальні питання паліативної та хоспісної допомоги в практиці сімейного лікаря», де детально розглянуто психологічні й етичні нюанси.

«Часто погрози медикам і випадки агресії зумовлені відмовою в госпіталізації паліативних хворих (як відомо, до всіх відділень паліативної допомоги й хоспісів шалені черги, а місця звільняються лише після смерті когось із хворих). У середньому Україна забезпечена такими ліжками на 15%, у Києві показник ще нижчий. Це суттєвий фактор ризику для спеціалістів, які прибувають за викликом», – резюмував А.В. Царенко.

Відеоматеріалами, що демонструють напади на співробітників приймальних відділень, доповнив виступ **Роман Володимирович Деркач, заступник головного лікаря ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»**.

«2013 року постраждалий зламав стегнову кістку черговому лікарю-травматологу Київської лікарні швидкої медичної допомоги. Пацієнту не сподобалося, що в першу чергу допомога буде надаватися хворій, яка перебувала в критичному стані. За словами працівників столичної лікарні № 17, сутички в приймальному відділенні закладу відбуваються мало не щодня. У поліклініці м. Рівного чоловік, погрожуючи бойовою гранатою, вимагав надати йому допомогу позачергово. Частота таких випадків зростає», – повідомив Роман Володимирович.

У найближчому майбутньому планується створити лікарні інтенсивного лікування, на базі яких розміщуватимуться центри травми. Там надаватиметься цілодобова ургентна допомога (можливе одночасне перебування в приймальному відділенні представників обох сторін конфлікту).

Р.В. Деркач запропонував:

- підтримати законопроект № 6311;
- забезпечити цілодобову охорону закладів, що надають ургентну допомогу в режимі 24/7, Державною службою охорони (ДСО), якій дозволено використовувати вогнепальну зброю;
- виділити державне фінансування на охорону лікарень і поліклінік, які надають планову медичну допомогу і оснащені високовартісним обладнанням, забезпечити їх «тривожними кнопками»;
- чітко визначити категорії викликів, коли Національна поліція повинна надавати супровід медикам.

Під час круглого столу було проведено анкетування учасників. Його результати засвідчили надзвичайно високу поширеність протиправних посягань щодо медиків, виявили слабкі ланки в діяльності правоохоронних органів і дозволили визначити методи захисту, використанню яких надають перевагу медики (найбільший рівень підтримки отримав варіант «прийняття проекту Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо забезпечення безпечних умов надання медичної допомоги»). Наводимо деякі відповіді.

✓Чи стикалися ви з агресією або протиправними посяганнями з боку пацієнтів або їхніх друзів/родичів під час надання медичної допомоги? Чи опинялися серед потерпілих ваші колеги?

Особисто я стикалася з лайкою та погрозами. Фельдшера з центральної підстанції вбили, фельдшера та лікаря цієї ж бригади травмували (усі входили до складу кардіологічної бригади).

Ольга Бараннік,
фельдшер бригади ЕМД, м. Запоріжжя

Так, багато разів.

Сергій Бараннік,
лікар медицини надзвичайних станів (МНС), м. Запоріжжя

Погрози бригадам паліативної допомоги, водіям – це не рідкість.

Анатолій Царенко,
НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Так, доволі поширені погрози, грубі словесні образи.

Микола Замлинський,
завідувач відділення анестезіології,
реанімації та інтенсивної терапії, м. Миколаїв

На жаль, останнім часом це трапляється все частіше.

Ольга Керецман,
Херсонська міська клінічна лікарня ім. Є.Є. Карабелеша

За напрямом роботи реєструвалися випадки агресії щодо медичних працівників – у середньому 3-4 випадки на рік.

Олег Люлько,
управління охорони здоров'я (УОЗ) Харківської ОДА

Особисто не стикалася. Мали місце прояви агресії та заподіяння тілесних ушкоджень працівникам підпорядкованого медичного закладу – Обласного центру ЕМД.

Олександра Ленько,
УОЗ Чернігівської ОДА

Такі випадки траплялися з колегами з КЗ «Обласний центр ЕМД та медицини катастроф».

Денис Литвин,
департамент охорони здоров'я (ДОЗ) Херсонської ОДА

Насилля зазнавали колеги інших спеціальностей із лікувально-профілактичних закладів різного профілю – лікар-психіатр, лікар ЕМД.

Тарас Шип,
Львівське обласне патологоанатомічне бюро

Так, частіше з боку друзів чи родичів – це і моральні травми, і погрози.

Відповідь анонімна

Так. Досить часто стикалася у своїй практиці як з агресією, так і з протиправними посяганнями з боку пацієнтів та їхніх родичів під час надання медичної допомоги. Здебільшого серед потерпілих опинялися саме медичні працівники.

Наталія Хамко,
юрисконсульт КЛПЗ «Чернігівська обласна лікарня»

Стала жертвою нетверезого агресивного пацієнта в грудні 2016 р. За 34 роки роботи я неодноразово (як і багато моїх колег) потрапляла в складні ситуації.

Анна Даценко,
фельдшер бригади ЕМД,
Вишгородська станція ЕМД

Зустрічався в приймальному відділенні з агресивними батьками та відвідувачами хворих дітей.

Ярослав Лупуляк,
педіатр, м. Івано-Франківськ

Стала жертвою нападу у 2016 р. (офіційно зареєстрований випадок). Багато разів стикалася з агресивною поведінкою та протиправними діями на вуличних викликах і з боку родичів пацієнтів. Усі (!) мої колеги потерпали від насильства.

Зінаїда Сіфорова,
лікар МНС, Вишгородська станція ЕМД

✓Чи зверталися ви до правоохоронних органів з метою забезпечення захисту чи надання супроводу під час виконання службових обов'язків? Якщо ні, то чому? Якщо так, яким був результат?

Так, але нікого не покарано.

Сергій Бараннік,
лікар МНС, м. Запоріжжя

Так, одного разу навіть склали акт про адміністративне правопорушення.

Микола Замлинський,
завідувач відділення анестезіології,
реанімації та інтенсивної терапії, м. Миколаїв

Співробітники підпорядкованого закладу – Обласного центру ЕМД – зверталися. Як правило, представники правоохоронних органів прибували на виклик із запізненням (через 1-2 години) або взагалі не приїжджали, мотивуючи відсутністю вільних працівників.

Олександра Ленько,
УОЗ Чернігівської ОДА

Звертаємося постійно. Супровід отримуємо, а от допомогу в складних ситуаціях – не завжди.

Анна Даценко,
фельдшер бригади ЕМД, Вишгородська станція ЕМД

✓Які засоби захисту ви використовуєте в практиці?

Механізм виклику допомоги 102 шляхом натискання на «тривожну кнопку». Щоправда, він затягується в часі, недосконалий і, відповідно, неефективний. Та й «тривожні кнопки» є далеко не у всіх бригад.

Ольга Бараннік,
фельдшер бригади ЕМД, м. Запоріжжя

Викликаємо Національну поліцію телефоном. Є відеонагляд. Плануємо встановити «тривожну кнопку». Та на охорону лікувального закладу працівниками ДСО вже більше 10 років немає коштів.

Микола Замлинський,
завідувач відділення анестезіології,
реанімації та інтенсивної терапії, м. Миколаїв

Відвідувала психологічні тренінги.

Ольга Карецман,
Херсонська міська клінічна лікарня ім. Є.Є. Карабелеша

Курси самозахисту, психологічні тренінги.

Алла Супряга,
працівник профспілкової організації, м. Житомир

«Тривожна кнопка», звернення до Національної поліції.

Олег Люлько,
УОЗ Харківської ОДА

Засобів захисту жодних. Виручають багаторічний досвід, знання законів і наказів, особиста настороженість.

Зінаїда Сіфорова,
лікар МНС, Вишгородська станція ЕМД

✓Як особисто ви протидієте агресії або насиллю? Чи маєте власні професійні секрети щодо цього?

Вмовляння.

Ольга Бараннік,
фельдшер бригади ЕМД, м. Запоріжжя

Психологічний вплив.

Сергій Бараннік,
лікар МНС, м. Запоріжжя

У відділенні та на території лікарні є відеоспостереження.

Микола Замлинський,
завідувач відділення анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії, м. Миколаїв

Намагаємося словами знизити «градус» агресії.

Алла Супряга,
працівник профспілкової організації, м. Житомир

Словом, переконанням.

Світлана Чуєнко,
кардіолог, м. Херсон

Знання з психології, навички самозахисту, обізнаність щодо пацієнтів, які проживають на дільниці.

Руслан Добровольський,
сімейний лікар

Відмовляюся відвідувати психічно хворих, мотивуючи тим, що я психотерапевт. Надаю телефон диспансеру. Колегам у разі небезпеки раджу одразу звертатися в поліцію.

Мирон Островський,
Львівський міський психотерапевтичний центр

✓Які, на ваш погляд, засоби захисту мають бути в наявності під час надання медичної допомоги (супровід поліції, спеціальні засоби захисту, зброя і т. д.)?

Супровід поліції. Так, спеціальні засоби – це не обов'язково зброя. Але виникає питання: хто захистить медпрацівників при застосуванні ними спецзасобів?

Ольга Бараннік,
фельдшер бригади ЕМД, м. Запоріжжя

Супровід поліції.

Сергій Бараннік,
лікар МНС, м. Запоріжжя

Супровід поліції (як варіант – пост охорони).

Наталія Хамко,
юрисконсульт КЛПЗ «Чернігівська обласна лікарня»

Законодавче врегулювання, дозвіл на самозахист та на використання спеціальних засобів захисту.

Відповідь анонімна

Підвищення авторитету медичних працівників з боку держави.

Ярослав Лупуляк,
педіатр, м. Івано-Франківськ

Законодавчо прописана відповідальність за напад на працівників ЕМД. Чітка й негайна реакція правоохоронних органів на агресію щодо працівників ЕМД.

Зінаїда Сіфорова,
лікар МНС, Вишгородська станція ЕМД

Охорона лікувального закладу ДСО, патрулювання території силами поліції, відеонагляд, якщо необхідно – супровід поліції. Потрібні й спеціальні засоби захисту!

Микола Замлинський,
завідувач відділення анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії, м. Миколаїв

Підвищення свідомості населення щодо недопущення агресії проти медичних працівників, застосування більш суворого покарання зловмисників, які посягають на здоров'я та життя медиків.

Олег Люлько,
УОЗ Харківської ОДА

Мають бути «тривожна кнопка», спеціальні засоби захисту (сльозогінний газ, шокер), супровід поліції (у разі наявності підстав вважати, що існує загроза вчинення протиправних діянь).

Олександра Ленько,
УОЗ Чернігівської ОДА

Супровід поліції або служба охорони в кожному медичному закладі, особливо в тих, які надають цілодобову ургентну допомогу.

Наталія Круцько,
КЗ «Ківерцівське РТМО»

Дієвість законодавства.

Відповідь анонімна

Хоча наразі медичні працівники фактично беззахисні, до ідеї надання дозволу на використання зброї або спеціальних засобів ставляться здебільшого скептично. Переконані, що саме впевненість у відсутності покарання посилює агресію хворих, тож найбільш дієвим каталізатором змін стане посилення законодавчого регулювання.

Допоки ж законопроекти, що мають на меті покращити захист лікарів, обговорюються в численних інстанціях, медики продовжують працювати, сподіваючись на інтуїцію, вищі сили, допомогу колег і те, що «добро переможе зло».

«Не варто чекати прийняття закону № 6311. Я намагаюся вже зараз ініціювати спільні зустрічі за участю МОЗ, Національної поліції, ЗМІ та народних депутатів з метою якомога швидшого посилення заходів щодо забезпечення безпеки медиків під час надання допомоги хворим, – зауважила організатор заходу І. В. Сисоєнко. – Це один із пріоритетів моєї діяльності».

Підготувала ***Ольга Радучич***

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») Лілія Секелик**.

? Працюю у фармацевтичній компанії на 1 ставку та сумісником на 0,5 ставки в лікарні (комунальному закладі) на посаді лікаря. Чи зараховується зовнішнє сумісництво в загальний лікарський стаж і чи можу я претендувати на підвищення категорії, спираючись на цей стаж? Чи можуть мене звільнити за бажанням роботодавця, якщо я маю дитину віком до 3 років?

Статтею 74 Закону України «Про Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.10.1992 № 2801-XII визначається, що медичною діяльністю можуть займатись особи, які мають відповідну спеціальну освіту і відповідають єдиним кваліфікаційним вимогам, що встановлюються Міністерством охорони здоров'я України (МОЗ).

Відповідно до п. 1 Положення про порядок проведення атестації лікарів, затвердженого наказом МОЗ «Про подальше удосконалення атестації лікарів» від 19.12.1997 № 359 (далі – Порядок), атестація лікарів спрямована на вдосконалення діяльності закладів охорони здоров'я всіх форм власності для подальшого покращення надання медичної допомоги населенню.

Порядком передбачені такі види атестації лікарів:

- на визначення знань і практичних навичок з присвоєнням (підтвердженням) звання «лікар-спеціаліст»;
- на присвоєння кваліфікаційної категорії;
- на підтвердження кваліфікаційної категорії.

Відповідно до п. 7 розділу III Порядку кваліфікація лікарів-спеціалістів визначається атестаційною комісією за трьома кваліфікаційними категоріями: друга, перша, вища.

Для присвоєння відповідної категорії необхідно мати стаж за певною спеціальністю.

Проаналізувавши Порядок, можна дійти висновку, що робота лікарем за сумісництвом зараховується в загальний лікарський стаж для проходження атестації з метою отримання кваліфікаційної категорії.

Крім того, п. 14 Порядку передбачено право проводити атестацію лікарів за спеціальностями як за основним місцем роботи, так і за сумісництвом.

Ст. 12 Закону України «Про професійний розвиток працівників» від 12.01.2012 № 4312-VI передбачено категорії працівників, які звільняються від атестації, а саме:

- особи, які обіймали відповідну посаду менше одного року;
- одинокі матері або одинокі батьки, які мають дітей віком до 14 років;
- вагітні й особи, що перебувають у відпустці з догляду за дитиною або дитиною-інвалідом, інвалідом дитинства.

Термін їх атестації переноситься на відповідний період відпустки.

Відповідно до ст. 122 Кодексу законів про працю України при направленні працівників для підвищення кваліфікації з відривом від виробництва за ними зберігається місце роботи (посада) і здійснюються виплати, передбачені законодавством.

Згідно з Постановою Кабінету Міністрів України «Питання оплати праці працівників установ, закладів та організацій окремих галузей бюджетної сфери» від 11.05.2011 № 524 за медичними та фармацевтичними працівниками державних і комунальних закладів (установ), які направляються до закладів післядипломної освіти для підвищення кваліфікації, підготовки і перепідготовки, зберігається середня заробітна плата за кожним місцем роботи згідно із законодавством, тобто за основним місцем роботи та за сумісництвом.

При цьому збереження середньої заробітної плати за основним місцем роботи та на роботі за сумісництвом здійснюється тільки у випадку, якщо працівник на цих робочих місцях здійснює медичну або фармацевтичну діяльність і, відповідно, займає посаду медичного або фармацевтичного працівника.

Якщо ж на одному з цих робочих місць працівник займає посаду, яка не відноситься до посад медичних або фармацевтичних працівників, то середня заробітна плата за час підвищення кваліфікації, підготовки і перепідготовки зберігається лише за тим робочим місцем, на якому працівник займає посаду медичного або фармацевтичного працівника (лист Міністерства соціальної політики України від 31.08.2017 № 2288/0/101-17).

На жаль, із запитання не можна визначити, якої ви статі. Варто зауважити, що ст. 184 Кодексу законів про працю України надає певні гарантії жінкам. Так, заборонено звільняти жінку, яка має дитину віком до 3 років, за ініціативою власника, крім випадків повної ліквідації підприємства (це передбачає обов'язкове працевлаштування такої жінки).

Обов'язкове працевлаштування зазначених жінок здійснюється також у випадках їхнього звільнення після закінчення строкового трудового договору.

На період працевлаштування за ними зберігається середня заробітна плата, але не більше трьох місяців з дня закінчення строкового трудового договору.

ЛІМЗЕР

+ Домперидон 30 мг (пролонгованої дії)
Омепразол 20 мг (кишковорозчинний)

- підвищує евакуаторну і рухову активність шлунка
- пригнічує секрецію соляної кислоти
- усуває неприємні симптоми диспепсії та печію
- одна капсула на добу

ЗРУЧНЕ ДОЗУВАННЯ: ОДНА КАПСУЛА НА ДОБУ

ПРАЦЮЄ ЦІЛОДОБОВО!

Р.П. МОЗ України UA/6148/01/01 від 11.01.2018

М.А. Бичков, д.м.н., професор кафедри терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Сучасний підхід до корекції порушень моторно-евакуаторної функції травного каналу

М.А. Бичков

На сьогодні доведено, що велика кількість захворювань супроводжується порушенням моторної функції травного каналу. Практично всі органічні хвороби органів травлення (гастрит/дуоденіт, пептична виразка, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), хронічний панкреатит, злоякісні новоутворення) та переважна більшість неорганічної патології травної системи (функціональна диспепсія (ФД), синдром подразненого кишечнику – СПК) супроводжуються зниженням або прискоренням моторної активності травного каналу [1].

В одних випадках моторні порушення визначатимуть характер клінічних ознак, в інших – будуть другорядними, однак наявні практично завжди. Власне, це закономірно, оскільки характер моторики перебуває в тісному зв'язку зі станом органів травлення, а також під контролем нервових та гуморальних механізмів вищого рівня. Такі симптоми гастроентерологічних захворювань, як відрижка, печія, нудота, блювання, втрата апетиту, відчуття раннього насичення, тяжкість в епігастрії, здуття живота, виникають унаслідок порушень моторики. При ендоскопічному дослідженні моторні порушення виявляють у 18-50% обстежених [6].

Диспепсичні симптоми (біль і неприємні відчуття, що виникають у животі під час їди або в різний час після неї; метеоризм, порушення випорожнень) мають місце приблизно у 20-45% населення Європи та Америки. Але лише в 33-40% випадків виявляють захворювання, що пояснюють органічну природу цих симптомів, натомість у 60-67% – діагностують ФД. Загалом на диспепсичні прояви страждають від 25 до 40% осіб у популяції, а кількість звернень зі скаргами на диспепсію становить близько 5-7% від усіх звернень до лікарів первинної допомоги [6].

Прикладом стану, який супроводжується синдромом диспепсії, може бути ГЕРХ – одна з найпоширеніших патологій у структурі кислотозалежних захворювань. Згідно з результатами статистичних досліджень, проведених у різних країнах, ГЕРХ діагностують у 10-40% дорослого населення, причому захворюваність на ГЕРХ невпинно зростає [3]. В Україні на ГЕРХ страждає 10-15% дорослого населення [4].

Одним з механізмів виникнення постпрандіальних рефлюксів і печії є порушення моторної функції шлунка, коли їжа погано перемішується з його вмістом, унаслідок чого формується шар кислоти безпосередньо біля кардії, так звана кислотна кишеня. Власне, підвищена кислотність, жовчні кислоти шлункового вмісту і наявна тривалий час кислотна кишеня призводять не тільки до розвитку печії, а й до появи симптомів диспепсії. При цьому характерна для ФД скарга на тяжкість в епігастрії після їди зустрічається у хворих на ГЕРХ навіть частіше, ніж її класичний симптом – печія. Для багатьох пацієнтів диспепсія і гастроезофагеальний рефлюкс взаємопов'язані [3].

Згідно з літературними даними в пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ спостерігаються більша поширеність симптомів диспепсії і гірша відповідь на терапію лише інгібіторами протонної помпи (ІПП) порівняно з відповідними показниками в осіб з ерозивним езофагітом [7]. Інші дослідження виявили часте поєднання ФД, ГЕРХ і СПК з високою поширеністю диспепсії [9]. Також встановлено, що у віковій групі до 60 років ГЕРХ часто поєднується з хронічним панкреатитом (34%), стеатозом печінки (21,6%), пептичною виразкою в анамнезі (18,9%), хронічним холециститом (16,6%), які можуть супроводжуватися симптомами диспепсії [3].

Лікування ГЕРХ має бути спрямоване на зменшення рефлюксу, зниження негативних властивостей рефлюктату, покращення стравохідного кліренсу і захист слизової оболонки стравоходу. Незважаючи на широкий спектр етіопатогенетичних ланок формування ГЕРХ, провідним напрямом у лікуванні типових й атипових форм захворювання та його ускладнень визнано кислотосупресивну терапію. Одними з найефективніших антисекреторних препаратів для лікування хворих на ГЕРХ є ІПП. Тривалість терапії залежить від ступеня ушкодження слизової оболонки стравоходу [10]. Так, за множинних ерозій стравоходу (стадії B-D за Лос-Анджелеською класифікацією), а також за наявності ускладнень ГЕРХ курс лікування має бути щонайменше 8 тиж. Однак підвищення ефективності лікування ГЕРХ кислотосупресивними засобами за рахунок збільшення дозування препарату і тривалості терапії призводить до появи небажаних явищ, зумовлених тривалою кислотосупресією, як-от порушення всмоктування кальцію, заліза і цинку. Також відомо, що кислотосупресивна терапія не усуває порушень моторно-евакуаторної функції органів езофагогастродуоденальної і жовчовидільної систем, гіперчутливість стравоходу і цитотоксичний вплив на слизову оболонку стравоходу компонентів рефлюктату. Недостатня ефективність антисекреторних препаратів у пацієнтів із симптомами ГЕРХ також пов'язана з порушенням очищення (кліренсу) стравоходу від агресивних складників рефлюктату, збільшенням тривалості його негативного впливу на стравохід [3].

Таким чином, сучасні погляди на органічні захворювання стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки (пептична виразка, ГЕРХ, пухлини, жовчнокам'яна хвороба, хронічний панкреатит) передбачають призначення як кислотосупресивної фармакотерапії, так і препаратів, дія яких спрямована на відновлення моторно-евакуаторної функції цих органів.

У низці робіт показано, що ефективність та безпека медикаментозного лікування диспепсичних проявів збільшуються при одночасному застосуванні ІПП і прокінетиків. Раціональним вибором є використання комбінацій кислотосупресивного препарату з доведеною ефективністю та безпечного прокінетика (наприклад, селективного блокатора дофамінових рецепторів домперидону), бажано з повільним вивільненням, що забезпечило б адекватну терапевтичну концентрацію діючої речовини протягом 12-24 год [5, 8, 11]. На фармацевтичному ринку України представлений комбінований препарат Лімзер виробництва компанії «Мега». Одна капсула препарату Лімзер містить 0,02 г омепразолу в кишковорозчинних гранулах та 0,03 г домперидону в особливій формі випуску – гранули з пролонгованим вивільненням (форма SR). Завдяки використанню форми SR забезпечується достатня терапевтична концентрація домперидону протягом тривалого часу, що дозволяє застосовувати Лімзер 1 раз на добу (рекомендується прийом ліків за 15-30 хв до їди).

Метою дослідження було проаналізувати результати лікування пацієнтів з ГЕРХ та хронічним гастритом/дуоденітом комбінованим препаратом Лімзер за показниками динаміки клінічної картини та вмістом іонів кальцію в слині і шлунковому соку.

Матеріали і методи

Проведено комплексне обстеження 33 хворих (неерозивна форма ГЕРХ мала місце в 11 осіб, ерозивна форма ГЕРХ – у 7 пацієнтів, хронічний гастрит/дуоденіт – у 15 учасників). Усім хворим до та після лікування проводили анкетування за допомогою модифікованої анкети Лікерта, ендоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового каналу, визначення вмісту іонів кальцію в слині та шлунковому соку.

Відбір слини здійснювався натще, після полоскання ротової порожнини дистильованою водою. Відбір шлункового соку проводився під час ендоскопічного обстеження пацієнтів за допомогою електровідсмоктувача. Уміст кальцію в слині та шлунковому соку вимірювали за допомогою кальційчутливого барвника арсеназо III. Нормальні значення рівня кальцію в слині та шлунковому соку людини встановлені за даними 22 практично здорових добровольців. У дослідження не включали пацієнтів із захворюваннями ротової порожнини.

Усі пацієнти отримували препарат Лімзер по 1 капсулі на добу за 15-30 хв до їди протягом 3-4 тиж.

Таблиця. **Частота клінічних проявів**

Клінічні прояви		До лікування, n (%)	Через 7 днів лікування, n (%)	Після лікування, n (%)
ГЕРХ	Печія	16 (88,9%)	3 (16,7%)	–
	Відрижка кислим	13 (72,2%)	1 (5,6%)	–
	Неприємний кислий присмак у роті	15 (83,3%)	1 (5,6%)	–
Гастрит/дуоденіт	Біль в епігастральній ділянці	15 (100%)	5 (33,3%)	–
	Гіркий присмак у роті	5 (33,3%)	–	–

Результати та обговорення

Інтенсивність і частота клінічних проявів до лікування були різноманітними. Скарги могли виникати натщесерце, після прийому їжі, або навпаки, зменшувалися після їди. Дані стосовно динаміки клінічних проявів наведено в таблиці. Основною скаргою хворих на ГЕРХ була печія (88,9% випадків), 72,2% пацієнтів мали регургітацію кислим, 83,3% учасників постійно відчували неприємний кислий присмак у роті. Пацієнти з гастритом/дуоденітом скаржилися на біль в епігастральній ділянці різної інтенсивності (100%), на гіркий присмак у роті нарікали 33,3% хворих.

Як видно з таблиці, через 7 днів від початку прийому препарату скарги на печію зберігалися лише в 3 (16,7%) пацієнтів з ГЕРХ, ще двоє осіб скаржилися на незначну регургітацію кислим і неприємний присмак у роті. Однак після завершення лікування (через 4 тиж) у хворих були повністю відсутні клінічні прояви ГЕРХ. У пацієнтів з гастритом/дуоденітом болі в епігастральній ділянці через 7 днів від початку терапії відзначалися в 5 (33,3%) випадках. На гіркий присмак у роті хворі перестали скаржитися вже на 7-й день від початку лікування. Після завершення терапії (через 3 тиж) пацієнти не висловлювали жодних скарг.

! Отримані результати свідчать про те, що комбінований препарат Лімзер є ефективним у лікуванні хворих на ГЕРХ і гастрит/дуоденіт. Пацієнти відзначали добру переносимість препарату та швидке усунення диспепсичних скарг. Побічних дій, пов'язаних з прийомом препарату, не виявлено. Таким чином, Лімзер сприяє як ефективному пригніченню секреції соляної кислоти, так і нормалізації перистальтики шлунка й прискоренню евакуації шлункового вмісту до дванадцятипалої кишки; при цьому прийом препарату в режимі один раз на добу покращує комплаєнс пацієнтів.

У попередніх дослідженнях було встановлено статистично достовірне зниження рівня іонізованого кальцію в слині у хворих на ГЕРХ порівняно з відповідним показником у здорових осіб [2]. Тому актуальним є вивчення змін концентрації кальцію в слині та шлунковому соку до і після лікування комбінованим препаратом, що дозволить диференційовано підходити до діагностики та лікування таких пацієнтів.

Встановлено, що в пацієнтів з ГЕРХ достовірно знижується рівень іонізованого кальцію в слині (до 0,28 ммоль/л у групі з ерозивною формою ГЕРХ і до 0,43 ммоль/л серед осіб з неерозивною ГЕРХ проти 1,03 ммоль/л у контролі) та шлунковому соку (до 0,17 ммоль/л у групі з ерозивною формою ГЕРХ і до 0,36 ммоль/л серед осіб з неерозивною ГЕРХ проти 1,19 ммоль/л у контролі; $p<0,05$). Виявлено, що для інтенсивності такої зміни характерний прямопропорційний зв'язок зі ступенем патологічних змін у стравоході.

Встановлено, що серед пацієнтів з гастритом/дуоденітом рівень іонізованого кальцію в слині також достовірно був зниженим і становив 0,64 ммоль/л, а в шлунковому соку – 0,83 ммоль/л.

! Отже, визначення рівня іонізованого кальцію слини та шлункового соку з виведенням коефіцієнту їх співвідношення дозволяє диференціювати ГЕРХ і гастрит/дуоденіт.

Після проведеного лікування встановлено достовірне підвищення вмісту іонізованого кальцію в слині у пацієнтів обох груп. Таким чином, динаміка показників кальцію слини може бути ефективним неінвазивним методом оцінки лікування ГЕРХ, гастриту/дуоденіту.

Висновки

1. Лімзер виявив позитивний клінічний ефект без побічних впливів як у хворих на ГЕРХ, так і в пацієнтів з гастритом/дуоденітом.

2. Визначення концентрації іонізованого кальцію слини та шлункового соку з виведенням коефіцієнту їх співвідношення може бути як важливим скринінговим методом ранньої діагностики, так і надійним оціночним показником ефективності фармакотерапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Допоможе позбутися симптомів рефлюксу при ГЕРХ будь-якого ступеня тяжкості[1,5]

- **ШВИДКО!***
  Позбавлення від печії вже через 3 хвилини [2]
- **ЕФЕКТИВНО!**
  Вплив на всі прояви рефлюксу[3], включаючи позастравохідні та симптоми диспепсії[4]
- **НАДОВГО!**
  *Полегшення триває до 4 годин** після прийому*
- **НАДІЙНО!**
  Незалежно від ступеня тяжкості та тривалості захворювання [1, 5, 6]

1. ГЕРХ. Уніфікований Клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Наказ МОЗ України від 31.10.2013 №943. **2.** Strugala V., Dettmar P.W. et al. A randomized, controlled crossover trial to investigate times tp onset of the perception of soothing and cooling by over-the counter heartburn treatments. The Journal of International Medical Research, 2010;38:449-457. **3.** Калягин А.Н., Феснер Т.В. Гавискон в ведении больных с внепищеводными появлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Приложение Concilium Medicum. Гастроэнтерология, 2013;1:14-17. **4.** Thomas E. Wade A. et al. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting, alginate-antacid (Gaviscon Double Action) – a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal disease. Aliment Pharmacol Ther, 2014;doi:10.111/apt. 12640. **5.** Poynard T. Relapse rate of patients after healing of oesophagitis – a prospective study of alginate as self-care treatment for 6 month. Aliment Pharmacol and Ther, 1993;7(4):385-92. **6.** Willams D.L., Haigh G.G., Redfern J.N. The symptomatic treatment of heartburn and dyspepsia with Liquid Gaviscon: a multicenter general practitioner study. J Int Med Res, 1979;7(6):551-555.

* відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГАВІСКОН® ПОДВІЙНОЇ ДІЇ. ** відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГАВІСКОН® ФОРТЕ М'ЯТНА СУСПЕНЗІЯ.

ГАВІСКОН® М'ЯТНА СУСПЕНЗІЯ, суспензія оральна по 150 мл у флаконах: Р.П. №UA/6865/01/02, Наказ МОЗ України від 20.09.2017 №116;
ГАВІСКОН® М'ЯТНІ ТАБЛЕТКИ, таблетки жувальні № 24: Р.П. №UA/6865/02/01, Наказ МОЗ України від 08.02.2014 №109, дата останнього перегляду інструкції 12.05.2017;
ГАВІСКОН® ПОЛУНИЧНІ ТАБЛЕТКИ, таблетки жувальні № 16: Р.П. №UA/9210/01/01, Наказ МОЗ України від 15.01.2015 №11; дата останнього перегляду інструкції 16.03.2016;
ГАВІСКОН® ФОРТЕ М'ЯТНА СУСПЕНЗІЯ, суспензія оральна по 10 мл у саше № 20: Р.П. №UA/6865/01/01, Наказ МОЗ України від 13.10.2017 №1256;
ГАВІСКОН® ПОДВІЙНОЇ ДІЇ, суспензія оральна по 150 мл у флаконах; по 10 мл у саше № 24: Р.П. №UA/13393/01/01, Наказ МОЗ України від 23.01.2014 №67, дата останнього перегляду інструкції 17.02.2016;
ГАВІСКОН® ПОДВІЙНОЇ ДІЇ, таблетки жувальні № 24: Р.П. №UA/13353/01/01, Наказ МОЗ України від 22.11.2013 №999.

Протипоказання, побічні реакції: детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. ***Категорія відпуску***: без рецепта. ***Виробник:*** Реккітт Бенкізер Хелскер (Юкей) Лімітед, Денсом Лейн, Східний Йоркшир, Халл, HU8 7DS, Велика Британія. ***Представник заявника в Україні***: ТОВ «РЕККІТТ БЕНКІЗЕР УКРАЇНА», Україна, 04073 Київ, пр. Степана Бандери, 28А, літера Г, оф. 80, тел.: +38(044) 390 50 41. ***У випадку виникнення небажаних реакцій*** звертайтеся за тел.: **0 800 300 338** або електронною адресою: contact_ua@rb.com. Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків з мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора. ***Дата друку***: 03.2018.

МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.

НОВОСТИ ВОЗ

Мировые лидеры присоединяются к новой инициативе по борьбе с неинфекционными заболеваниями

16 февраля Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила об учреждении новой комиссии высокого уровня, в состав которой вошли главы государств, министры, лидеры в области здравоохранения и развития и предприниматели. Эта группа специалистов предложит смелые и инновационные решения, необходимые для ускорения действий по профилактике и борьбе с основными причинами смерти на планете – с неинфекционными болезнями (НИЗ), такими как болезни сердца и легких, рак и диабет.

Сопредседателями Независимой глобальной комиссии высокого уровня ВОЗ по НИЗ являются: президент Уругвая Табаре Васкас, президент Шри-Ланки Майтрипала Сирисена, президент Финляндии Саули Ниинисте, министр здравоохранения Российской Федерации Вероника Скворцова и бывший федеральный министр Пакистана Санья Ништар.

Из каждых десяти ежегодных случаев смерти семь происходят в результате НИЗ, основными причинами которых является употребление табака, алкоголя, нездоровое питание и отсутствие физической активности. Более 15 миллионов людей в возрасте от 30 до 70 лет ежегодно умирают от НИЗ. Эти болезни все шире распространяются в странах с низким и средним уровнем дохода – на них приходится половина случаев преждевременной смерти от НИЗ. Многие можно предотвратить благодаря своевременной диагностике и качественному и доступному по стоимости лечению.

Майкл Р. Блумберг, глобальный посол ВОЗ по вопросам неинфекционных заболеваний и член комиссии, заявил: «Впервые в истории от неинфекционных заболеваний, таких как болезни сердца и диабет, умирает больше людей, чем от инфекционных болезней. Чем шире будет общественная поддержка для спасения человеческих жизней (над этим и будет работать комиссия), тем большего прогресса мы сможем добиться во всем мире».

Новая комиссия, учрежденная Генеральным директором ВОЗ Тедросом Адханомом Гебрейесусом, будет функционировать до октября 2019 года. Она предоставит практически осуществимые рекомендации третьему Совещанию высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по НИЗ, проведение которого намечено на вторую половину 2018 года. Первый доклад комиссии будет представлен в начале июня.

Сопредседатель Ништар отметила, что учреждение комиссии совпало по времени с подготовкой к Совещанию высокого уровня ООН по НИЗ. «В этом году правительства будут отчитываться за прогресс, достигнутый в области защиты своих граждан от НИЗ, – заявила Ништар. – И хотя в некоторых странах и регионах наблюдаются улучшения, общий прогресс идет недопустимо медленными темпами. Слишком большое число людей страдает и умирает от НИЗ, а их семьям, сообществам и правительствам приходится нести людские потери и экономические убытки».

Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила целый ряд наиболее эффективных мер ВОЗ и других выгодных по стоимости мероприятий, которые продемонстрировали свою продуктивность в предотвращении и отсрочивании большинства случаев преждевременной смерти от НИЗ.

По мнению ВОЗ, в основе позитивного опыта родов лежит поддерживающая медицинская помощь

15 февраля Всемирная организация здравоохранения выпустила новые рекомендации в целях установления глобальных стандартов по оказанию медицинской помощи здоровым беременным женщинам и уменьшению числа излишних медицинских вмешательств.

По оценкам экспертов, во всем мире ежегодно происходит 140 миллионов родов. Большинство из них протекает без осложнений для женщин и детей. Тем не менее на протяжении последних 20 лет врачи стали все чаще прибегать к медицинским вмешательствам, которые ранее использовались только для предотвращения рисков или лечения осложнений, таким как введение окситоцина для стимулирования родовой деятельности или кесарево сечение.

«Мы хотим, чтобы женщины рожали в безопасной обстановке, в присутствии квалифицированных специалистов по родовспоможению, в хорошо оборудованных медицинских учреждениях. Однако возрастающая медикализация нормально протекающих родов подрывает природные способности женщин рожать детей», – заявила Принсес Нотемба Симелела, помощник Генерального директора ВОЗ по вопросам семьи, женщин, детей и подростков.

Роды – это нормальный физиологический процесс, который может протекать без осложнений. Однако исследования свидетельствуют о том, что значительная часть здоровых беременных женщин подвергается по крайней мере одному клиническому вмешательству во время схваток и родов.

Новое руководство ВОЗ содержит 56 основанных на фактических данных рекомендаций в отношении мер медицинской помощи, необходимых во время и после родов для женщины и ее ребенка. Они включают возможность присутствия близкого человека во время схваток и родов; обеспечение уважительного отношения и надлежащей коммуникации между женщинами и провайдерами медицинских услуг; соблюдение личного пространства и конфиденциальности; предоставление женщинам права принимать решения в отношении способов обезболивания, позиций, принимаемых при схватках и родах, и естественных потуг.

В новом руководстве ВОЗ отмечается уникальность каждых схваток и родов и разная продолжительность первой активной стадии родов. Во время первых родов схватки обычно длятся не более 12 часов, а при последующих – не более 10.

Для уменьшения числа излишних медицинских вмешательств в руководстве ВОЗ указывается, что раскрытие шейки матки во время первой активной стадии родов со скоростью 1 см в час (по данным партограммы, или схемы, используемой для регистрации нормального течения родов) у некоторых женщин не может быть точным критерием для выявления риска неблагоприятного исхода родов. В руководстве подчеркивается, что одно лишь замедленное раскрытие шейки матки не должно быть показанием для стимулирования родовой деятельности или ускорения рождения ребенка.

Излишние меры вмешательства во время родов распространены в странах с низким и средним уровнем дохода, что зачастую истощает и без того скудные ресурсы некоторых стран.

Растет число женщин, рожающих в медицинских учреждениях в присутствии квалифицированных работников здравоохранения. При этом каждый день около 830 женщин в мире умирают в результате осложнений беременности и родов, и большинство из этих случаев можно было бы предотвратить при оказании эффективной медицинской помощи.

Специалисты здравоохранения должны разъяснять здоровым беременным женщинам, что продолжительность родов у разных женщин варьируется в больших пределах. И хотя значительная часть женщин предпочитает, чтобы схватки и роды протекали естественно, они также признают тот факт, что роды могут быть непредсказуемы и сопряжены с риском и что необходим тщательный мониторинг и иногда медицинское вмешательство. Даже когда меры вмешательства необходимы, женщины обычно хотят сохранить чувство личного контроля (совместное пребывание с детьми сразу же после родов, участие в принятии решений и др.).

Официальный адрес: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA расширило показания к применению препарата Имфинзи с целью снижения риска прогрессирования немелкоклеточного рака легких

16 февраля Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (The U.S. Food and Drug Administration – FDA) одобрило препарат Имфинзи (дурвалумаб) для лечения пациентов с неоперабельным немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) III стадии, который не прогрессирует после применения химиолучевой терапии.

«Это первое лечение, одобренное для неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III стадии с целью снижения риска прогрессирования заболевания у пациентов без ухудшения состояния после химиолучевой терапии», – сказал Ричард Паздур, директор Центра онкологических исследований FDA и исполняющий обязанности директора Управления гематологических и онкологических продуктов Центра по оценке и исследованиям лекарственных средств FDA. «Для пациентов с раком легких III стадии, который невозможно удалить хирургическим путем, нынешний подход к профилактике прогрессирования – это применение химиолучевой терапии. Одобренный препарат, как было показано, предотвращает прогрессирование рака в течение более длительного времени после химиолучевой терапии».

Рак легких в США лидирует в структуре смертности от злокачественных новообразований. Согласно данным Национального института рака США (NCI), в 2017 году было выявлено 222 500 новых случаев рака легких и 155 870 человек умерло в этом году. НМРЛ является наиболее распространенным типом рака легких. Третья стадия данного заболевания означает, что опухоль распространилась на соседние лимфатические узлы или на другие части тела вблизи легких.

Препарат Имфинзи ингибирует мембранные белки PD-1/PD-L1, которые играют важную роль в регуляции иммунной системы. Блокируя их, Имфинзи помогает иммунной системе организма атаковать раковые клетки. В 2017 году Имфинзи был зарегистрирован FDA по ускоренной процедуре одобрения для лечения некоторых пациентов с локальным или метастатическим раком мочевого пузыря.

Основанием для одобрения Имфинзи в качестве средства для лечения неоперабельного НМРЛ III стадии послужило рандомизированное исследование с участием 713 пациентов, у которые рак не прогрессировал после химиолучевой терапии. По его результатам, медиана выживаемости без прогрессирования для пациентов, принимавших Имфинзи, составила 16,8 мес по сравнению с 5,6 мес для пациентов, получавших плацебо. Кроме того, спонсор согласился на проведение постмаркетингового исследования, в котором будет изучаться продолжительность жизни пациентов после лечения Имфинзи (общая выживаемость).

На фоне приема препарата отмечались такие побочные эффекты: инфекции и реакции, связанные с инфузией, кашель, усталость, воспаление легких (пневмонит / радиационный пневмонит), инфекции верхних дыхательных путей, затрудненное дыхание (одышка) и сыпь. К серьезным побочным эффектам относятся иммунно-опосредованные реакции, такие как пневмонит, гепатит, колит, эндокринопатии и нефрит. Имфинзи может нанести вред развивающемуся плоду, поэтому женщинам следует сообщать о потенциальном риске для плода и использовании эффективной контрацепции.

Препарат производит компания AstraZeneca.

FDA одобрило новую терапию для лечения некоторых видов рака простаты, используя новую клиническую конечную точку в исследовании эффективности препарата

14 февраля FDA одобрило препарат Эрлеада (апалутамид) для лечения пациентов с раком предстательной железы, который не метастазирует, но продолжает расти, несмотря на применение гормональной терапии. Это первое одобренное FDA лечение неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ).

«FDA оценивает множество методов, с помощью которых можно измерить эффективность препаратов для лечения раковых заболеваний, называемых конечными точками, – сказал Ричард Паздур. – Эрлеада оказывала достоверное влияние на эту конечную точку. Это демонстрирует нашу приверженность к использованию новых конечных точек для ускорения доступа к важным методам лечения».

По данным Национального института рака США (NCI), рак предстательной железы является второй по распространенности формой рака у мужчин в США. Согласно оценкам NCI, в 2017 году диагноз «рак простаты» был установлен 161 360 мужчинам и 26 730 человек умерло от этого заболевания. Приблизительно от 10 до 20% случаев рака предстательной железы устойчивы к кастрации. Эрлеада работает, блокируя действие андрогенов на опухоль. Известно, что андрогены, в частности тестостерон, могут способствовать росту опухоли.

Безопасность и эффективность Эрлеады основана на рандомизированном клиническом исследовании, в котором участвовало 1207 пациентов с неметастатическим КРРПЖ. Пациенты либо получали исследуемый препарат, либо плацебо. Все больные также проходили гормональную терапию аналогом гонадотропинвысвобождающего гормона (GnRH) либо им проводили хирургическое вмешательство, чтобы снизить количество тестостерона в организме (хирургическая кастрация). Медиана выживаемости без метастазов для пациентов, принимавших Эрлеада, составила 40,5 мес по сравнению с 16,2 мес для пациентов, получивших плацебо.

Наиболее частыми побочными эффектами Эрлеады являются усталость, повышение артериального давления, сыпь, диарея, тошнота, потеря веса, боль в суставах, снижение аппетита, переломы, судороги и отеки в конечностях.

Препарат разработан компанией Janssen Pharmaceutical Companies.

Официальный адрес FDA: www.fda.gov

Подготовила ***Ольга Татаренко***

ЛІВОЛІН
Форте

Наказ МОЗ України UA/5581/01/01 №921
від 28.04.2017р.,
відпускається без рецепту

MEGA

Потрійний захист печінки!

Комплекс фосфоліпідів та мультивітамінів захищає клітини печінки від стероїдіндукованої токсичності

Анаболічні андрогенні стероїди (ААС) – синтетичні хімічні речовини, створені шляхом модифікації трьох природних стероїдних гормонів: тестостерону, нандролону та дигідротестостерону. Ця модифікація проводиться для послаблення андрогенних ефектів зі збереженням або посиленням анаболічних ефектів. ААС можуть застосовуватись ін'єкційно, перорально або трансдермально. Незалежно від способу призначення (проте частіше при пероральному прийомі) вони асоціюються з гепатотоксичними ефектами внаслідок структурних змін (алкілування, метилювання і т. ін.). Останніми роками ААС-індукована гепатотоксичність розглядається як перспективна модель для вивчення ефективності гепатопротекторних препаратів.

Анаболічні стероїди часто використовуються в бодібілдингу для збільшення м'язової маси, фізичної сили та витривалості. Звичайним явищем є самостійне призначення кількох пероральних та/або ін'єкційних сполук у надфізіологічних дозах. Для зменшення ААС-індукового ураження печінки широко застосовуваним є призначення гепатопротекторних препаратів на основі ессенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ).

Метою цього дослідження було вивчити ефективність комплексу ЕФЛ з вітамінами в пацієнтів, які непрофесійно займаються спортом і зловживають ААС.

Методи

У дослідження включили 320 здорових пацієнтів – бодібілдерів-аматорів та осіб, які непрофесійно займалися різними видами спорту у фітнес-клубах, спортивних школах, центрах здоров'я тощо. Серед них 160 пацієнтів зловживали анаболічними стероїдами, які вони самостійно отримували та призначали на свій розсуд. Сорока чотирьом із цих 160 осіб був додатково призначений комплекс ЕФЛ з вітамінами (група А); інші 116 пацієнтів застосували лише ААС (група Б). Особи, які не приймали ААС та досліджуваний препарат, слугували контролем (група В). До початку дослідження пацієнти груп А та Б мали утримуватися від застосування ААС протягом принаймні 5 тиж (т. зв. період вимивання).

Пацієнти трьох груп були добре збалансовані за віком, статтю та видом спорту. Вік учасників варіював від 20 до 45 років (у середньому 26,7 року), жінок було 36,3%.

Досліджуваний препарат[1] являв собою лікарський засіб у формі м'яких желатинових капсул; одна капсула містила 300 мг натуральних ессенціальних поліненасичених фосфоліпідів та вітаміни Е (токоферол), B_1 (тіамін), B_2 (рибофлавін), B_6 (піридоксин), B_{12} (ціанокобаламін) та B_3 (нікотинамід). Спосіб застосування і доза препарату відповідали рекомендованим в інструкції.

Усі учасники отримали персоналізовані дієтичні плани залежно від індексу маси тіла (ІМТ) із розподіленням енергетичної цінності 55% вуглеводів, 35% білків та 10% жирів. Протягом дослідження не дозволялося вживати алкоголь, кофеїн, карнітин, попередники гормонів, андростендіон та інші речовини, які могли б вплинути на результати. Пацієнти виконували силові вправи 5 разів на тиждень за стандартизованою схемою: тренування двох великих груп м'язів + м'язи живота та нижньої частини спини + 20 хв кардіоваскулярного навантаження. Усі учасники не мали значимих соматичних захворювань і не приймали будь-яких додаткових медикаментів.

До початку дослідження та в подальшому кожні 10 днів у пацієнтів визначали сироваткові рівні аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), γ-глутамилтранспептидази (ГГТП) і креатинкінази. Загалом у кожного учасника було проведено 7 таких досліджень.

Результати

Учасники груп А та Б самостійно використовували принаймні два пероральні і два ін'єкційні ААС у схемах тривалістю 8 тиж. Застосовані пероральні ААС включали флюоксиместерон, метилтестостерон, оксандролон, станозолол, етилестренол, тестостерону ундеканоат, метандростенолон тощо, ін'єкційні ААС – синтентичні форми надролону й тестостерону, метиландростендіол, оксаболону ципіонат та ін. Ці препарати використовувалися циклами в різних дозах (від мінімальних до надфізіологічних).

Спостереження тривало 60 днів. На початку сироваткові рівні печінкових ферментів перебували в нормальному діапазоні в пацієнтів трьох груп, крім креатинкінази (це було очікуваним, оскільки всі учасники тренувалися). Наприкінці дослідження печінкові ферменти значно підвищилися в усіх групах, проте в контрольній групі та групі А (додаткового лікування комплексу ЕФЛ із вітамінами) це підвищення не перевищило верхньої межі норми (ВМН). Натомість у групі Б рівні печінкових ферментів були значно вищі за ВМН.

На рисунку представлені зміни печінкових ферментів протягом дослідження (рівень на заключному візиті мінус початковий рівень, тобто Δ). Пацієнти групи Б (зловживання ААС за відсутності прийому гепатопротектора) мали значно вищі Δ всіх ферментів порівняно з групами А і В. Пацієнти групи А (ААС + комплекс ЕФЛ із вітамінами) порівняно з контролем мали подібні Δ, крім креатинкінази, яка була нижчою в групі А, та ЛДГ, яка була вищою в групі В.

У пацієнтів групи Б спостерігалася статистично значима кореляція ступеня зловживання ААС та тяжкості дисфункції печінки. Зокрема, ступінь зловживання позитивно асоціювався зі ступенем змін (Δ) всіх печінкових ферментів, крім ГГТП і креатинкінази.

Обговорення

Результати спостереження 320 осіб, які виконували однакові фізичні вправи (з них 160 зловживали ААС), свідчать, що комплекс ЕФЛ із вітамінами ефективно захищає клітини печінки від стероїдіндукованого ушкодження. Натомість у пацієнтів, які не отримували досліджуваний гепатопротектор, це ушкодження проявлялося підвищенням рівнів печінкових ферментів понад норму.

У попередніх дослідженнях було встановлено, що інтенсивні фізичні навантаження навіть за відсутності застосування ААС можуть зумовити підвищення рівнів трансаміназ і креатинкінази внаслідок мікротравматизації м'язів. Незважаючи на це, у групі А (ААС + комплекс ЕФЛ із вітамінами) середні значення печінкових ферментів наприкінці спостереження не перевищували ВМН і статистично не відрізнялися від таких у контрольній групі. Натомість у групі Б ступінь підвищення печінкових ферментів був безпосередньо пов'язаний зі ступенем зловживання ААС. Таким чином, ААС чинять прямий ушкоджувальний вплив на печінку, проте за умови застосування ААС і комплексу ЕФЛ із вітамінами гепатотоксичні ефекти значно послаблюються – рівні печінкових ферментів підвищувались, але залишались у межах норми.

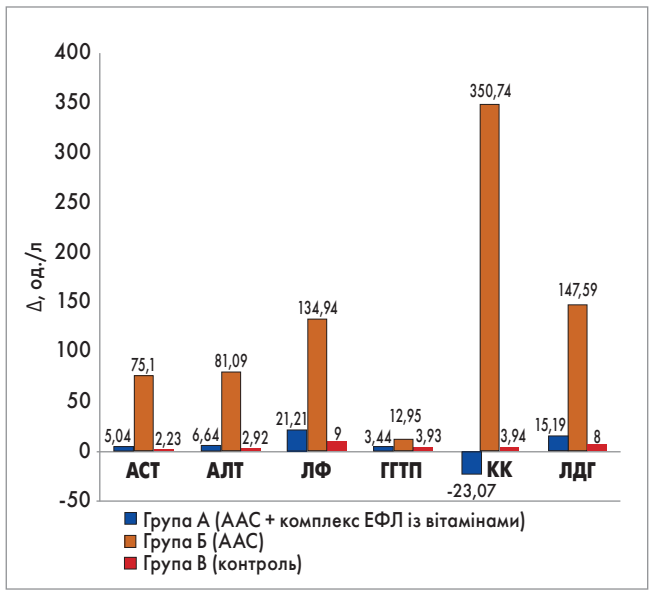


Рис. Значення Δ (9-й тиждень мінус 0-й тиждень) печінкових ферментів у трьох групах терапії

Ураження печінки можуть зумовлювати всі ААС, проте найбільш гепатотоксичними є пероральні С-17 α-алкільовані ААС. Механізм ААС-індукованої гепатотоксичності є складним і до кінця не вивченим. Ранні дослідження показали, що хронічне застосування високих доз ААС може спричиняти дисфункцію і рак печінки внаслідок зниження рівнів CYP та цитохрому b5, які відповідають за здатність печінки знешкоджувати ксенобіотики. Гістологічно в центролобулярних гепатоцитах розвивалися запальні й дегенеративні вогнища, а також збільшувалася частка клітин у S-фазі, що асоціюється з підвищеним ризиком розвитку аденокарциноми печінки. Проте найбільш раннім проявом цих процесів є підвищення рівнів печінкових ферментів. Ця реакція є майже універсальною для багатьох патологічних станів і токсичних уражень та, зокрема, спостерігається при жировій дегенерації печінки, алкогольній хворобі печінки, лікарсько-індукованій гепатотоксичності, гепатитах різної етіології. Своєю чергою, здатність попереджувати надмірне підвищення печінкових ферментів, тобто зупиняти гепатотоксичні реакції на ранніх стадіях, можна вважати універсальним індикатором ефективності гепатопротектора.

Комплекс ЕФЛ із вітамінами, що оцінювався в дослідженні,– це стандартизований лікарський препарат з доведеними гепатопротекторними, дезінтоксикаційними та антиоксидантними властивостями. Ессенціальні фосфоліпіди (високоочищена фракція фосфатидилхоліну), що входять до складу препарату, за своєю хімічною структурою подібні до ендогенних фосфоліпідів, але мають переваги над ними за рахунок високого вмісту поліненасичених жирних кислот. Ці молекули вбудовуються переважно в структури клітинних мембран та полегшують відновлення ушкоджених тканин печінки. ЕФЛ проявляють гепатопротекторні ефекти при ушкодженні клітин печінки бактеріальними, вірусними і грибковими патогенами, алкоголем, ліками, екзогенними токсичними речовинами та іншими ксенобіотиками. Гепатопротекторний ефект ЕФЛ проти токсинів (наприклад, чотирихлористого вуглецю – CCl_4) забезпечується завдяки антиоксидантній дії та стимулюванню активності колагенази. ЕФЛ послаблює ранні прояви алкогольної токсичності шляхом зменшення ушкодження мітохондрій, корекції етаноліндукованого інгібування окислення пальмітоїл-l-карнітину в мітохондріях, зменшення активності цитохромоксидази, а також підвищення активності глутаматдегідрогенази та амінотрансфераз. ЕФЛ попереджує морфологічну дегенерацію гепатоцитів і за рахунок цього покращує їх виживаність. Комплекс вітамінів групи В, включений до складу досліджуваного препарату, ефективно посилює його антиоксидантну активність.

Таким чином, в осіб, які займаються інтенсивними фізичними тренуваннями і зловживають ААС, додаткове застосування комплексу ЕФЛ із вітамінами ефективно захищає печінку від ушкодження. Завдяки прийому цього гепатопротекторного препарату рівні всіх печінкових ферментів залишалися в межах норми і не відрізнялися від таких у пацієнтів, які не отримували ААС. Зважаючи на потужну захисну дію комплексу ЕФЛ із вітамінами проти гепатотоксичності ААС, можна очікувати високої ефективності препарату в профілактиці та терапевтичній корекції уражень печінки іншими ксенобіотиками з подібним механізмом токсичності, як-от алкоголь, різноманітні полютанти і лікарські засоби.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Pagonis T.A., Koukoulis G.N., Hadjichristodoulou C.S. et al. Multivitamins and phospholipids complex protects the hepatic cells from androgenic-anabolic-steroids-induced toxicity. Clin Toxicol (Phila). 2008 Jan; 46 (1): 57-66.

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

[1] *В Україні наявний препарат Ліволін Форте, що містить ЕФЛ (300 мг в 1 капсулі) та аналогічний комплекс вітамінів. Серед показань до застосування Ліволіну Форте – жирова дегенерація печінки, гастрі та хронічні гепатити, токсичні ураження печінки, токсикози вагітності, псоріаз тощо. Ліволін Форте застосовується по 1 капсулі тричі на добу під час їди; курс лікування становить не менше 3 місяців.*

НОВИЙ ПРЕПАРАТ

ВІД КИЇВСЬКОГО ВІТАМІННОГО ЗАВОДУ

АЛОПУРИНОЛ

ПРЕПАРАТ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ

УРАТЗНИЖУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ПОДАГРІ[1,2]

ЄВРОПЕЙСЬКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ EULAR 2016

1. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Ann Rheum Dis. 2014;73(2):328—35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.

2. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout/ http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/1/29.full.pdf.

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Виробник. АТ «Київський вітамінний завод».
Місцезнаходження. Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Реєстраційне посвідчення № UA/12636/01/01 від 25.10.2017.
Реєстраційне посвідчення № UA/12636/01/02 від 25.10.2017.

M. Hui, A. Carr, S. Cameron и др.

Руководство Британского общества ревматологии по лечению подагры (2017)

Рекомендации по лечению острого приступа

I. Объясните пациентам, что начинать лечить приступы следует как можно раньше, и убедитесь, что больные осознают важность продолжения любой назначенной уратоснижающей терапии во время приступа. *Уровень доказательств: IV; сила рекомендации: 90% (диапазон мнений экспертов 81-100%).*

II. Пораженным суставам необходимо давать отдохнуть, их следует приподнимать и охлаждать. Кровати-клетки и пакеты со льдом могут оказаться эффективными дополнительными средствами терапии. *Уровень доказательств: Ib (пакеты со льдом), IV (другие); сила рекомендации: 89% (диапазон 54-100%).*

III. Препаратами выбора являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в максимальной дозе или колхицин в дозе 500 мг 2-4 р/сут при отсутствии противопоказаний. Выбор препарата первой линии зависит от предпочтений пациента, функции почек, сопутствующей патологии. Больным, принимающим НПВС или ингибитор циклооксигеназы-2 (коксиб), следует одновременно назначать препарат с гастропротекторными свойствами. *Уровень доказательств: Ia; сила рекомендации: 95% (диапазон 80-100%).*

IV. Пункция суставов и внутрисуставное введение кортикостероидов очень эффективны при остром моноартрите, индуцированном подагрой, и могут считаться терапией выбора для пациентов с острым течением болезни и сопутствующей патологией. Кратковременный курс пероральных кортикостероидов или однократная внутримышечная инъекция кортикостероида является альтернативой для больных с непереносимостью НПВС/колхицина, а также для пациентов, которым нежелательно делать внутрисуставные инъекции. Указанная системная терапия также подходит для лечения приступа подагры, протекающего по типу олиго- или полиартрита. *Уровень доказательств: Ib (пероральный), III (внутрисуставный, внутримышечный), IV (приступ по типу олиго- или полиартрита); сила рекомендации: 94% (диапазон 83-100%).*

V. Пациентам с острым приступом подагры и недостаточным ответом на монотерапию может назначаться комбинированное лечение. *Уровень доказательств: IV; сила рекомендации: 80% (диапазон 28-100%).*

VI. Следует рассмотреть целесообразность назначения ингибиторов интерлейкина-1 пациентам с недостаточным ответом на стандартную терапию острого приступа подагры (несмотря на отсутствие одобрения NICE). *Уровень доказательств: Ib (канакинумаб, рилонацепт), III (анакинра); сила рекомендации: 61% (диапазон 8-100%).*

Рекомендации по модификации образа жизни и факторов риска

I. Если мочегонные средства используются для лечения артериальной гипертензии, а не для терапии сердечной недостаточности, то необходимо рассмотреть целесообразность назначения альтернативного гипотензивного препарата до тех пор, пока уровень артериального давления будет контролироваться. *Уровень доказательств: IV; сила рекомендации: 91% (диапазон 85-100%).*

II. Всем больным необходимо предоставить устную и письменную информацию по следующим вопросам: причины возникновения и последствия подагры и гиперурикемии, способы лечения острых приступов подагры; модификация образа жизни, рационализация диеты, употребление алкоголя и ожирение; также нужно разъяснять цели и особенности проведения уратоснижающей терапии для достижения целевого уровня мочевой кислоты. Лечение следует персонализировать с учетом имеющейся сопутствующей патологии и принимаемых в настоящее время лекарственных средств. Следует обсудить особенности восприятия боли и возможные трудности в уходе за больным. *Уровень доказательств: IIb; сила рекомендации: 96% (диапазон 83-100%).*

III. Пациентов с избыточным весом необходимо поощрять модифицировать диету для постепенного снижения массы тела и последующего ее поддержания. Со всеми больными, страдающими подагрой, необходимо обсудить диету и уровень физической активности. Также следует поощрять приверженность к хорошо сбалансированной диете с ограничением жира и сахара, высоким содержанием овощей и пищевых волокон (необходимо избегать подслащенных безалкогольных напитков, содержащих фруктозу); нужно отказаться от чрезмерного употребления алкогольных напитков и продуктов с высоким содержанием пуринов; рекомендуется поддерживать введение в рацион питания обезжиренного молока и/или йогурта, источников белка растительного происхождения (соя, овощи) и сыра. *Уровень доказательств: I (витамин C и обезжиренное молоко) III (другие); сила рекомендации: 92% (диапазон 80-100%).*

IV. Больным подагрой с отягощенным анамнезом по уролитиазу следует рекомендовать пить >2 л воды в сутки и избегать дегидратации. При рецидивирующем камнеобразовании необходимо рассмотреть целесообразность подщелачивания мочи при помощи цитрата натрия (60 мэкв/сут). *Уровень доказательств: IV; сила рекомендации: 57% (диапазон 17-100%).*

V. У всех больных подагрой необходимо проводить скрининг кардиоваскулярных факторов риска и сопутствующих состояний, таких как курение, гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение и заболевание почек. Осуществлять скрининг следует как минимум ежегодно и по его итогам назначать соответствующую терапию. *Уровень доказательств: III; сила рекомендации: 90% (диапазон 77-100%).*

Рекомендации по оптимизации уратоснижающей терапии

I. Всем пациентам при подтверждении диагноза следует разъяснить целесообразность уратоснижающей терапии, а также предоставить информацию о подагре. Необходимо вовлекать больных в процесс принятия решения о сроке начала уратоснижающей терапии. Следует объяснить важность регулярного приема уратоснижающих средств для предотвращения приступов подагры. Необходимо поддерживать пациентов в процессе снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, так как в этот период острые приступы подагры могут участиться. *Уровень доказательств: Ib; сила рекомендации: 94% (диапазон 82-100%).*

II. Уратоснижающую терапию следует рекомендовать всем пациентам с подагрой. Ее необходимо настойчиво советовать больным с рецидивирующими приступами (52 эпизода на протяжении 12 мес), тофусами, хроническим подагрическим артритом, поражением суставов, нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ – <60 мл/мин/1,73 м^2), отягощенным анамнезом по уролитиазу; лицам, принимающим диуретики, и пациентам с первичной подагрой, возникшей в молодом возрасте. *Уровень доказательств: Ia (приступы, тофусы, хронический подагрический артрит, повреждение суставов, нарушение функции почек), III (уролитиаз), IV (диуретики, молодой возраст); сила рекомендации: 95% (диапазон 82-100%).*

III. Инициацию уратоснижающей терапии лучше отложить до разрешения воспаления, так как обсуждение указанного лечения лучше начинать тогда, когда пациент не испытывает боли. *Уровень доказательств: IV; сила рекомендации: 94% (диапазон 87-100%).*

IV. Первоначальная цель уратоснижающей терапии заключается в уменьшении и поддержании целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на отметке примерно 300 мкмоль/л с целью предотвращения в последующем образования кристаллов мочевой кислоты и растворения существующих кристаллов. Чем ниже содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, тем выше скорость элиминации кристаллов. После нескольких лет успешной терапии (когда разрешатся тофусы и пациента не будут беспокоить симптомы заболевания) доза уратоснижающего препарата может быть снижена для поддержания менее жесткого целевого уровня мочевой кислоты (360 мкмоль/л) с целью предотвращения дальнейшего отложения кристаллов и уменьшения вероятности возникновения нежелательных явлений, ассоциированных с очень низким содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови. *Уровень доказательств: III (целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови <300 мкмоль/л), IV (последующая коррекция дозы до достижения целевых значений мочевой кислоты <360 мкмоль/л); сила рекомендации: 97% (диапазон 90-100%).*

V. В качестве препарата первой линии для проведения уратоснижающей терапии рекомендуется использовать аллопуринол*. Сначала его следует назначить в низкой дозе (50-100 мг/сут) с последующим ее повышением на 100 мг каждые 4 нед до достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (максимальная доза – 900 мг). У пациентов с нарушенной функцией почек следует использовать меньший шаг повышения дозы (50 мг); максимальная доза тоже может быть снижена, но целевые значения должны оставаться такими же. *Уровень доказательств: Ib (увеличение дозы), III (коррекция дозы при нарушении функции почек); сила рекомендации: 97% (диапазон 88-100%).*

Стартовые дозы аллопуринола в зависимости от СКФ

СКФ, мл/мин/1,73 м^2	Стартовая доза аллопуринола
<5	50 мг/нед
5-15	50 мг 2 р/нед
16-30	50 мг каждые 2 дня
31-45	50 мг/сут
46-60	50 мг и 100 мг через день
61-90	100 мг/сут
91-130	150 мг/сут
>130	200 мг/сут

VI. Фебуксостат может использоваться в качестве альтернативного препарата второй линии терапии (ингибитор ксантиноксидазы) у пациентов с непереносимостью аллопуринола или у больных, у которых профилактика ухудшения функции почек посредством применения низкой дозы аллопуринола не позволяет достичь значимого терапевтического эффекта. Начинать лечение следует с дозы 80 мг/сут; дозировку препарата при необходимости нужно повышать каждые 4 нед до 120 мг/сут для достижения терапевтического эффекта. *Уровень доказательств: Ia; сила рекомендации: 90% (диапазон 63-100%).*

VII. Урикозурические препараты могут назначаться пациентам, не отвечающим на стандартную терапию, или больным с непереносимостью ингибиторов ксантиноксидазы. Наиболее предпочтительными являются сульфинпиразон (200-800 мг/сут) или пробенецид (500-2000 мг/сут) для пациентов с неизмененной / незначительно сниженной функцией почек либо бензбромарон (50-200 мг/сут) для больных с легкой/умеренной почечной недостаточностью. *Уровень доказательств: Ia; сила рекомендации: 92% (диапазон 82-100%).*

VIII. Лосартан и фенофибрат не следует использовать для проведения первичной уратоснижающей терапии, но если лечение гипертензии или дислипидемии, соответственно, требует их назначения, указанным препаратам может отдаваться предпочтение, так как они обладают слабым урикозурическим эффектом. Витамин C (500-1500 мг/сут) также обладает слабым урикозурическим действием. *Уровень доказательств: III; сила рекомендации: 89% (диапазон 63-100%).*

IX. Пациентам, не достигшим целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на фоне оптимальной монотерапии, могут назначаться урикозурические препараты в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы. *Уровень доказательств: III; сила рекомендации: 88% (диапазон 71-100%).*

X. Следует рассмотреть целесообразность назначения колхицина 500 мг 2 р/сут или 1 р/сут с целью профилактики острых приступов подагры, возникающих на фоне инициации приема или титрации дозы любого уратоснижающего препарата, и продолжать его прием до 6 мес. Пациентам с непереносимостью колхицина в качестве альтернативы следует рекомендовать низкие дозы НПВС или коксибов совместно с гастропротекторным препаратом при отсутствии противопоказаний. *Уровень доказательств: Ib; сила рекомендации: 86% (диапазон 29-100%).*

Статья печатается в сокращении.

Hui M., Carr A., Cameron S. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Rheumatology, Vol. 56, Is. 7, 1 July 2017; p. e1-e20. doi:10.1093/rheumatology/kex156

Перевела с англ. ***Лада Матвеева***

*В Украине появился новый препарат фармацевтической компании «Киевский витаминный завод» – Алопуринол-КВ. Действующее вещество препарата – аллопуринол – и его основной метаболит – оксипуринол – нарушают синтез мочевой кислоты, обладают уростатическими свойствами. К преимуществам аллопуринола относятся высокая биодоступность и быстрое достижение терапевтической концентрации в плазме крови.

Алопуринол-КВ выпускается в таблетках дозировкой 100 мг (№ 50 в упаковке) и 300 мг (№ 30 в упаковке).

ПРЕС-РЕЛІЗ

ACINO Україна – лідер рейтингу привабливості роботодавців серед фармвиробників України

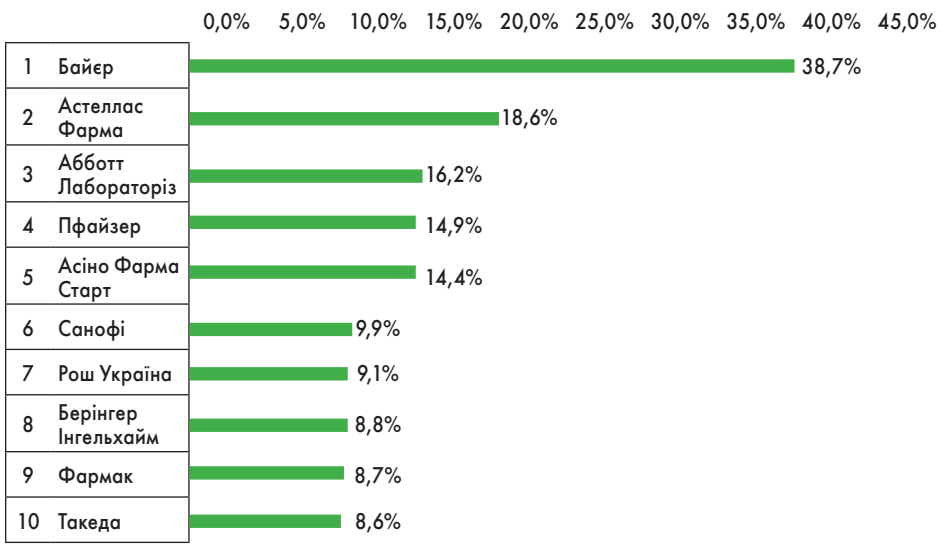
У щорічному рейтингу привабливості фармацевтичних компаній України як роботодавців ACINO Україна зайняла перше місце серед національних фармвиробників і п'яте – в загальному переліку. За даними дослідження привабливості фармацевтичних компаній України як роботодавців 2017 року, в ACINO Україна хотіли б працювати 14,4% кандидатів.

Завдяки ефективній стратегії розвитку ACINO Україна істотно зміцнила свої позиції в загальному рейтингу привабливості компаній-роботодавців у фармацевтичній галузі порівняно з попередніми результатами, піднявшись за рік на 16 позицій – з 21-го на 5-те місце.

Наталія Снімщікова, директор з управління персоналом, вважає цей результат цілком закономірним: «Висока привабливість ACINO як роботодавця в Україні є наслідком трьох складових: бурхливого зростання компанії, особливої культури, яка ґрунтується на корпоративних цінностях, та щирої залученості співробітників до організаційного розвитку. Саме люди є головною рушійною силою успіху нашої компанії. Дані незалежного дослідження підтверджують правильність обраної HR-стратегії і дають уявлення про те, які саме характеристики роботодавця є актуальними для сучасного ринку праці і наших потенційних кандидатів».

Дослідження проводилося спеціалізованим агентством «Фарма Персонал» з жовтня по грудень 2017 року. У ньому взяли участь 736 респондентів, які представляли різні функції та управлінські рівні. У підсумку було отримано 3865 побажань і відгуків про 80 компаній.

ТОП-10 рейтингу загальної привабливості компаній у 2017 році згідно з даними дослідження привабливості фармацевтичних компаній України як роботодавців, проведеного спеціалізованим агентством «Фарма Персонал»



Про компанію ACINO Україна

ACINO Україна входить у швейцарську групу компаній ACINO і є сучасною фармацевтичною компанією в галузі розробки та виробництва високотехнологічних генеричних лікарських засобів з додатковими властивостями, яка провадить діяльність на території України. Головний офіс ACINO Україна, розташований у м. Києві, також виконує функцію регіональної штаб-квартири для бізнесу ACINO в країнах СНД.

Виробничий завод ACINO Україна – «Фарма Старт», який знаходиться у м. Києві, – сертифікований відповідно до стандартів Належної виробничої практики (GMP) та оснащений науково-дослідною лабораторією з розробки генеричних препаратів.

На сьогодні в компанії працюють близько 700 висококваліфікованих співробітників. Портфель лікарських препаратів, дієтичних добавок і виробів медичного призначення ACINO Україна нараховує 63 продукти, що використовуються, зокрема, в неврології, психіатрії, кардіології, терапії та ендокринології.

Більш детальна інформація про ACINO Україна розміщена на веб-сайті www.acino.ua

Про РА «Фарма Персонал»

Спеціалізоване рекрутингове агентство «Фарма Персонал», засноване у 2003 році, пропонує комплекс кадрових послуг за різними напрямами діяльності у сфері медичного і фармацевтичного бізнесу. Місія агентства – надавати своїм клієнтам високоякісні послуги з підбору персоналу по всій території України. Серед послуг РА «Фарма Персонал» – пошук і підбір персоналу для медичного і фармацевтичного ринку, оцінка персоналу, аутстафінг (залучення позаштатного персоналу), лізинг персоналу, аутсорсинг, огляд заробітних плат і компенсаційних пакетів, дослідження ринку праці, оцінка компетенцій та ін.

Служба зав'язків з громадськістю
Acino Україна:
тел.: +380 (44) 281 23 33;
електронна пошта: pr_ua@acino.swiss

АНОНС

VIII науково-практична конференція Асоціації аритмологів України

17-18 травня, м. Київ

Місце проведення: готель «Русь» (вул. Госпітальна, 4)

Програмні питання

- Фундаментальна аритмологія
- Методи функціональної діагностики в аритмології
- Інвазивна та неінвазивна електрофізіологія
- Тромбоемболічні ускладнення та їх попередження
- Невідкладна допомога при аритміях
- Фармакологічні засоби в лікуванні аритмії

У рамках заходу буде проведено конкурс молодих вчених і секцію стендових доповідей. Усі зареєстровані учасники отримають сертифікат.

Програму конференції буде розміщено на сайті: www.strazhesko.org.ua
Заявки на участь надсилати на e-mail: orgmetod2017@gmail.com
Телефони для довідок: +380 (44) 249-70-03, +380 (44) 275-66-22.

Ювенільний ревматоїдний артрит: що чекає на пацієнтів після досягнення 18 років?

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) – системне аутоімунне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням опорно-рухового апарату та органу зору, що характеризується тяжким прогресуючим перебігом. Згідно з наказом Міністерства охорони здоров я (МОЗ) України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами) «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань» ЮРА включено в список орфанних хвороб. Пацієнти, в яких діагностована ця тяжка недуга, потребують безперервного високовартісного лікування. Лише за умов постійної медикаментозної терапії у хворих з'являється надія на щасливе життя без болю, у якому вони могли б реалізувати свої соціальні можливості, творчі ідеї і стати повноцінним членом суспільства. Проте ціна необхідних препаратів є непідйомною для багатьох сімей, тому для більшості пацієнтів ліки закуповуються за державні кошти. З 2014 року фінансування терапії ЮРА збільшилось у 7,5 разів, що покриває потребу дітей у ліках на 90%. Проте після досягнення віку 18 років ці пацієнти залишаються без лікування. Припинення терапії дорослим пацієнтам може перекреслити ефект уже проведеного лікування та поставити перед фактом загрози інвалідизації. Щоб привернути увагу держави та суспільства до цієї проблеми, 15 лютого в Українському кризовому медіа-центрі відбувся круглий стіл «Лікування хворих на ювенільний ревматоїдний артрит: чи є шанс у дітей після 18 років?».

Тетяна Барлас (ВГО «Радість руху») деталізувала ситуацію забезпечення ліками дитячого і дорослого населення з ЮРА в Україні: «День повноцінного життя для пацієнта з ЮРА – це складне випробування. Вартість однієї упаковки препарату для лікування цього захворювання сягає 30 тис. грн (при купівлі ліків за рахунок державних кошів, в аптеці ціна значно вища). Протягом року одному пацієнту потрібно 13 упаковок лікарського засобу. Спільними зусиллями нам вдалося досягти значного прогресу в забезпеченні хворих необхідними ліками. У 2017 році держава виділила 119 млн грн на лікування дітей з ЮРА (90% від потреби), що у 7,5 разів більше, ніж у 2014 році. Також закупівлі цих препаратів проходять за кошти місцевих бюджетів. Актуальною проблемою в нашій державі є забезпечення ліками тих пацієнтів, яким виповнилося 18 років. Лише в деяких регіонах України функціонують місцеві програми, які частково підтримують цих хворих. Тому нам потрібно докласти максимум зусиль, щоб лікування пацієнта з ЮРА не припинялося після досягнення ним 18 років».

На необхідності моніторингу державної закупівлі ліків для пацієнтів з ЮРА наголосила **Інна Бойко (Благодійний фонд «Пацієнти України»)**: «Важливою умовою забезпечення

необхідними ліками хворих на ЮРА є моніторинг закупівлі препаратів за державні кошти та їх надходження безпосередньо до пацієнта. Міжнародні спеціалізовані організації (ПРООН), які проводять масові закупівлі ліків для МОЗ України, укладають довгострокові контракти з виробниками, забезпечуючи зниження ціни та налагодження безперебійної поставки ліків, що є важливим для пацієнтів з ЮРА. Щодо хворих вікової категорії 18+, ми знаємо, що МОЗ веде переговори з Міністерством фінансів України для того, щоб якнайшвидше знайти кошти для дорослих пацієнтів і забезпечити їх лікуванням».

Медичну складову проблеми висвітлила **завідувач кафедри педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Тетяна Марушко**: «Сьогодні в Україні 2542 дитини хворіють на ЮРА. З них у 256 досягнуто стійку ремісію, 1774 (69%) отримують метотрексат. Близько 15-20% дітей не відповідають на стандартне базисне лікування, тому вони потребують високовартісної імунобіологічної терапії. У процесі державної закупівлі ліків іноді виникають затримки, через що пацієнти по кілька місяців чекають необхідних препаратів. Це призводить до загострення і прогресування захворювання».

На статистичних показниках лікування пацієнтів з ЮРА, які досягли 18-річчя, зупинилася **завідувач відділення ревматології № 2 Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, лікар-ревматолог Тетяна Ковганич**: «Станом на 2017 рік у нашу лікарню переведено 12 пацієнтів з ЮРА, які розпочали лікування у віковому періоді до 18 років. Цьогоріч планується переведення ще 6 пацієнтів. На сьогодні маємо позитивні зрушення на шляху до реалізації програм забезпечення імунобіологічної терапії пацієнтів з ЮРА після досягненнями ними 18 років у рамках державного бюджету. Так, у 2017 році Олександрівська клінічна лікарня отримала препарати для проведення імунобіологічної терапії на суму 506 654 грн, що відповідає 12,5% від загальної потреби».

Досвідом переведення пацієнтів до дорослого ревматологічного відділення та забезпечення їх ліками за кошти місцевих бюджетів поділився **завідувач ревматологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, лікар-ревматолог Омелян Синенький**: «Приємно, що у 2017 році Львівщина в розрізі сьогоднішнього питання стала унікальною. Минулого року в нашій області була прийнята програма для забезпечення ліками пацієнтів з анкілозуючим спондилоартритом, ревматоїдним артритом і псоріатичною артропатією. Після затвердження цієї програми Львівською обласною радою та отримання фінансування ми стикнулися з проблемою, що пацієнти з ЮРА після досягнення віку 18 років втратили змогу отримувати імунобіологічну терапію. Тому було прийнято рішення переформатувати програму для забезпечення ліками й цих пацієнтів. У підсумку 100% переведених з відділення дитячої ревматології хворих продовжували імунобіологічну терапію».

Для кожної здорової дитини 18-річчя – це своєрідний бар'єр, після подолання якого відкривається новий світ можливостей для реалізації її дитячих мрій і сподівань. Проте пацієнти з ЮРА із жахом чекають свого повноліття, адже ця дата може «поставити крапку» в імунобіологічній терапії, що дозволяє відчувати себе повноцінною людиною. Діти, які переступили цей критичний віковий рубіж, також потребують лікування, адже ЮРА є хронічним і невиліковним захворюванням. Припинення лікування навіть на нетривалий період може прикувати пацієнта до інвалідного візка.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Объявление для тебя!

ЕСЛИ

- ты хочешь сделать свою жизнь интереснее, созидательнее, наполнить ее событиями и новым качеством…
- ты любишь общаться с людьми, с удовольствием пишешь на разные темы…
- ты врач или скоро им станешь, это объявление для тебя!

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

Всех желающих попробовать свои силы просим обращаться по телефону: **+380 (67) 999 6587**
или отправить резюме по электронному адресу: **elvira26122011@gmail.com**

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

О.Л. Тондий, кафедра неврологии и детской неврологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Лечение головокружений с использованием препарата Максгистин

О.Л. Тондий

Нет в мире человека, который хотя бы раз в жизни не испытал головокружение – состояние неустойчивости, когда земля уходит из-под ног, все вокруг качается или кружится и т. п. Распространенность данного состояния в общей популяции составляет 20-30%, достигая 40% у пациентов старше 40 лет. Головокружение является причиной 3-5% всех обращений за медицинской помощью и занимает третье место в списке наиболее частых жалоб, предъявляемых амбулаторными пациентами с нехирургической патологией [2, 5-7].

Итак, головокружения – достаточно частая причина обращений к врачу. Они могут варьировать от легких и кратковременных до длительных, сопровождающихся тяжелыми нарушениями равновесия, которые серьезно снижают качество жизни пациента. Самое распространенное определение головокружения – т. н. иллюзия движения или галлюцинация движения, что подчеркивает субъективность этих ощущений [6]. Можно также трактовать данное состояние как чувство нарушенной ориентации тела в пространстве, то есть ощущение вращения пациента или окружающих предметов [5-7].

Головокружение наиболее часто сопровождается следующими ощущениями:

• слабость, дурнота, состояние, близкое к обмороку, потере сознания;

• нарушение баланса – чувство неустойчивости, при котором ощущается вероятность падения в связи с невозможностью устоять на ногах;

• вертиго – непосредственно само головокружение, при котором возникает ощущение вращения тела или окружающих предметов [2, 5-7].

Причины этого состояния разнообразны: от укачивания до заболеваний внутреннего уха и головного мозга. Вестибулярное головокружение может возникать при поражении периферического (полукружные каналы, вестибулярный нерв) или центрального (ствол мозга, мозжечок) отделов вестибулярного анализатора. Периферическое вестибулярное головокружение в большинстве случаев обусловлено доброкачественным позиционным головокружением, вестибулярным нейронитом или синдромом Меньера, реже – сдавлением преддверно-улиткового нерва сосудом (вестибулярной пароксизмией), двусторонней вестибулопатией или перилимфатической фистулой [2, 5-7]. Оно часто проявляется сильнейшими приступами и сопровождается спонтанным нистагмом, падением в сторону, противоположную направлению нистагма, а также тошнотой и рвотой [2, 7].

Центральное вестибулярное головокружение чаще всего бывает вызвано вестибулярной мигренью, реже – инсультом в стволе мозга или мозжечке либо рассеянным склерозом с поражением ствола мозга и мозжечка [2, 3, 5, 6].

Наиболее распространенной причиной головокружения являются заболевания внутреннего уха: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), инфекции внутреннего и среднего уха (отиты), болезнь Меньера, морская болезнь – укачивание [4].

ДППГ сопровождается ощущением вращения предметов вокруг пациента или вращения самого пациента («в голове все кружится»). Характеризуется кратковременными приступами того или иного ощущения, которые могут провоцироваться определенными положениями головы (запрокидывание вверх или вниз), возникать только в лежачем положении либо при смене положения в постели, попытках сесть.

Обычно ДППГ не является угрожающим (только если он не приводит к падениям) и хорошо поддается адекватно назначенной медикаментозной терапии.

Специальная диагностика ДППГ включает:

• неврологический осмотр, в процессе которого врач обратит внимание на то, какими движениями глаз или головы может быть вызвано головокружение. При необходимости будут проведены дополнительные вестибулярные тесты, направленные на выявление нистагма (непроизвольных движений глазных яблок);

• видеонистагмографию – метод исследования, который также позволяет зафиксировать датчиками видеокамер нистагм и проанализировать его в замедленном режиме. Исследование проводится в разных положениях головы и тела и позволяет нам выяснить, является ли заболевание внутреннего уха причиной головокружения;

• магнитно-резонансную томографию головного мозга (МРТ), позволяющую исключить патологию структур головного мозга, которая может быть причиной головокружения, например доброкачественное новообразование (невринома слухового нерва), патология мозжечка, очаги демиелинизации (рассеянный склероз) и т. д. [4].

Другой распространенной причиной головокружений являются нарушения мозгового кровообращения, которые приводят к снижению уровня кровотока и недостаточному кровоснабжению головного мозга вследствие таких заболеваний и состояний, как: атеросклероз сосудов головного мозга (экстракраниальных и интракраниальных); обезвоживание (дегидратация); аритмии сердечной деятельности; ортостатическая гипотензия; острое нарушение мозгового кровообращения; транзиторная ишемическая атака; мигрень; анемия.

При этом головокружение может быть одним из симптомов травмы головного мозга, панических атак, генерализованного тревожного расстройства, гипогликемии, липотимии и др. [3, 7].

Данное состояние также может развиться вследствие приема определенной группы лекарственных препаратов, особенно при превышении их дозировок. Подобным свойством могут обладать: антидепрессанты, противосудорожные, гипотензивные (снижающие артериальное давление), седативные средства, транквилизаторы.

При возникновении головокружения пациенту целесообразно:

• двигаться медленнее (особенно при смене положения);

• пить больше жидкости (достаточная степень гидратации позволит улучшить самочувствие при многих типах головокружения);

• избегать излишнего употребления кофеина и никотина (они могут провоцировать снижение уровня мозгового кровообращения) [3].

Пациенту следует как можно скорее обратиться за помощью к врачу, если: головокружение возникло впервые или привычное головокружение изменило свои характеристики (частоту возникновения, продолжительность приступов); возникли трудности при ходьбе вплоть до полной потери равновесия и падения; снизился слух [3].

! Пациенту следует немедленно обратиться к врачу, если головокружение возникло в результате травмы головы или сопровождается хотя бы одним из следующих симптомов:

• боль в груди;

• учащенное сердцебиение, трепетание предсердий;

• одышка;

• нарушения зрения или речи;

• слабость в одной или нескольких конечностях;

• потеря сознания длительностью более 2 минут;

• судороги [3].

Таким образом, головокружение – это субъективное переживание человека, не нозологическая форма, а симптом.

Поскольку мозг и вестибулярная система иннервируются гистаминергическими нейронами, вестибулярная функция и процессы вестибулярной компенсации опосредуются нейротрансмиссией гистамина, целесообразно назначать средства с нейромедиаторными свойствами, а именно с воздействием на H_3-гистаминовые рецепторы вестибулярных ядер и нейронов внутреннего уха. Препаратом, способным ослаблять спонтанную импульсацию вестибулярных рецепторов, не обладая при этом седативным эффектом, является бетагистина дигидрохлорид. Кроме того, данное средство улучшает кровообращение в сосудах вертебробазилярного и каротидного бассейна, а также во внутреннем ухе, поэтому одновременно является патогенетическим в отношении цереброваскулярной патологии как причины головокружения. Для бетагистина и его генериков существует доказательная база относительно улучшения нейропластических процессов головного мозга, что благоприятно сказывается на вестибулярной компенсации. Оптимальный режим дозирования бетагистина гидрохлорида – 48 мг в сутки (назначают по 24 мг 2 р/день). Для стимуляции центральных механизмов компенсации при вестибулярных дисфункциях периферического и центрального генеза необходимо использовать бетагистин по 24 мг дважды в сутки курсом не менее 3 месяцев [2, 3, 5-7].

Таблица. **Динамика балльной оценки качества жизни участников исследования**

Шкала SF-36	Исходные данные		Через 4 нед лечения		Через 8 нед лечения	
	Максгистин	Контроль	Максгистин	Контроль	Максгистин	Контроль
Физический компонент здоровья	34,2±2,4	33,9±3,3	59,4±3,2	61,1±3,1	71,7±4,7	73,2±3,9
Психологический компонент здоровья	41,7±2,2	40,1±4,8	52,9±3,4	53,1±2,7	67,7±3,3	69,1±5,3

Цель нашего исследования – сравнить эффективность Максгистина («Здоровье») с оригинальным препаратом бетагистина гидрохлорида и наиболее известными генериками (вестибо, вестинорм, бетагис, тагиста) у пациентов с головокружениями разного генеза.

Участники (n=70) были обследованы оториноларингологом с проведением калорической и вращательной проб. Всем пациентам, кроме анализа жалоб, анамнеза и детального неврологического осмотра, проводились МРТ головы мощностью (индукцией) 1,5 Тл, ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи, рентгенография шейного отдела позвоночника в 2 проекциях и с функциональными нагрузками. В группу наблюдения не входили люди с диагностированными болезнью Меньера, инфарктом лабиринта, опухолями (невринома преддверно-улиткового нерва, менингиома, холестеатома), баротравмами, наркотической или лекарственной интоксикацией, воспалительной патологией наружного и среднего уха (с церебеллярными дегенерациями и мозжечковыми атаксиями), органической фазой синдрома позвоночной артерии, рассеянным склерозом, острыми нарушениями мозгового кровообращения в вертебробазилярном бассейне.

Отбирались пациенты в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст 42±2 года; 17 мужчин, 53 женщины). Наиболее часто к головокружению, по словам больных, приводили длительное однообразное положение головы и шеи (изометрическое напряжение), психоэмоциональные перегрузки, стрессы, локальное переохлаждение.

Все участники предъявляли жалобы на головокружение (ощущение неустойчивости, пошатывания в стороны («при ходьбе водит в стороны», «штормит», «земля уходит из-под ног»), часто – с подташниванием, реже – с выраженной тошнотой или рвотой. Оно возникало как при смене положения тела, так и в состоянии покоя, в положении лежа или сидя. При ходьбе больные жаловались на периодическое пошатывание – внезапные кратковременные ощущения неустойчивости или шаткости с атаксией. У 61 пациента отмечались приступы с ощущением вращения, качания, проваливания, постоянное чувство неустойчивости, сопровождающееся общим дискомфортом. У части больных (26 человек) подобные жалобы сочетались с вегетативными дисфункциями перманентного (общий дискомфорт, слабость, потливость, тошнота) и пароксизмального типов (вегетативные симпатоадреналовые – 6 пациентов, смешанные – 17, реже вагоинсулярные кризы – 3). Ощущение неустойчивости усиливалось при поворотах головы, длительной фиксации головы во время выполнения работы в положении стоя или сидя, особенно требующей умственного и/или эмоционального напряжения, а также в ситуациях, связанных с удержанием вертикального положения. Следует отметить, что субъективные проявления у всех пациентов значительно преобладали над объективными координаторными расстройствами.

В неврологическом статусе, на фоне мелкоочаговой симптоматики, выявлялась как статическая (при выполнении пробы Ромберга, особенно усложненной), так и динамическая атаксия (менее выраженная при ходьбе вперед, более – при ходьбе назад и в стороны). При выполнении координаторных проб (пальценосовой, пяточно-коленной, указательной и других) наблюдалась непостоянная легкая интенция. Под контролем зрения проявления атаксии уменьшались.

По результатам рентгеноспондилографии у 42 пациентов из 70 имели место проявления нестабильности в сегментах C3-C4, C4-C5, C5-C6. Рентгенологическая симптоматика полисегментарного остеохондроза, спондилоартроза, унковертебрального артроза была у всех участников. Согласно заключению оториноларинголога у 24 больных симптомы трактовались как доброкачественное позиционное головокружение. У 6 человек по результатам МРТ отмечались проявления арахноидита мостомозжечкового угла.

Всем пациентам проводилась оценка выраженности головокружения по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где 0 баллов – отсутствие головокружения и 10 баллов – нестерпимое головокружение с выраженной тошнотой и рвотой.

У всех больных оценивались выраженность и длительность головокружения по опроснику DHI (The Dizziness Handicap Inventory Jacobson G.P., Newman C.W., 1990), который предлагает 25 вопросов для самооценки. Ответ «да» оценивается в 4 балла, «иногда» – 2 балла, «нет» – 0 баллов. Таким образом, возможная оценка головокружения варьирует от 0 до 100 баллов, указывая на его выраженность. Эта шкала используется для оценки исходного состояния пациентов с вестибулярными расстройствами и для эффективности лечения. Проводилась также оценка качества жизни по опроснику SF-36 [1, 2].

Пациенты были произвольно распределены на 2 группы. Больные основной (n=50) и контрольной (n=20) групп были сопоставимы по полу, возрасту и выраженности вестибулярных нарушений. Участники основной группы наряду с базисной терапией (вазоактивные препараты, нейропротекторы, венотоники) получали Максгистин («Здоровье») в суточной дозировке 48 мг, разделенной на 2 приема. Пациенты контрольной группы, кроме вышеуказанного базисного комплекса, принимали производные бетагистина других производителей (вестинорм, бетагис, вестибо, бетасерк, тагиста) в аналогичной дозировке. Курс лечения составлял 6-8 нед в обеих группах. Оценка состояния пациентов проводилась до начала лечения и при осмотре в динамике через 4 и 8 нед от начала терапии.

Как показали результаты оценки состояния больных, в обеих группах среднее количество эпизодов головокружения составляло до лечения в среднем 8,3±1,8 эпизода в сутки. Спустя 4 нед терапии их частота уже была 4,1±1,2 эпизода в основной группе (Максгистин) и 3,9±1,5 – в контрольной. Через 8 нед от начала лечения частота эпизодов головокружения снизилась до 2,1±0,9 в основной группе и до 1,9±1,1 в контрольной ($p<0,01$; статистическая достоверность различий между группами недостоверна).

При определении выраженности головокружения по ВАШ получены следующие результаты: до лечения – в среднем 6,4 балла у 70 пациентов, после 4 нед терапии – 4,8 балла в основной группе и 4,9 – в контрольной, спустя 8 нед – 3,8 балла в основной группе и 3,6 – в контрольной.

Определяя состояние пациентов по шкале DHI, выявили такие данные. Исходная оценка по шкале DHI в основной группе (Максгистин) составила 73,9±8,2 балла, через 4 нед лечения – 43,1±0,9, спустя 8 нед – 19,2±0,9. В контрольной группе исходный уровень DHI в среднем – 72,92±7,9 балла, через 4 нед – 41,8±4,1, спустя 8 нед – 17,9±1,9 (статистическая достоверность $p<0,05$).

Динамика оценки по опроснику SF-36 (физический и психологический компонент здоровья) в обеих группах свидетельствует об отсутствии достоверных различий между показателями пациентов, принимавших Максгистин, и больных, получавших другие препараты бетагистина гидрохлорида ($p<0,01$; табл.)

Побочные эффекты в виде легкой сонливости, диспептических явлений, кожного зуда, умеренно выраженных цефалгий у всех пациентов как контрольной, так и основной группы встречались редко (в пределах 1%). Не требовалось отмены препарата или уменьшения его суточной дозы.

Таким образом, наше исследование показало, что Максгистин в комплексном лечении головокружений не уступает другим препаратам бетагистина гидрохлорида. Доказана эффективность его средней дозировки при минимуме побочных эффектов. Все вышеописанное позволяет рекомендовать Максгистин в суточной дозе 48 мг для включения в терапевтический комплекс лечения головокружений в амбулаторных и стационарных условиях.

Список литературы находится в редакции.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:
- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29)**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці –330 грн;
- на 6 місяців – 660 грн;
- на 12 місяців – 1320 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

www.health-ua.com

НАША АДРЕСА: Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

Хронические заболевания и стресс. СЕДАРИСТОН возвращает баланс в жизнь пациента!

Неправильно лечить глаза без головы, голову без тела, так же, как тело без души.
Сократ

С давних времен известно о тесной и неразрывной взаимосвязи психических и соматических процессов в организме человека. Перед современным врачом стоит нелегкая задача не только правильно установить диагноз, подобрать необходимое лечение, но и учесть влияние эмоционального стресса, сопровождающего процесс обследования и диагностического поиска, на течение основного заболевания.

Порой сам факт обнаружения хронического заболевания (ХЗ) вызывает значительную эмоциональную напряженность и стресс. Последние, в свою очередь, провоцируют появление различных психопатологических реакций, усугубляющих течение основного соматического заболевания и ведущих к появлению новых патологических состояний.

Стресс и хроническая патология: потенцируя негатив друг друга

Одной из первых проблем, возникающих у больных с любым впервые диагностированным ХЗ, является адаптация к своему изменившемуся состоянию. Выявление ХЗ способно повлиять на привычный образ жизни, изменить любимые привычки, заставить отказаться от многих пристрастий и даже от приема необходимых медикаментов. Зачастую стресс, вызванный ХЗ, порождает сильные отрицательные эмоции и чувства. У пациента может развиться тревожность – страх и боязнь будущего и настоящего; раздражительность как по отношению к себе, так и к окружающим; эмоциональное напряжение, усугубляющее соматическое состояние; гнев, печаль, негодование, беспомощность, фрустрация, ощущение безнадежности. Появление новых внешних факторов (физические симптомы ХЗ, финансовые затруднения) в сочетании с внутренними проблемами (сложности во взаимоотношениях с окружающими, снижение самооценки) приводит к длительному стрессу. Подобные негативные чувства и эмоции испытывают многие, если не все пациенты с диагностированным ХЗ (Drummond N.).

Вне зависимости от тяжести и выраженности клинической симптоматики наличие ХЗ часто ведет к появлению различных психологических расстройств. Еще в 2004 г. представители Американской ассоциации психологов установили, что такая «простая» патология, как хроническая головная боль напряжения, значительно снижает работоспособность и социальную активность большинства пациентов, увеличивая вероятность возникновения тревожного или аффективного расстройства в 3-15 раз. В долгосрочной перспективе стресс, кроме всего прочего, может привести к развитию тяжелой депрессии. Известно, что 10-20% женщин и 5-12% мужчин общей популяции страдают депрессией, тогда как при наличии ХЗ заболеваемость депрессией возрастает до 25-33%. Обострение хронической патологии провоцирует возникновение депрессии.

Минимальные клинические проявления депрессии (изменение привычного режима питания, отказ от выполнения привычных физических нагрузок, поддержания обычных норм гигиены, социальная и/или физическая изоляция), в свою очередь, усугубляют течение ХЗ. Разорвать этот т. н. порочный круг можно при условии ранней диагностики и своевременного начала медикаментозной терапии. Однако данная задача может оказаться достаточно непростой, поскольку многие пациенты и их семьи отрицают связь психологического состояния пациента с впервые диагностированным ХЗ. Такой подход достаточно опасен, ведь депрессия может усугубить тяжесть соматического заболевания, усилить боль, спровоцировать усталость, способствовать появлению сердечно-сосудистых осложнений и самоизоляции. В самом худшем случае депрессия, ассоциированная с ХЗ, может привести к суициду.

Австралийский университет в г. Аделаида предлагает использовать шкалу Рона Кесслера (K10) для выявления пациентов с тревогой и депрессией среди больных ХЗ. Пациентам предлагается ответить на 10 вопросов о том, как часто за последний месяц они испытывали различные субъективные проявления психологического дистресса (ощущение беспокойства, подавленности, уныния и др.). Каждый ответ оценивается в баллах: постоянно – 5, большую часть времени – 4, иногда – 3, нечасто – 2, никогда – 1. Суммарное количество баллов отражает уровень психологического дистресса: 10-15 – низкий, 16-21 – средний, 20-29 – высокий, 30-50 – очень высокий.

Несмотря на то что депрессия и ХЗ часто сосуществуют, они являются разными патологическими состояниями и требуют отдельного лечения. Доказано, что ранняя терапия депрессии, ассоциированной с ХЗ, уменьшает выраженность клинической симптоматики и значительно улучшает психическое и физическое функционирование, улучшая качество жизни пациентов. Вовремя начатое лечение снижает вероятность даже такого грозного осложнения депрессии, как суицид.

Какой же препарат выбрать для коррекции психоэмоционального состояния пациентов с ХЗ, которые и без того вынуждены принимать длинный список лекарственных средств для лечения основного заболевания?

СЕДАРИСТОН: в балансе – спокойствие и активность

Уникальное сочетание двух лекарственных растений – специально подобранная комбинация стандартизированных экстрактов зверобоя (100 мг) и валерианы (50 мг), являющихся активными компонентами немецкого препарата СЕДАРИСТОН (esparma GmbH, Aristo group). В Европе этот препарат на протяжении многих лет используется для купирования нервного возбуждения, раздражительности, депрессии и стресса. **Удачная комбинация двух указанных компонентов в составе препарата СЕДАРИСТОН позволяет добиться потенцированного действия и сбалансированного влияния на нейромедиаторные системы**. Доказано, что валериана способна предупреждать и нивелировать проявления стресса и тревоги посредством модуляции деятельности ГАМК-ергической системы за счет увеличения выброса ГАМК и ингибирования ее обратного захвата/деградации (Savage K. et al., 2018). Ее анксиолитическое действие потенцируется противотревожной активностью зверобоя, связанной с усилением ГАМК-ергической нейротрансмиссии (Husain G.M. et al., 2011). Кроме того, экстракт зверобоя оказывает выраженное антидепрессивное действие, сравнимое с таковым у трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Экстракт зверобоя уменьшает обратный захват моноаминов и увеличивает синаптическую доступность серотонина, допамина и норадреналина (Muller W., 2003), тем самым нормализуя настроение и уменьшая проявления депрессии. Экстракт валерианы, в свою очередь, способен усиливать антидепрессивный эффект зверобоя. Происходит это за счет увеличения экспрессии нейротрофического фактора мозга BDNF под влиянием такого компонента экстракта валерианы, как валереновая кислота (Gonulalan E. et al., 2017). BDNF предложено использовать в качестве маркера успешности терапии депрессии, поскольку повышение его уровня под влиянием лечения происходит параллельно с улучшением клинической картины (Bun-Hee Lee et al., 2010). Обследование здоровых волонтеров, получавших комбинированный препарат, основными компонентами которого были валериана и зверобой, продемонстрировало изменение показателей электроэнцефалограммы, подобное такому у пациентов, получающих синтетические антидепрессанты, например флуоксетин (Dimpfel W. et al., 2011).

Клинические исследования убедительно доказали целесообразность включения комбинированного препарата, содержащего экстракт валерианы и зверобоя, в схемы лечения соматических больных. **Терапевтическая эффективность СЕДАРИСТОНА сопоставима с синтетическими лекарственными средствами**: результативность этого комбинированного препарата признана эквивалентной таковой амитриптилина (Hiller K.O., Rahlfs V., 1995). Амитриптилин является золотым стандартом антидепрессивного эффекта и применяется в клинических исследованиях для его оценки. В этом исследовании СЕДАРИСТОН не только нивелировал тревогу, снижал выраженность психовегетативных проявлений, нормализовал сон, но и уменьшал депрессивную симптоматику (Hamilton depression scale) у больных с затяжной субдепрессией, депрессивными реакциями, неврастенией или невротической депрессией. Причем сила эффекта препарата СЕДАРИСТОН была сопоставима с таковой амитриптилина, а по улучшению психовегетативных нарушений даже превосходила его. В рандомизированном двойном слепом исследовании, выполненном M. Panijel и соавт. (1985), зафиксировано убедительное превосходство СЕДАРИСТОНА в лечении пациентов с тревожными состояниями средней степени тяжести по сравнению с диазепамом (4-6 мг/сут). Данный эффект обусловлен как анксиолитическим, так и антидепрессивным действием СЕДАРИСТОНА. Благодаря такому взаимодополняющему и взаимоусиливающему действию удается добиться, казалось бы, противоположных эффектов: седативных и активизирующих. Именно они возвращают естественный баланс в деятельность нервной системы.

Важно отметить, что **симптомы тревоги и депрессии купируются существенно быстрее при применении именно комбинированного препарата** в сравнении с терапией лишь одним из его компонентов (Muller W., 2003). К тому же коррекция психоэмоционального состояния у больных с ХЗ приводит к существенному уменьшению симптомов самого ХЗ, например синдрома раздраженного кишечника (Wan H. et al., 2010).

Еще одним бесспорным преимуществом препарата СЕДАРИСТОН является высокий профиль безопасности и лучшая переносимость по сравнению с синтетическими средствами (антидепрессантами и анксиолитиками). По данным K.O. Hiller и V. Rahlfs (1995), амитриптилин значительно чаще провоцировал возникновение нежелательных реакций, в том числе серьезных, в то время как терапия СЕДАРИСТОНОМ переносилась пациентами в 2,5 раза лучше. M. Panijel и соавт. (1985) получили подобные результаты: субъективные побочные эффекты при приеме СЕДАРИСТОНА отметили всего 4% пациентов. Такой низкий уровень нежелательных явлений не превышает показатели, полученные после приема плацебо, что подтверждается данными литературы.

При этом применение препарата СЕДАРИСТОН (2 капсулы 2 р/сут) не снижает скорость реакции, поэтому рекомендовать его можно самому широкому кругу пациентов. Кроме того, прекрасный профиль переносимости препарата делает его идеальным средством для длительного лечения, в котором как раз и нуждаются пациенты с ХЗ.

Стресс и хроническая патология потенцируют друг друга, быстро пролагая путь от волнения и раздражительности к тревоге и депрессии. Вернуть душевный баланс, справиться с тревогой и подавленным настроением, вызванными диагностированием хронического соматического заболевания, можно при помощи препарата СЕДАРИСТОН – действенного комбинированного средства европейского производства. Высокая терапевтическая эффективность, сравнимая с синтетическими антидепрессантами, и благоприятный профиль безопасности СЕДАРИСТОНА являются залогом успешного преодоления тревожных, депрессивных состояний и стресса у пациентов с ХЗ.

Подготовила ***Лада Матвеева***

Оптимальный препарат для пероральной терапии острого неосложненного цистита: фокус на ЭСПА-ФОЦИН

Острый неосложненный цистит (ОНЦ) представляет собой наиболее распространенную урологическую проблему у женщин как в период высокой половой активности, так и во время физиологического старения организма. Для лечения данной патологии проводится адекватная антибактериальная терапия.

Действующие руководства, опубликованные Американским обществом инфекционистов (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным болезням (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID), включают антибиотик фосфомицин в свои рекомендации в качестве препарата первого выбора и выделяют его среди прочих для лечения ОНЦ у взрослых женщин, резервируя фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат и другие β-лактамы для терапии второй линии.

Фосфомицин: особенности механизма действия

Несмотря на то что фосфомицин активно используется для лечения ОНЦ в развитых странах на протяжении уже более 40 лет, резистентность к нему не развилась. Это объясняется особенностями его химической структуры и механизмом действия, позволяющими ингибировать синтез пептидогликанов на ранних стадиях, а также отсутствием перекрестной резистентности с другими препаратами, в отличие от β-лактамов. Применение данного препарата, в отличие от других антибиотиков, предотвращает образование биопленок и приводит к максимально полному уничтожению возбудителей цистита.

Антибактериальное действие фосфомицина обусловлено его способностью необратимо блокировать конденсацию уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамина с фосфоэнолпируватом, подавлять синтез УДФ-N-ацетилмурамовой кислоты, ингибируя таким образом начальный этап образования пептидогликана клеточной стенки бактерий. Фосфомицин имеет также антиадгезивное действие – препятствует прилипанию бактерий к эпителиальным клеткам урогенитального тракта. Механизм действия фосфомицина уникален и отличается от других ингибиторов синтеза клеточной оболочки бактерий (β-лактамов и гликопептидов), а также иных классов антибактериальных средств, что позволяет говорить о минимальной вероятности возникновения перекрестной резистентности к другим антибиотикам. Поэтому фосфомицин с одинаковым успехом применяется как у пациенток, впервые обратившихся к врачу с проблемой острого цистита, так и у тех, кто ранее уже принимал фосфомицин.

Спектр антимикробного действия

В недавно опубликованном канадском мониторинговом исследовании, изучавшем свойства штаммов *E. coli* (основного возбудителя ОНЦ), выделенных у пациентов с инфекциями мочевых путей на протяжении 2010-2013 гг., подтверждена высокая активность фосфомицина в отношении этих патогенов (табл. 1).

Чувствительность к фосфомицину всех выделенных изолятов *E.coli*, штаммов, продуцирующих β-ЛРС, и мультирезистентных штаммов очень высока и составила 99,4, 100 и 100% соответственно. При этом эффективность фосфомицина превосходила таковую у нитрафурантоина и других часто эмпирически назначаемых препаратов. Резистентность исследуемых штаммов к фосфомицину оказалась близкой к нулю. В то же время резистентность штаммов, продуцирующих β-ЛРС к триметоприм/сульфаметоксазолу, составила 64,3%, а к ципрофлоксацину – и вовсе 90,5%. Показатели резистентности в отношении мультирезистентных штаммов были очень высокие во всех группах антимикробных препаратов, кроме фосфомицина, а именно: у нитрофурантоина – 40%, амоксициллин/клавуланата – 66,7%, триметоприм/сульфаметоксазола – 93,3% и больше всего у ципрофлоксацина – 100%. К фосфомицину резистентность *E. coli* развивалась намного реже (0,1%), чем к другим антибиотикам.

Особенности фармакокинетических свойств

Фосфомицин не метаболизируется, он экскретируется в неизмененном виде с мочой путем клубочковой фильтрации. Пиковая концентрация в моче достигает приблизительно 4000 мкг/мл и удерживается в пределах >100 мкг/мл на протяжении 48 ч.

Доказано, что содержание фосфомицина в моче с $МИК_{90}$ (МИК – минимальная ингибирующая концентрация) в отношении *E. coli* (4 мкг/мл) сохраняется в течение 80 ч. Коррекция дозы у пожилых пациентов, беременных или при сопутствующем нарушении функции почек и печени не требуется. В обзоре, посвященном фосфомицину и представленном G. Zhanel и соавт. (2016), приводятся следующие особенности фармакокинетического действия этого антибиотика (табл. 2).

Доказательная база

Эффективность фосфомицина подтверждена в целом ряде клинических исследований, но особое внимание следует уделить данным с максимальным уровнем доказательности, которые собраны в метаанализы. Один из самых масштабных метаанализов, посвященных фосфомицину, опубликован

Таблица 1. **Активность антимикробных препаратов in vitro в отношении штаммов *E. coli*, выделенных из образцов мочи в клинических лабораториях Канады на протяжении 2010-2013 гг. (Karlowsky J.A. et al., 2014)**

Фенотип штаммов *E. coli* (количество проанализированных образцов)	Антимикробный препарат	МИК, интерпретация	
		% чувствительных штаммов	% резистентных штаммов
Все штаммы *E. coli* (868)	Фосфомицин	99,4	0,1
	Амоксициллин/клавуланат	81,3	5,7
	Ципрофлоксацин	77,4	22,5
	Нитрофурантоин	96,1	1,5
	ТМП-СМК	74,7	25,3
Штаммы, продуцирующие β-ЛРС (42)	**Фосфомицин**	**100**	**0**
	Амоксициллин/клавуланат	33,3	11,9
	Ципрофлоксацин	9,5	90,5
	Нитрофурантоин	83,3	4,8
	ТМП-СМК	35,7	64,3
Мультирезистентные (15)	Фосфомицин	100	0
	Амоксициллин/клавуланат	13,3	66,7
	Ципрофлоксацин	0	100
	Нитрофурантоин	60,0	40,0
	ТМП-СМК	6,7	93,3

Примечания: ТМП-СМК – триметоприм/сульфаметоксазол, β-ЛРС – β-лактамазы расширенного спектра.

Таблица 2. **Фармакокинетические свойства однократного приема 3 г фосфомицина (Zhanel G. et al., 2016)**

Параметр	Среднее значение
Сыворотка/плазма	
Биодоступность	34-41%
Максимальная концентрация в плазме	22-32 мкг/мл
Время до достижения максимальной концентрации в крови	2-2,5 ч
Площадь под кривой	145 мг/л ч
Период полужизни	5,7 ч
Моча	
Максимальная концентрация в моче	1053-4415 мкг/мл
Время до достижения максимальной концентрации в моче	4 ч
Концентрация в моче в течение 48 ч	около 100 мкг/мл
Коррекция дозы	
Пожилые пациенты, беременные женщины, нарушение функции почек и печени	Не требуется

Falagas и соавт. в 2010 г. Ученые тщательно проанализировали результаты всех доступных рандомизированных контролированных исследований, которые сравнивали эффективность и безопасность фосфомицина и других противомикробных препаратов в лечении ОНЦ. После скрининга в метаанализ вошли результаты 27 исследований, опубликованных с 1987 по январь 2010 года. Falagas и коллеги зафиксировали высокую клиническую и микробиологическую эффективность однократного применения фосфомицина, низкую частоту возникновения рецидивов и повторного инфицирования по сравнению с многократным употреблением других препаратов. Особо была отмечена целесообразность однократного приема фосфомицина, что значительно удобней, хорошо переносится пациентом и не только не уступает по эффективности многократному применению других антибиотиков, но имеет ряд серьезных преимуществ: легче переносится организмом, оказывает меньшую нагрузку на печень. К тому же приверженность к терапии у такой схемы лечения неизмеримо выше.

Многие исследователи подчеркивают высокий профиль безопасности и хорошую переносимость фосфомицина: большинство нежелательных явлений, возникающих при его приеме, носят легкий и транзиторный характер (табл. 3).

Преимуществом одноразового применения фосфомицина является тот факт, что этот препарат имеет намного меньше побочных эффектов в сравнении с антибиотиками других групп, которые рекомендуется принимать многократно в течение дня и значительно более длительное время.

ЭСПА-ФОЦИН в лечении ОНЦ

Совсем недавно в аптечных сетях Украины появился новый препарат фосфомицина компании esparma (Aristo Group, Германия) – ЭСПА-ФОЦИН. Он привлек к себе внимание доступной стоимостью и традиционным немецким качеством. Один пакетик ЭСПА-ФОЦИНА содержит 3 г фосфомицина.

ЭСПА-ФОЦИН (фосфомицин) обладает уникальной химической структурой, которая значительно отличает его от других классов антибиотиков, представленных на фармацевтическом рынке (β-лактамов, гликопептидов, фторхинолонов, макролидов, линкозамидов, тетрациклинов, аминогликозидов и др.). Благодаря уникальному механизму действия он не вызывает перекрестной резистентности к другим препаратам, применяемым для лечения цистита.

ЭСПА-ФОЦИН высокоэффективен в отношении большинства уропатогенов, включая мультирезистентные штаммы *E. coli*, к которым отмечено увеличение роста антибиотикорезистентности при использовании часто эмпирически назначаемых препаратов (нитрофурантоин, триметоприм/сульфаметоксазол, ципрофлоксацин и др.). Двойной механизм действия данного препарата заключается в комбинации антибактериального и антиадгезивного эффектов. Это выгодно отличает ЭСПА-ФОЦИН от других антибиотиков, поскольку предотвращение образования биопленок позволяет максимально полно уничтожить возбудителей цистита, что не только быстро устраняет причину заболевания, но и эффективно предотвращает возможную хронизацию процесса.

ЭСПА-ФОЦИН имеет обширную доказательную базу, подтверждающую его высокую эффективность и хорошую переносимость: результаты многочисленных клинических исследований и метаанализов представляют убедительные доказательства высокой эффективности фосфомицина в лечении ОНЦ по сравнению с другими средствами терапии первой линии.

Дополнительным преимуществом препарата ЭСПА-ФОЦИН является удобство применения: он принимается **однократно** в дозе 3 г (стандартная доза, необходимая для лечения ОНЦ у взрослых, пожилых больных и девочек старше 12 лет).

Действующие руководства по лечению инфекций мочевыводящих путей IDSA и ESCMID рекомендуют фосфомицин в качестве препарата первой линии для лечения ОНЦ.

Уникальный механизм действия, высокий уровень доказательности в отношении наиболее распространенных уропатогенов, оптимальная клиническая эффективность, высокая результативность в предотвращении рецидивов, минимальная вероятность возникновения нежелательных явлений в сочетании с удобством и простотой приема, немецким качеством и невысокой стоимостью делают ЭСПА-ФОЦИН препаратом выбора в лечении ОНЦ. Назначая ЭСПА-ФОЦИН, врач уверен, что использует современный надежный препарат, добившийся успеха в лечении миллионов европейских пациентов. Учитывая рост антибактериальной резистентности среди уропатогенов, вполне вероятно, что ЭСПА-ФОЦИН (фосфомицин) все чаще будет применяться в украинской урологической практике.

Таблица 3. **Нежелательные явления при однократном пероральном приеме 3 г фосфомицина (Zhanel G. et al., 2016)**

Нежелательное явление	Частота (%)
Диарея	4–10
Вагинит	5,8
Головная боль	2
Тошнота	2–5
Эпигастральная/абдоминальная боль	1,3–2
Диспепсия	1–2

Литература

1. Karlowsky J.A., Denisuik A.J., Lagacé-Wiens P.R. et al. In vitro activity of fosfomycin against Escherichia coli isolated from patients with urinary tract infections in Canada as part of the CANWARD surveillance study. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 58, no. 2, pp. 1252-1256, 2014.
2. Zhanel G. Fosfomycin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. Volume 2016 (2016), Article ID2082693, 10 pages.
3. Falagas M.E. et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2010 Sep; 65(9):1862-77.

Подготовила ***Лада Матвеева***

Media.med

Шановні колеги!
Запрошуємо Вас взяти участь у
науково-практичній конференції з міжнародною участю
**«Інфекційні захворювання у дітей.
Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику»**

29 березня 2018 року

Місце проведення: Концертна зала ДП "Український дім"

Адреса: м. Київ, вул. Хрещатик, 2

Захід внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2018 році МОЗ і НАМН України» (№ 47)

Організатори:
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я УКРАЇНИ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
кафедра дитячих інфекційних хвороб
Куратор - Крамарьов Сергій Олександрович
Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, доктор медичних наук, професор

Наукова тематика конференції:
1. Хронічні вірусні гепатити у дітей
2. Грип та гострі респіраторні інфекції
3. Інфекції, що передаються повітряно-крапельним шляхом
4. Герпесвірусні інфекції
5. Нейроінфекції у дітей
6. Кишкові інфекції у дітей
7. Захворювання з синдромом екзантем у дітей
8. Інтенсивна терапія в клініці дитячих інфекцій
9. Імунопрофілактика та вакцинація
10. Пробіотики в інфектології та дитячій інфектології
11. Сучасні противірусні препарати в клініці дитячих інфекцій
12. Антибактеріальні препарати в практиці педіатра і дитячого інфекціоніста
13. Антибіотикорезистентність збудників інфекційних захворювань
14. Пробіотичні продукти харчування в педіатрії

До участі у роботі конференції запрошуються: дитячі інфекціоністи, педіатри, лікарі-інфекціоністи, лікарі загальної практики/сімейної медицини, завідувачі та спеціалісти науково-дослідних лабораторій, лікарі станції/відділення швидкої та невідкладної медичної допомоги, терапевти

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів - на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Шукайте нас в Соціальній мережі @mediamedconferences

ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ - за попередньою реєстрацією!

+38 044 374 50 65 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua

Media.med

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!
Запрошуємо Вас взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться навесні 2018 року!

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику»
29 березеня м. Київ
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України
Куратор - Крамарьов Сергій Олександрович
Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

Конгрес
«Міжнародний досвід лікування захворювань нервової системи»
19 квітня м. Київ
ГО "Всеукраїнська асоціація по неврології та рефлексотерапії"
ГО "Паблік хелс"
Куратор - Свиридова Наталія Костянтинівна
Завідувач кафедри неврології та рефлексотерапії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу»
16-17 травня м. Київ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
Куратор – Петренко Василь Іванович
Завідувач кафедри фтізіатрії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України

Науково-практична конференція
«Актуальні питання дитячої гепатології»
17-18 травня м. Київ
Національна академія медичних наук України
ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
Асоціація педіатрів України
Куратор - Березенко Валентина Сергіївна
Завідувач відділення дитячої гепатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України", завідувач кафедри педіатрії №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук

Усі заходи внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2018 році МОЗ і НАМН України»

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів - на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Шукайте нас в Соціальній мережі @mediamedconferences

ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ

+38 044 374 50 65 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua

FRESENIUS MEDICAL CARE

Ми працюємо задля цих людей!

Незважаючи на значні успіхи світової медицини, останні 20 років проблема хронічної ниркової недостатності термінальної стадії в Україні досі залишається невирішеною. Існують проблеми із законодавчою базою, необхідною для широкого впровадження трансплантації нирки, безліч фінансових і технічних труднощів. Проте найгострішою проблемою залишається низький рівень охоплення ефективним діалізним лікуванням пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). Чи є вихід із цієї ситуації? Спробуємо відповісти на це запитання, спираючись на кращий світовий досвід. Чому сьогодні важливо говорити про проблему доступності діалізу?

Штаб-квартира «Фрезеніус Медикал Кер» у м. Бад-Гомбург, Німеччина

Як відомо, проблема ХХН є вельми актуальною як в Україні, так і в усьому світі. Щороку близько 3 млн 200 тис. осіб досягають термінальної стадії ХХН без ініціювання нирково-замісної терапії (НЗТ) і 440 тис. осіб потребують її ініціації (Бурдейна О.В., Степанова Н.М., Колесник М.О., 2017). За останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі щороку отримують лікування понад 1 млн пацієнтів із ХХН. Основними захворюваннями, що спричиняють розвиток ХХН, є хронічний гломерулонефрит, гіпертензивна нефропатія, хронічний пієлонефрит, полікістоз нирок, діабетична нефропатія I і II типу, подагра тощо. Для надання медичної допомоги пацієнтам із ХХН V стадії застосовують НЗТ методом гемодіалізу (ГД) або перитонеального діалізу (ПД), або трансплантацією донорської нирки (Kaven K., 2011). Якщо говорити про нашу країну, то загальна кількість пацієнтів, які перебувають на ГД в Україні, згідно з реєстром 2017 р. становила 5937 осіб (особи, у яких встановлено діагноз «термінальна стадія ХХН»). Це означає, що на 1 млн населення ми маємо 139 пацієнтів на ГД та гемодіафільтрації. **Троє з чотирьох українських пацієнтів, які потребують НЗТ, її не отримують. «Україна посідає останнє місце у Європі за рівнем забезпеченості лікування методами НЗТ», – так коментує ситуацію член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», доктор медичних наук, професор Микола Олексійович Колесник.** У 2003 р. спільними зусиллями провідних нефрологів України, зокрема співробітників ДУ «Інститут нефрології НАМН України», був створений Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок. У 2015 р. його було трансформовано в Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок. Реєстр наразі формується щорічно, що дозволяє системно аналізувати кількісні та якісні показники спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю. Нещодавно в Українському журналі нефрології та діалізу були опубліковані результати системного аналізу доступності НЗТ для українських пацієнтів із ХХН за період 2006-2015 рр. (Колесник М.О., 2017). Результати дослідження свідчать про неадекватний рівень доступності спеціалізованої медичної допомоги хворим на ХХН V стадії в Україні.

Офіс компанії у м. Бад-Гомбург, Німеччина

Автори зафіксували значні регіональні відмінності між показниками доступності НЗТ і зазначають, що, очевидно, цей факт є відображенням розуміння важливості цього виду спеціалізованого лікування для керівництва медичної галузі конкретної області чи міста. Вирішення проблеми науковці вбачають у реалізації Державної програми розвитку цього виду спеціалізованої медичної допомоги. Тож практикуючі лікарі та пацієнти із ХХН великі надії покладають на медичну реформу, що стартує в Україні вже цього року. Що ж практично має змінити реформа для хворих на ХХН?

По-перше, державні фінансові гарантії надання медичних послуг та лікарських засобів. Пацієнти зможуть не тільки гарантовано отримувати життєво необхідне лікування, а й обирати місце надання допомоги. На сьогодні в Україні ГД є фактично малодоступним для пацієнтів, у тому числі через нестачу місць для діалізного лікування у державних закладах охорони здоров'я. При цьому останні наразі надають левову частку послуг із НЗТ населенню України, на відміну від європейського досвіду, де питома вага приватних діалізних клінік є значно вищою. На практиці реформа охорони здоров'я має вирішити ключове питання – фінансування НЗТ для тих, хто його потребує. Але як отримати послугу (навіть за наявності гарантії оплати), яка є недоступною через відсутність необхідних діалізних місць? Саме цю проблему має вирішити відкриття нових діалізних приватних клінік. Наразі реальний багаторічний досвід надання діалізної допомоги населенню України має лише одна мережа приватних діалізних центрів «Фрезеніус Медикал Кер» – провідний світовий постачальник продукції та послуг для пацієнтів із ХХН. Восени 2017 року представники компанії заявили, що готові ділитися своїм глобальним досвідом та експертизою в діалізній терапії, а також підтримувати країну в реалізації реформ галузі на користь українських пацієнтів із ХХН. Компанія «Фрезеніус Медикал Кер» уже спорудила в Україні й налагодила роботу двох діалізних центрів – у містах Чернігові та Черкасах, які успішно працюють із 2009 року. Перевагою центрів є проведення гемодіалізних сесій відповідно до найвищих світових і українських стандартів та ведення пацієнтів із ХХН термінальної стадії згідно з вимогами міжнародних протоколів лікування, а також прозоре й зрозуміле формування ціни на послугу. На жаль, сьогодні обидва центри працюють не на повну потужність. Чернігівський центр обслуговує 99, а Черкаський – 80 діалізних пацієнтів із 500 загалом можливих. Це пов'язано з тим, що українські пацієнти наразі фактично не мають права вибору й не можуть отримувати послугу ГД чи ПД там, де хочуть. Незважаючи на неповну завантаженість існуючих центрів, компанія «Фрезеніус Медикал Кер» восени 2017 року заявила, що не відмовляється від намірів розширити мережу діалізних клінік в Україні. **«Компанія планує побудувати в Україні ще вісім нових діалізних центрів, якщо реформу охорони здоров'я буде впроваджено вже найближчим часом. Відтак понад 2 тис. українських пацієнтів із ХХН дістануть можливість отримувати життєво необхідне лікування», – заявив Володимир Подворний, директор дочірньої компанії «Фрезеніус Медикал Кер Україна».**

Проте населення України вже не дуже вірить у дива. Серед хворих на ХХН оптимістів іще менше. Ми вирішили розібратися – чому успішна світова компанія вірить в успіхи української медичної реформи більше, ніж пересічні громадяни? Чому вважає можливим вкладати значні кошти у розвиток діалізної мережі в Україні? Чому впевнено заявляє про успіх майбутньої діяльності на території нашої країни? Пошук відповідей на ці запитання редакція «Медичної газети «Здоров'я України» почала з вивчення

Завод «Фрезеніус Медикал Кер» у м. Санкт-Вендель, Німеччина

профілю компанії. Отже, «Фрезеніус» як материнська компанія «Фрезеніус Медикал Кер» була заснована в 1912 році. З 1966-го розпочався випуск діалізаторів та апаратів «штучна нирка». Сьогодні «Фрезеніус Медикал Кер» працює у 120 країнах світу. Протягом 2016 року в 3624 діалізних центрах лікувалося 308 тис. пацієнтів. Це забезпечило 46,5 млн діалізних сесій, тобто кожні 0,7 секунди у світі хтось отримує нирково-замісну допомогу від «Фрезеніус». У 2016 р. понад 50% проданих в усьому світі діалізних апаратів були вироблені на потужностях компанії. Вражає, чи не так? Ми вирішили відвідати «серце» «Фрезеніус Медикал Кер» – штаб-квартиру компанії у м. Бад-Гомбург (Німеччина).

Якщо хочеш про щось дізнатися – треба просто запитати

Невеликий і затишний Бад-Гомбург, розташований у передмісті м. Франкфурт-на-Майні, зустрів традиційною німецькою погодою з дощем та хмарами. Офісний центр, стриманий і технологічний, навпаки, привітно розчинив перед нами свої двері. Міні-прес-сесія, що була організована керівництвом «Фрезеніус Медикал Кер», пройшла у дружній та спокійній, проте по-німецьки чіткій та робочій атмосфері. Відкрив сесію **виконавчий віце-президент регіону EMEA (Східна Європа, Середній Схід, Африка) «Фрезеніус Медикал Кер Німеччина» Йоахим Зайфонг.**

– Світове лідерство у наданні діалізних послуг і випуску відповідної продукції – це сучасна історія Fresenius. Сьогодні до сім'ї Fresenius входять 4 великих бізнес-підрозділи: Fresenius Medical Care (постачання продукції та послуг для діалізу), Fresenius Kabi (інфузійна терапія і трансфузійні технології), Fresenius Helios (медичні клініки невідкладної та хірургічної допомоги, реабілітаційні центри), Fresenius Vamed (планування, менеджмент і консалтинг у системах охорони здоров'я). Виготовляючи спеціальну продукцію і надаючи послуги, фахівці компанії насамперед дбають про потреби пацієнтів, об'єднують зусилля для поліпшення якості лікування, повертаючи пацієнтам надію, упевненість і бажання жити. Саме тому наша концепція – створення майбутнього, гідного життя. Для людей. В усьому світі. Щодня.

Понад 20 років «Фрезеніус Медикал Кер» є лідером у наданні послуг та виготовленні продукції для діалізу. Сьогодні ми керуємо 37 виробничими майданчиками на всіх континентах, аби забезпечити спеціальною діалізною продукцією, як-от діалізні машини, діалізатори та пов'язані з ними витратні матеріали, потреби хворих на ХХН. У нас працює понад 109 тис. співробітників у більш ніж 45 країнах світу. Обсяг продажу «Фрезеніус Медикал Кер» на сьогодні перевищив 16 млрд євро на рік.

Що ж до діяльності в Україні, то питома вага хворих, що отримують допомогу у двох центрах «Фрезеніус Медикал Кер», становить усього 3% від загальної кількості діалізних хворих у країні. Решта 97% пацієнтів отримують допомогу в державних лікувальних установах. Проте 38% українських діалізних хворих, незалежно від місця отримання медичних послуг, лікують за допомогою продукції компанії «Фрезеніус Медикал Кер» (розчини, витратні матеріали тощо). Загалом «Фрезеніус Медикал Кер» присутня на ринку України з 1996 року. Обсяги інвестицій (у діяльність Чернігівського та Черкаського діалізних центрів) сягають 6 млн євро. Ми бачимо перспективи подальшої роботи в Україні, прагнемо відкривати нові центри для охоплення якісною діалізною допомогою якнайбільшої кількості хворих на ХХН.

Виробничі зали заводу в м. Санкт-Вендель

Доктор Андреа Стоппер, керівник CVM, «Фрезеніус Медикал Кер Німеччина», розповів про значення стандартизації медичної допомоги хворим на ХХН.

– На жаль, із кожним роком кількість хворих на ХХН в усьому світі зростає. Насамперед це пов'язано із «старінням» населення та зростанням тривалості життя, а також збільшенням кількості хворих на цукровий діабет, який, як відомо, є провідною причиною розвитку ХХН. Тому збільшення діалізних місць та підвищення доступності ГД і ПД для нефрологічних хворих є актуальним завданням для всіх країн світу. Дуже важливо, щоб надання діалізної допомоги було стандартизоване за кількома основними параметрами. Перший із них, безумовно, – це якість, що відповідає світовим та національним стандартам і забезпечує прийнятну якість життя для всіх пацієнтів, незалежно від мети діалізного лікування – очікування трансплантації чи пожиттєва НЗТ. Другим параметром, що також має бути стандартизованим, є вартість процедури діалізу, прозорість та уніфікованість її розрахунку.

Сьогодні в Україні діє методика розрахунку вартості цієї послуги, що є нормативним актом. Безумовно, основою для такої методики є міжнародні принципи, сфокусовані на якості життя пацієнта. Завдяки цьому доволі легко,

Діалізний центр «Фрезеніус Медикал Кер» у м. Кладно, Чехія

прозоро та зрозуміло можна розрахувати вартість процедури в будь-якому закладі охорони здоров'я. Цей показник має велике значення – і для нас як для компанії, що надає цю послугу, і для державних органів та страхових компаній, які фінансують лікування діалізних хворих.

Доктор Космін Бордеа, бізнес-партнер CVM, «Фрезеніус Медикал Кер Німеччина», розповів про контроль якості надання медичних послуг у мережі клінік «Фрезеніус Медикал Кер».

– Особливістю компанії є вертикальна інтегрованість. Тобто ми одночасно: 1) виробляємо апарати й матеріали для діалізу; 2) виробляємо інфузійні розчини та медикаменти для забезпечення діалізної допомоги; 3) безпосередньо надаємо медичну допомогу в мережі діалізних центрів компанії; 4) ведемо наукову роботу й невпинно створюємо нові технології та продукти; 5) упроваджуємо нові технології в клінічну практику; 6) збираємо дані про ефективність кожної сесії діалізу, проведеної в мережі наших діалізних центрів. Така багатовекторна діяльність дозволяє нам забезпечити надання повного спектра послуг для діалізних хворих. Тільки працюючи в такому режимі, можна говорити про повну відповідальність за якість надання діалізної допомоги. У європейському регіоні ми

«Ми працюємо задля цих людей!» – плакати в цехах заводу «Фрезеніус Медикал Кер»

називаємо нашу модель надання допомоги NephroCare.

Особливу увагу «Фрезеніус Медикал Кер» приділяє централізованому контролю за якістю лікування на міжнародному рівні за допомогою системи гарантії та ефективного контролю якості EuCliD® (European Clinical Database). EuCliD® – це клінічна інформаційна система, яку використовують у центрах компанії з 1999 року. EuCliD® дає змогу збирати й аналізувати підсумки роботи понад 700 діалізних центрів «Фрезеніус Медикал Кер» у 30 країнах Європи. Система EuCliD® охоплює параметри якості і надає рекомендації з корекції окремих напрямів терапії. Система регулярно порівнює результати роботи кожного центру з очікуваними й оцінює вірогідний результат лікування хворого в міру підвищення якості. Такий підхід дозволив у більшості центрів NephroCare не лише досягти, а й перевищити європейські стандарти якості діалізу (EBPG – European Best Practice Guidelines for Hemodialysis). Наявна база даних є величезним ресурсом наукової інформації та доказів, які використовують для здійснення аналізу, що сприяє підвищенню стандартів якості діалізу.

Про значення якісного діалізу в житті хворих на ХХН розповіла **Петра Гілкенс, керівник Center of Excellence for Patient Relations, «Фрезеніус Медикал Кер».**

– У середньому 90% діалізних пацієнтів отримують ГД-допомогу в діалізних центрах. Решта 10% перебувають на ПД чи отримують ГД удома. Стандартний режим ГД – 3 рази на тиждень протягом принаймні 4 годин. Середній вік хворого діалізного центру NephroCare становить 64 роки, термін діалізу – 5,5 року. Проте останній показник може суттєво змінюватися –

Продовження на стор. 72.

FRESENIUS MEDICAL CARE

Ми працюємо задля цих людей!

Продовження. Початок на стор. 70.

залежно від рівня надання трансплантаційної допомоги в конкретній країні. У країнах Західної Європи основна мета ГД – підтримання життєдіяльності й належного рівня життя хворих в очікуванні у черзі на трансплантацію нирки, яку координує незалежна організація «Eurotransplant». У країнах, де існують певні обмеження для трансплантації (законодавчі, релігійні, технічні тощо), ГД – це єдиний засіб для повноцінного життя.

Під час процедури ГД пацієнт залишається під'єднаним до апарату «штучна нирка» 12 годин на тиждень, протягом 3 сесій по 4 години. Отже, пацієнт змушений відвідувати центр діалізу регулярно, що, безумовно, потребує зміни способу життя.

NephroCare покликана спростити такі радикальні зміни в житті пацієнта наскільки це можливо; забезпечити психологічну підтримку та створити максимально комфортні умови під час проходження ЗТ, яка, у свою чергу, підтримуватиме достойний рівень життя.

Отже, NephroCare забезпечує комплекс заходів, спрямованих на покращення якості життя хворих, якими ми опікуємось. Окрім створення максимально комфортних умов для ГД, ми також дбаємо про психологічну та соціальну підтримку. Перебуваючи в колективі «таких самих, як і вони», діалізні пацієнти краще переносять лікування, швидше звикають до фістули, ставлять перед собою більш значні цілі. Хворі, що залучені до терапії, є більш активними, соціально адаптованими та більш задоволені рівнем свого життя. Програма NephroCare включає роботу інтернет-ресурсу (www.nephrocare.com), випуск періодичних видань для діалізних хворих. Завдяки цьому пацієнти дізнаються про широкі можливості життя «на діалізі», створюють групи за інтересами, спілкуються й організовують спільне дозвілля. Загалом NephroCare – це не просто проект чи напрям роботи компаній «Фрезеніус Медикал Кер». Це окрема філософія, спрямована на поліпшення життя та соціальну адаптацію хворих на ХХН усіма можливими засобами.

Петра Гілкенс продемонструвала декілька відеозаписів історій хворих, які сьогодні отримують допомогу в центрах «Фрезеніус Медикал Кер». Серед них, зокрема, й історія 82-річного пацієнта Рікардо з Іспанії, який розповів, що ніколи в житті не дбав про своє здоров'я, ігнорував спорт. З посмішкою він згадує, що іноді міг хильнути зайвого. Десять років тому він потрапив на ГД, і його стиль життя повністю змінився. Тепер цей чоловік дотримується здорового способу життя, стежить за своїм харчуванням, сном та фізичною активністю. Важко собі уявити, але хвороба стала поштовхом до переосмислення життя та новим стимулом для покращення його якості. Історія Жерара з Франції також вражає. Чоловік працює менеджером із продажів у великій компанії. Наразі він перебуває на ГД, задля зручності навіть змінив своє помешкання й оселився у сусідньому з діалізним центром «Фрезеніус Медикал Кер» будинку. Проте через постійні відрядження не має можливості проходити всі процедури у своєму місті. Тож як пацієнт «Фрезеніус Медикал Кер» отримує діалізну допомогу в тому європейському місті, де він перебуває у відрядженні. Адже завдяки великій мережі клінік центр для ГД можна знайти майже скрізь.

Турбота про пацієнта для «Фрезеніус Медикал Кер» – це не порожні слова. Працівники центрів розуміють свою відповідальність перед кожним пацієнтом, яким вони опікуються. Зустріч із CEO регіону EMEA «Фрезеніус Медикал Кер», який, до речі, дуже добре говорить російською, була досить короткою. На запитання журналістів «Чому «Фрезеніус Медикал Кер» продовжує діяльність в Україні, попри те, що центри залишаються незаповненими через певні недосконалості законодавчої бази, а також інші труднощі в роботі двох діючих центрів?» він впевнено відповів: «Ми взяли на себе відповідальність за українських пацієнтів наших діалізних центрів. Як можна припинити нашу діяльність і залишити людей просто помирати? Ми маємо досвід роботи в доволі складних умовах у «непростих» країнах – і завжди отримуємо позитивний результат. Не думаю, що Україна буде виключенням. Тим більше зараз в Україні триває процес реформування, і ми сподіваємося на краще».

Робочий процес у клініці м. Кладно, Чехія

Краще один раз побачити...

Під час поїздки до Німеччини нам вдалося також відвідати завод «Фрезеніус Медикал Кер» у Санкт-Венделі, земля Саар. Завод розробляє і виробляє лікарські засоби й витратні матеріали, необхідні для лікування хворих на ХХН, такі як діалізатори (фільтри для апаратів штучної нирки) і системи для перитонеального діалізу. Завод у Санкт-Венделі є першим і найбільшим заводом Fresenius із виготовлення діалізаторів. Масштабне виробництво перших полісульфонових діалізаторів розпочалося тут у 1985 році. Сьогодні на заводі виготовляють найсучасніші діалізатори FX для стандартного, кардіопротекторного та дитячого ГД. На час появи діалізаторів FX-class® на ринку було розроблено інноваційну технологію формування волокна для виготовлення мембрани Helixone®. Технологія дала змогу отримати задану високоточну структуру пор, що, своєю чергою, мінімізує опір молекул при проходженні через пори, тим самим забезпечуючи кращу елімінацію. Усі мембрани Helixone® мають задані характеристики фільтрації, що забезпечує кращу селективну проникність для середніх молекул, тобто оптимальну пропорцію фільтрації β2-м/альбуміну. Діалізатори FX стерилізують за допомогою унікального процесу парової стерилізації INLINE. Усю лінію виробництва діалізаторів ми змогли побачити на власні очі: стерильно білі приміщення, практично повна автоматизація процесу, працівники в спецодязі, що нагадує фільми про майбутнє. Це справді сучасне виробництво вражає не лише своїми технічними параметрами. Нас неабияк здивували плакати, розміщені в кожному виробничому залі. На них зображені реальні пацієнти діалізних центрів «Фрезеніус Медикал Кер» і написано німецькою «Für diese Menschen arbeiten wir!» (Ми працюємо задля цих людей!). Такий підхід формує відступ від чистих технологій, адже кожний співробітник за автоматичними лініями, діалізаторами та інфузійними розчинами бачить конкретних людей, життя яких неможливе без елементів, які вони виготовляють.

Окрім матеріалів для ГД завод у Санкт-Венделі виготовляє майже весь асортимент необхідних виробів для проведення ПД. Наприклад, всесвітньо відомі пристрої для самостійного ПД системи stay-safe®. Розроблення цієї системи мало на меті допомогти пацієнтам щодня самостійно проводити обміни безпечним і зручним способом без використання складних конусів і зажимів. Операційні помилки при цьому практично виключені. Застосування stay-safe® забезпечило підвищення рівня безпеки і сприяло досягненню відмінних клінічних результатів, адже технологія PIN автоматично закриває просвіт катетера ще до від'єднання, що зводить до мінімуму ймовірність інфікування контактним шляхом. Іще однією інновацією є створення упаковки для розчинів ПД. Biofine® не містить жодних пластифікаторів, як, наприклад, DEHP, які зазвичай використовують у ПВХ-матеріалах. Завдяки цьому упаковка Biofine® є більш тонкою, легко виробляється та переробляється, не виділяючи при цьому жодних шкідливих речовин.

Завершивши з теорією, ми перейшли до практики й відвідали один із найбільших діалізних центрів компанії «Фрезеніус Медикал Кер», що розташований у м. Кладно – передмісті Праги (Чехія). Клініка вразила чистотою, тишею, спокоєм та доброзичливими пацієнтами. Вони намагалися познайомитися з нами і навіть зрозуміти українську. Багато хто охоче розповідав про своє життя на ГД і ділився планами на майбутнє «після трансплантації». Персонал клініки був дуже привітним, але «впіймати» когось із них для розмови було майже неможливо, адже центр працює як налагоджений механізм – за встановленими стандартами і часовим регламентом.

Доктор Павел Конопасек, головний лікар діалізного центру «Фрезеніус Медикал Кер» у м. Кладно, стисло розповів про особливості роботи центру. Наприклад, у клініках Чехії діє програма транспортування хворих до діалізних центрів. Це дуже зручна опція, оскільки дозволяє не затримувати процедури й додатково підвищує комплаєнс хворих до ГД. Павел Конопасек зауважив, що чеські нефрологи центрів «Фрезеніус Медикал Кер» також спостерігають за пацієнтами із ХХН, які ще не потребують діалізу. Їх регулярно обстежують і надають рекомендації щодо лікування, способу життя, дієти тощо.

Алеш Захард, головний менеджер «Фрезеніус НефроКер», Чехія, розповів про особливості їхньої роботи.

– У Чехії ГД отримують 674 пацієнти на 1 млн населення. Хворі на ХХН отримують діаліз як у державних установах (40%), так і в приватних клініках (60%). Сьогодні у країні діє 25 клінік «Фрезеніус Медикал Кер». При цьому працюють 7 трансплантаційних центрів, у яких виконують понад 450 трансплантацій нирки на рік. Саме тому центри «Фрезеніус Медикал Кер» – це радше своєрідний «трамплін» для хворих у черзі на трансплантацію. Проте велике значення для нас має і лікування хворих, яким трансплантація не показана (за віком, станом здоров'я тощо). Наразі на діалізі в Чехії перебуває 6739 хворих, 6310 із них отримують саме ГД (з яких 1627 проходять ГД у клініках «Фрезеніус Медикал Кер»). Іще 79 пацієнтів перебувають тут на ПД. У країні заплановано збільшення кількості діалізних центрів та діалізних ліжок, адже показники Чехії за доступністю НЗТ для пацієнтів поступаються німецьким чи британським. Проте вже сьогодні можна говорити про значні успіхи щодо надання якісної діалізної допомоги населенню, у досягнення яких великих зусиль доклала і компанія «Фрезеніус Медикал Кер».

Якщо говорити відверто, то подорож вразила нас у найкращому сенсі цього слова. Ми не тільки побачили підприємства – гіганти медичної сфери, а й зустрілися з людьми, які розбудовують сучасний «Фрезеніус Медикал Кер», а також із тими, хто отримує якісну діалізну допомогу. Хочеться вірити, що нинішня медреформа дасть «зелене світло» значним інвестиціям у сферу охорони здоров'я, що змінить ситуацію на краще й у лікуванні хворих на ХХН. Дуже обнадійливим є те, що в складні часи реорганізації допомогу нам готовий надати світовий лідер – німецька компанія з бездоганною репутацією «Фрезеніус Медикал Кер». Сподіваємося, що Україна обере європейський шлях і в цьому напрямі, а лейтмотив «Ми працюємо задля цих людей!» стане провідним принципом роботи всієї вітчизняної системи охорони здоров'я.

Підготувала ***Олександра Мєркулова***

Трепанация черепа: подражание Творцу сквозь века

Продолжение. Начало в № 2.

Средневековье

Средние века в Европе ознаменовались новыми веяниями – вместе с так называемым Великим переселением народов формировались соответствующие культурные традиции. Затронули эти процессы и предмет нашего интереса – трепанацию черепа.

Кочевые племена венгров, активно совершавшие набеги на Балканы, Италию и всю Центральную Европу, активно практиковали трепанации: не менее 5% обнаруженных венгерских черепов той эпохи имеют явные свидетельства краниотомий.

Хирургические инструменты для трепанации, Германия, XVIII век

Арабы, завоевавшие Иберийский полуостров, североафриканское побережье и Сицилию, тоже не чурались этой процедуры. Они оставили потомкам внушительный перечень научных трактатов, многие из этих работ были базисом европейских практик того времени. Авиценна, основываясь на общепринятых в его среде представлениях, даже рекомендовал трепанацию черепа для лечения... меланхолии. Пожалуй, одно из радикальнейших средств «от нервов», но сам факт столь широко спектра применения этой сложнейшей операции говорит сам за себя.

Не отставали от венгров и арабов англосаксы, покорившие романо-кельтскую Британию. Это завоевание, растянувшееся на века противостояния, неспециалистам известно главным образом по легендам о короле Артуре и его рыцарях Круглого стола. Любопытно, что пик операционной деятельности случился в тот момент, когда римские гарнизоны покинули Альбион, чтобы уже никогда на него не вернуться. Очевидно, что кельты, представляющие собой самый древний из известных нам коренных народов современной Великобритании, имели свою давнюю практику проведения трепанаций, не всегда находящую поддержку у официальной римской медицины.

Ирландский эпос «Смерть Конхобара» рассказывает о том, как легендарный король был тяжело ранен в голову камнем из пращи, и о том, как лечил его не менее легендарный врач Финген.

Добро же тебе, Конхобар, – сказал Финген, – если я вытащу этот камень из твоей головы, ты сразу умрешь. Если же оставить его, я смогу тебя выходить, то покроет тебя пятно позора.

Легче нам, – сказали улады, – перенести его позор, чем смерть.

Была тогда его голова исцелена, и был тот камень в ней покрыт золотом под цвет волос Конхобара, ибо волосы его и золото были одного цвета. Сказал Конхобару его врачеватель, что не должен он теперь ездить верхом, общаться с женщинами, наедаться досыта и бегать.

Отрывок из этой легенды не только подтверждает наши предположения о давнем кельтском опыте трепанаций, но и отражает отношение к таким операциям. Судя по всему, прошедшие через них считались в значительной степени утратившими дееспособность, а следовательно, теряли свое место в социальной иерархии. Это, очевидно, связано с преимущественно военной организацией жизненного клада варварских народов, в котором физическая сила играла далеко не самую последнюю роль в легитимации вождя. Утративший, подобно бедняге Конхбару, возможность ездить верхом, сражаться, «общаться с женщинами», не мог править. Интересно и то, что нигде, кроме как в кельтской культуре, не существовало обычая отдельного захоронения перенесших трепанацию черепа.

От кельтов теоретические выкладки и практические навыки трепанации переняли англосаксы, что подтверждает легенда середины VII века, повествующая, среди прочего, о такой операции, проведенной святым Брицином, на тот момент – аббатом монастыря.

Постепенно блага цивилизация вновь распространилась по Европе, вернув себе прежние позиции после «темных веков», воспоследовавших за падением Западной Римской империи. Медленно, но все же возрождалась медицина, а вместе с ней развивалась теория и совершенствовалась практика трепанации черепа.

В XIII веке Роландо ди Парма пишет свою знаменитую «Хирургию». Роджериус Фругарди, известный как Роджер Салернский, составляет описание ранений головы и перечисляет показания к трепанированию. Его методики схожи с рекомендациями Цельса. Практиковавший в XIV веке Ги де Шольяк, пациентами которого последовательно были несколько римских пап, запрещает оперировать при полной луне, потому что «мозг содержит душу».

Судя по находкам археологов, к XV веку трепанация черепа окончательно становится обыденной практикой для европейского врача – останки с характерными следами обнаружены при раскопках средневековых кладбищ в Италии и Франции, в Центральной Европе и на Балканах, в Англии и государствах Скандинавии. При этом, несмотря на территориальную распространенность, общее число таких находок чрезвычайно мало. Сказывались запреты, накладываемые христианской церковью на трепанацию и любое хирургическое вмешательство вообще. Итак, техника уцелела, но свободно развиваться на практике в полной мере не имела возможности.

Трепанация черепа, XV-XVI века. Фрагмент рисунка И. Босха

Какой же была средневековая практика трепанации? Врач должен был быть достаточно сильным, ведь после разреза кожи ему нужно быть ломать кости черепа инструментами наподобие долота и молотка. И действовать надо было крайне аккуратно, чтобы не повредить мозг.

Обычно после операции отверстие в голове не заделывали, а просто прикрывали кожей. Но не всегда. Например, трепанация на черепе, обнаруженном в Венгрии, была прикрыта серебряной пластинкой с пробуравленными в ней отверстиями для подшивки к войлоку.

В Средние века уже активно использовались такие варианты, как распаторы, элеваторы и кусачки. Известен хирургический инструмент, датируемый X веком, который был найден в Венгрии при раскопках могильника. Это резец с лезвием в форме листа, снабженный короткой, но массивной рукояткой. И все же, как и прежде, не существовало специализированных медицинских инструментов для трепанаций черепа – они появится уже в Новое время.

Новое время

Гуманисты, снявшие церковные шоры с европейской медицины, сумели расчистить дорогу прогрессу. Отныне уделом врачей региона стало не переосмысление римского и прочих наследий, но создание нового. Уже с самого начала XVI века итальянец Джиованни Виго оперировал пациентов с высоким внутричерепным давлением. В 1518 году вышло практическое руководство по трепанации Беренгарио ди Капри, где, в частности, рассказывалось, как автор сумел вылечить перелом затылочной кости у Лоренцо де Медичи. В 1519 году житель Нюрнберга фон Меекрен опубликовал медицинский трактат с описанием краниотомии. В том же году голландец Маас исследовал повреждения разных отделов головного мозга и наступавший в результате паралич.

Теофраст Бомбаст фон Хоенхайм, известный как Парацельс, вскрывал черепа больным эпилепсией. Во Франции прославился медик последних королей династии Валуа Амбруаз Паре. В своих трудах он детально описывал используемый инструментарий и техники трепанации, удаления остеомиелически измененной кости, дренирования гематом и эмпием, а также предложил методику восстановления вдавленных переломов черепа.

В 1575 году Алькасар из Саламанки трепанировал пациента с внутричерепным кровоизлиянием. Также в истории сохранились имена краниохирургов XVII века Фабриция Гильданского, Гилльманна, Джона Вудэла, Йохана Скультета, Марчетти.

В 1664 году английский врач Томас Уиллис опубликовал свою «Мозговую анатомию», а во второй половине XVIII века была сформулирована концепция Джованни Морганьи, которая полностью изменила философию всей европейской медицины и обосновала удаление опухолей в черепной коробке.

В том же столетии итальянский доктор Марчетти успешно оперировал больного с гемиплегией вследствие вдавленного перелома черепа. В 1699 г. француз Пейроник сообщил о первом случае субдурального абсцесса, развившегося после перелома левой теменной кости; после трепанации черепа, вскрытия твердой мозговой оболочки и удаления большого количества гноя больной выздоровел.

Немалый вклад в хирургию черепно-мозговой травмы внес в XVIII веке французский хирург Пти, выделивший три основные формы повреждения мозга – сотрясение, ушиб и сдавление.

Постепенно трепанация черепа становится относительно распространенной операцией и подвергается сомнению бытовавшее мнение, что при повреждениях мозга нет показаний к оперативному вмешательству.Трепанация все еще оставалась опасной, но уже не была экзотической, к ней перестали прибегать как к крайнему средству – она превратилась в обыденность. Французский хирург Марешалль однажды за несколько дней произвел 12 краниотомий, а Де Ла Туше на протяжении двух месяцев трепанировал 52 раза. Другой французский медик, некто Тош, произвел у одного больного на протяжении 60 дней заболевания 52 трепанации, его английский коллега Сталпарт – 20 трепанаций.

И все же результаты операций далеко не всегда были утешительными. Смертность при трепанировании варьировала от 50 до 100%. Например, в 1835-1836 годах в парижских больницах трепанацию не пережил ни один пациент. Надежда появилась только после 1867 года, вместе с началом широкого внедрения антисептиков. Уже 1886 году смертность от травм черепа была в пределах между 50 и 60%, в том числе собственно послеоперационные осложнения возникали в 28% случаев.

Трепанация черепа, XXI век

Почему же хирурги Нового времени так отставали от своих доисторических коллег? Существует несколько мнений, одно из которых заключается в том, что краниохирурги очень далекого прошлого работали преимущественно со здоровыми и крепкими людьми, тогда как их последователям обычно доставались тяжелобольные пациенты. Кроме того, считается, что при первых трепанациях не вскрывалась мозговая оболочка.

Чем были «вооружены» врачи XIX века? Прогресс впервые позволил им использовать специфические инструменты для проведения трепанаций. В 1889 году Вильгельм Вагнер опубликовал работу по остеопластической краниотомии. В 1897 году А. Обалинский предложил использовать для трепанирования пилу Гигли. Чуть позже Тьерри де Мартель применил электрический трепан, который автоматически останавливался после просверливания черепа.

Итоги

Наблюдая бурное развитие медицины за последние 120 лет, мы не должны забывать о тех, кто проложил дорогу этим успехам. Путь их не был легок и прост, каждая успешная операция сегодня, каждый исцеленный пациент – за всем этим стоят усилия сотен тысяч врачей прошлого, в число которых, вне всяких сомнений, следует внести не только эскулапов Нового времени, Средних веков, Античности, но и безымянных целителей доисторической эры, проводивших когда-то первые операции по трепанации черепа.

История медицины учит нас тому, что любое усилие рано или поздно вознаграждается...

Подготовил ***Роман Меркулов***

Медицина в академічній мантії: момент істини

Україна здавна є колискою медицини. Адже ще за часів Ярослава Мудрого ченці в монастирях відзначалися вправністю в лікувальній справі. Та лише в середині XIX сторіччя в Києві, слідом за Харковом, у складі університету Св. Володимира було відкрито медичний факультет. У цьому сенсі його класики, послідовники М. Пирогова, засновника факультету, хірурги В. Караваєв та М. Волкович, інтерністи В. Образцов та Ф. Яновський, акушери-гінекологи О. Матвєєв та Г. Рейн, патологи В. Високович та В. Бец, увійшли до медичних клейнодів України, хоча і в обширах Російської імперії.

Та лише за часів гетьманату, коли 1918 року було засновано Всеукраїнську академію наук (ВУАН), там стартувала заради майбутнього держави й наукова медицина. Знаменно, що два президенти АН України – Д. Заболотний та О. Богомолець – були видатними вченими-медиками. Варто відзначити, що саме за часів наукового новаторства О. Богомольця виникла низка видатних медико-біологічних закладів на чолі з академіками М. Стражеском, В. Філатовим, В. Данілевським. Знайшли розвиток молекулярна біологія, генетика, наука про старіння, трансфузіологія.

Проте, коли з Москви надійшла пропозиція створити в Києві південне відділення Академії медичних наук СРСР, президент АН України висловив стриманий скептицизм з цього приводу. Адже ця ідея фактично гальмувала б самостійний ренесанс української медичної науки. Тож 1990 року в складі АН УРСР з'явилося відділення проблем медицини. Саме його діяльність і постає певним прологом до теми 25-річчя НАМН України, а отже, і до розмови з **президентом НАМН України, відомим вченим-нейрохірургом, академіком Віталієм Івановичем Цимбалюком**.

В.Ц. Відділенню проблем медицини як академічній фундації справді належить визначна роль у створенні нашої Академії. До його складу увійшли, зокрема, С.В. Комісаренко, В.Г. Пінчук, О.О. Мойбенко, О.Ф. Возіанов, О.О. Шалімов, М.М. Амосов; академіком-секретарем був обраний Ю.І. Кундієв, який і надалі всіляко сприяв прогресу АМН. Діяльність відділення на сталих традиціях О.О. Богомольця, Р.Є. Кавецького, А.П. Ромоданова, інших фактично символів становлення наукової медицини в Україні створила етичні та правові підстави й для нових, принципово важливих кроків на цих вертикалях.

У листопаді 1992 р. українські законодавці у статті 20 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» наголосили, що: «... вищою науковою медичною установою України зі статусом самоврядної організації, незалежної в проведенні досліджень та розробці напрямів наукового пошуку є Академія медичних наук України».

Це й стало початком нового бачення напрямів розвитку медичної науки в Україні: розкриття патогенезу основних захворювань; з'ясування факторів, що визначають тривалість життя; розробка нових методів лікування серцево-судинних, нервових, легеневих, онкологічних патологій; екологічні засади в профілактичній медицині, пов'язані з наслідками аварії на ЧАЕС. Можна сказати, що розбудова АМН здійснювалася вже на ґрунтовній теоретичній та практичній платформі.

На виконання зазначених законодавчих положень відбулася зустріч на той час Президента України Леоніда Кравчука з видатними вченими-медиками М.М. Амосовим, О.Ф. Возіановим, Ю.І. Кундієвим, О.М. Лук'яновою, В.В. Фролькісом, О.О. Шалімовим. Знаменним є те, що в зустрічі та активному діалозі взяв участь президент НАН України Б.Є. Патон.

24 лютого 1993 року Президент України Л. Кравчук підписав Указ, яким було засновано АМН України, а надалі Постановою уряду від 22 березня того ж року було призначено перших членів Академії й визначено перелік установ, які мали перейти до складу АМН України.

Ю.В. Перед нами – відбиття офіційних кроків та подій, але водночас й екран історії. Перебіг подальших подій та ініціатив справді інтригує...

В.Ц. 5 квітня 1993 року відбулися перші установчі збори дійсних членів – засновників АМН, на яких когорту членів-кореспондентів НАН зі складу відділення проблем медицини великої Академії (ще – Патонівської) було обрано й членами-кореспондентами АМН України. Таким чином, до складу нової структури увійшло 25 дійсних членів та 30 членів-кореспондентів. Президентом АМН України було обрано відомого вченого в галузі урології та нефрології О.Ф. Возіанова, віце-президентом – знаного нейрохірурга Ю.П. Зозулю, головним вченим секретарем – доктора медичних наук, надалі члена-кореспондента НАМН, Ю.Г. Губського. З 1996 року головним вченим секретарем Академії стає відомий вчений-патофізіолог, член-кореспондент НАМН України В.А. Міхньов.

Членами президії були обрані академіки АМН М.М. Амосов, Є.Г. Гончарук, А.П. Ромоданов, В.В. Фролькіс. Можна сказати, що йшлося про дієвий флагманський корпус Академії.

У листопаді 1993 р. президент АМН О.Ф. Возіанов виступив на загальних зборах з концептуальною доповіддю «Завдання, перспективи розвитку і напрями діяльності АМН України». В обговоренні цих стратегічних векторів взяли участь президент НАН Б.Є Патон, голова Верховної Ради України І.С. Плющ, відомі вчені, зокрема академіки Л.Т. Мала, О.О. Шалімов, М.М. Амосов, В.В. Фролькіс, міністр охорони здоров'я України, академік АМН Ю.П. Спіженко. Власне, ці прізвища, безумовно, знайомі читачам часопису, говорять самі за себе: розбудова була безпомилковою!

Також було затверджено статут АМН України та інші документи, віце-президентом Академії було додатково обрано В.В. Фролькіса, а членом президії – О.М. Лук'янову. На наступних зборах членами президії було обрано Ю.І. Кундієва та А.В. Візіра.

Ю.В. Настав 1994-й. І знову звернемося до історичних шпальт...

В.Ц. На третіх загальних зборах АМН було розглянуто проблему, висунуту свого часу ще О.О. Богомольцем, – здоров'я та тривалість життя в Україні. Ця кардинальна за демографічно-соціальними вимогами позиція АМН спричинила виступи відомих дослідників, зокрема М. Амосова, Ю. Кундієва, А. Єфімова, Л. Малої, Б. Резника, Л. Пирога, І. Трахтенберга, Ю. Спіженка, О. Шалімова, В. Безрукова та Ю. Кагана.

Надзвичайно важливо, що АМН плідно співпрацювала з відділенням біохімії, фізіології та молекулярної біології НАН України на чолі з академіком-секретарем, відомим державним діячем, академіком НАН і НАМН С.В. Комісаренком.

І навіть сьогодні академік С.В. Комісаренко є членом президії НАМН, а В.І. Цимбалюк – членом бюро відділення біохімії, фізіології та молекулярної біології НАН України.

Додам, що академіками АМН на цих зборах було обрано Г.В. Книшова (серцева хірургія), П.Г. Костюка (фізіологія), О.В. Коркушка (терапія), Ю. Зозулю (нейрохірургія), Г.М. Бутенка (патологічна фізіологія). До корпусу АМН також увійшли члени-кореспонденти АМН Г.В. Бондар (онкологія), Ю.І. Губський (біохімія), О.В. Епштейн (медична радіологія), О.В. Люлько (урологія), О.Т. Михайленко (терапія), М.П. Павловський (хірургія), Є.Г. Педаченко (нейрохірургія), І.С. Сміян (педіатрія), Ю.І. Фещенко (пульмонологія та фтизіатрія), К.Ф. Чернушенко (імунологія).

АМН уперше рекомендувала для обрання своїм іноземним членом відомого австрійського хірурга Х. фон Міллезі.

Ю.В. Ці репрезентативні дані, шановний Віталіє Івановичу, а Вас, до речі, на цих зборах було також обрано членом-кореспондентом АМН за фахом «Нейрохірургія», повертають нас до первісного портрету Академії, і він постає історично прогнозованим й врівноваженим. Та рухаємося далі зазначеним маршрутом...

В.Ц. Справді, АМН вагомо заявила про себе як про багатогалузеву державну корпорацію провідних вчених, й до того ж з Києва, Харкова, Львова, Тернополя, Дніпропетровська, Донецька, Одеси. Тобто було започатковано, що АМН є загальноукраїнським науковим інтегралом.

Зауважу, що надалі, у 1995 р., президія затвердила положення про академічні премії з питань теоретичної, клінічної та профілактичної медицини, а також для молодих учених. Початок цих диспозицій я б назвав харизматичним: спільним рішенням НАН та НАМН було засновано іменну премію імені І.І. Мечникова за видатні досягнення в галузі геронтології, імунології та мікробіології.

Підкреслю, що біля 50 представників АМН за часи її розвитку відзначені Державними преміями в галузі науки та техніки (М.М. Амосов, Ю.Г. Антипкін, К.М. Амосова, О.Ф. Возіанов, В.М. Коваленко, Г.В. Дзяк, А.М. Романенко, В.Ф. Лісовий, Т.Ф. Татарчук, Ж.І. Возіанова, Б.С. Зіменковський, Г.В. Книшов, П.Д. Фомін, Ю.І. Фещенко, Ю.В. Вороненко, Г.В. Гайко, Ю.П. Зозуля, Ю.І. Кундієв, А.М. Сердюк, В.І. Цимбалюк, О.М. Лук'янова, В.В. Лазоришинець, Є.Г. Педаченко, І.М. Трахтенберг та інші науковці). Деякі члени Академії стали двічі лауреатами Державної премії України – академіки О.Ф. Возіанов, О.М. Лук'янова, Ю.П. Зозуля, П.Д. Фомін, В.І. Цимбалюк, Г.В. Книшов, Є.Г. Гончарук, М.П. Павловський, Г.М. Бутенко, О.В. Коркушко, члени-кореспонденти В.Ф. Саєнко, О.В. Люлько.

Премії НАН України імені М.М. Амосова були удостоєні М.Ф. Зінковський; імені О.О. Богомольця – П.Г. Костюк, Г.М. Бутенко, М.Д. Тронько, І.М. Трахтенберг, В.І. Цимбалюк; імені Р.Є. Кавецького – В.М. Запорожан, В.Л. Ганул, Ю.І. Кундієв; імені В.П. Комісаренка – Ю.Б. Чайковський, М.Д. Тронько; імені І.І. Мечникова – К.Ф. Чернушенко, С.В. Комісаренко, О.Я. Гречаніна; імені О.В. Палладіна – А.Ф. Фролов; імені М.Д. Стражеска – Д.Ф. Чеботарьов, О.В. Коркушко, Л.Т. Мала, В.О. Бобров, О.М. Пархоменко, О.П. Волосовець; імені Ф.Г. Яновського – Ю.Г. Фещенко.

Ю.В. Надзвичайно цікава деталізація щодо іменних номінацій. Адже, погодьтесь, це погляд у майбутнє, і мені відомо, що Ви приділяєте велику увагу роботі Ради молодих учених НАМН, яку зараз очолює кандидат медичних наук Г. Рибачук.

В.Ц. Це важливий аспект розвитку НАМН, її майбутнього, бо вік основного складу академіків, членів-кореспондентів, директорів інститутів, скажімо, не є оптимальним. З іншого боку, це вагомі школи. Молодь у лавах інститутів – це здебільшого яскраві ентузіасти. Наука не є прибутковою матерією буття, особливо в порівнянні, припустімо, з приватними клініками. Утім, це – захоплююче інтелектуальне поле й навіть, якщо хочете, гра розумових престолів. Досить навести теми, що обговорювалися на основних загальних зборах Академії в період 1995-2010 рр.: атеросклероз та його ускладнення (ішемічна хвороба серця і мозку); вплив довкілля на здоров'я людини; фундаментальні проблеми ендокринології та їхній розвиток в Україні; сучасні проблеми туберкульозу; медична наука на межі століть; онкологія: сучасний стан та перспективи розвитку; актуальні проблеми здоров'я та освіти дітей на початку XXI століття (разом з АПН України); наука – здоров'ю людини (разом з НАН України). Головуючі та доповідачі – Б.Є. Патон, О.Ф. Возіанов, С.А. Андронаті, В.І. Цимбалюк, Ю.І. Кундієв, В.Ф. Чехун, М.О. Корж. Відповідно до рішення спільних загальних зборів НАН і АМН України 8 квітня 2004 року було створено міжвідомчу координаційну наукову раду НАН і АМН України з фундаментальних проблем медицини.

На загальних зборах 2006 року за участю вчених з Великої Британії, Іспанії, США та РФ висвітлювалася тема «Медичні аспекти Чорнобильської катастрофи. 20 років потому», наступного року у фокусі уваги – «Демографічна криза в Україні і роль медичної науки в її подоланні».

Ю.В. Окреслені рядки постають найцікавішим науковим романом, який ще чекає на дописувачів. Тут слід надати належне Героєві України О.Ф. Возіанову, який спрямовував Академію впродовж 18 років, але за станом здоров'я звернувся з проханням прийняти його відставку. Ми, таким чином, торкаємося найсвіжіших сторінок у літописі НАМН. Згадаємо, що статус Національної Академії надано Указом Президента України від 24 лютого 2010 року.

В.Ц. Найсвіжіші сторінки та дилеми... Це не перебільшення. Ось хоча б номінації деяких нових обранців – академіків та членів-кореспондентів НАМН: В.К. Гринь (регенеративна медицина), Д.І. Заболотний (хвороби вуха, горла, носа), М.Д. Тронько (радіаційна ендокринологія), В.М. Коваленко (кардіологія), В.В. Лазоришинець (дитяча кардіохірургія), В.М. Лісовий (урологія), Б.М. Маньковський (діабетологія), Ю.М. Соколов (інтервенційна кардіологія), Б.М. Тодуров (трансплантація серця), Н.В. Харченко (дієтологія), Т.Ф. Татарчук (ендокринна гінекологія), Є.Г. Педаченко (нейрохірургія), С.Б. Арбузова (медична генетика), Д.А. Базика (радіаційна медицина), М.А. Андрейчин (військова епідеміологія), Т.А. Бухтіарова (фармакологія), Н.В. Пасечнікова (офтальмологія), І.М. Дикан (променева діагностика), М.О. Колесник (внутрішні хвороби), В.М. Лісовий (урологія), С.М. Кузнецова (цереброваскулярна патологія), О.М. Лоскутов (ортопедія і травматологія), В.І. Медведь (внутрішня патологія вагітних), В.І. Чернюк (медицина праці), Н.С. Полька (гігієна дітей та підлітків), О.М. Біловол (клінічна фармакологія), А.М. Нагорна (гігієна), О.П. Яворовський (гігієна праці), Д.Д. Дячук (терапія, профілактика неінфекційних захворювань), І.П. Хоменко (військова хірургія), І.А. Лурін (науково-медичне забезпечення збройних сил та правоохоронних органів), В.І. Задорожна (епідеміологія інфекційних хвороб), О.Ю. Усенко (загальна та невідкладна хірургія), А.В. Руденко (хірургія коронарних судин), Г.В. Гайко (ортопедія та травматологія), В.В. Бойко (загальна та невідкладна хірургія), Ю.В. Вороненко (гігієна), П.Д. Фомін (хірургія), О.С. Никоненко (трансплантологія), О.Г. Резніков (патофізіологія), Є.Є. Шунько (неонатологія), С.С. Страфун (травматологія і ортопедія), Ю.В. Думанський (онкологія), В.К. Гаврисюк (фтизіатрія і пульмонологія).

Ю.В. У цьому переліку є й посилання: В.І. Цимбалюк (нейротрансплантологія)... Напрям нашої бесіди змушує фактично оминути Ваші пошуки як досвідченого нейрохірурга з реєстром харизматичних проваджень. Так, трансплантацію стовбурових нейрогенних клітин у лікуванні апалічного синдрому, ДЦП, епілепсії Ви застосували вперше у світі, водночас запровадивши напрям «відновна нейрохірургія». Але, як ми домовилися, йдеться про поступ НАМН у її першу чверть сторіччя загалом...

В.Ц. У 2011 р. президентом НАМН було обрано відомого вченого-гігієніста, директора Інституту гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва А.М. Сердюка. А в січні 2016-го відкритим рейтинговим голосуванням цю надзвичайно відповідальну посаду було довірено мені. Я відчув: працювати треба майже 20 годин на добу, бо світанки, як і раніше, вирішив віддавати нейрохірургії у клініці...

Складність моменту – це діяльність НАМН в умовах збройного конфлікту на Сході України, появи великої кількості мігрантів із цих місць, необхідність належного фінансування Академії. А це ж 36 академічних інститутів та наукових центрів, переважно світового потенціалу. Зазначу, що їхні клінічні підрозділи відразу включилися в тактику допомоги пораненим в АТО. Було сформовано потужні госпітальні бази, зокрема з використанням можливостей Інституту загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева (Харків) й Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (Київ), Інституту нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова, Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова, двох наших інститутів ортопедії та травматології (Київ, Харків), Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова тощо. По суті, усі наші установи виділили ліжка для поранених і постраждалих у зоні АТО. В Інституті медицини праці за пропозицією академіка Ю.І. Кундієва (на жаль, рік потому він пішов від нас) було налагоджено клінічну лінію психофізіологічної реабілітації постраждалих від вогневих та контузійних впливів. Для мене вирішувати всі ці питання було майже звичною справою, адже і в попередньому статусі віце-президента НАМН України йшлося про мій функціональний обов'язок стосовно цих актуальних напрямів...

Ю.В. Існує три ключові акредитиви в подальших злетах НАМН: інтелектуальний потенціал, організація, фінанси. Як відбуваються змагання, скажімо так, на цих фарватерах?

В.Ц. Не є таємницею, що останніми роками висувалися ідеї поглинання НАМН як підлеглої структури МОЗ України. Тож нашим завданням було переконливо довести: медицина академічного рівня є безцінним надбанням держави і суспільства. Я інколи звертаюся до тези: якщо виходити з вартості людського життя, визначеного ВООЗ, фахівці нашої Академії, надаючи допомогу (передусім тяжко пораненим у зоні АТО), рятуючи життя, зберегли державі й величезні додаткові кошти.

У нинішньому році фінансове забезпеченням НАМН на досить задовільному рівні. Та все складається далеко не просто, тут не діє якась чарівна паличка. НАМН у своїй діяльності відчуває підтримку Президента України, голови уряду, низки комітетів Верховної Ради. Це дає підстави констатувати, що НАМН вступає у друге 25-річчя, так би мовити, у науковому всеозброєнні. Академія втілює в життя мрію Данила Заболотного, лицаря науки, про те, що в Україні з'явиться й сад науки.

Ю.В. Дуже вдячний Вам за цікаві й відверті міркування. Який етичний девіз, на Вашу думку, пасуватиме для епілогу нашої розмови?

В.Ц. Я відповім мудрою латиною в українському перекладі: стосовно й заради людини! Бо це і призначення, і справа честі нашої Академії.

Підготував ***Юрій Віленський***

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери

Лекарственные поражения печени – «темная сторона» медикаментозной терапии

За последние десятилетия распространенность лекарственных поражений печени (ЛПП) многократно возросла, стойкая тенденция к дальнейшему росту сохраняется и в настоящий момент. Поскольку ЛПП является диагнозом исключения и часто воспринимается лечащим врачом как побочный эффект, то лечение либо отсутствует, либо назначается с большим опозданием.

Отличить симптомы основного заболевания от побочных эффектов терапии порой бывает действительно непросто, и во многих случаях ЛПП диагностируются поздно или вообще рассматриваются вне связи с приемом медикаментов. Однако, согласно имеющимся в литературе сведениям, ЛПП встречаются в общей медицинской практике с частотой как минимум 1 случай на 1 тыс. пролеченных пациентов, составляя 10% всех побочных реакций медикаментозной терапии. В структуре нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов, частота лекарственных гепатитов варьирует в пределах от 1 до 28%. Истинная распространенность ЛПП представляется еще более высокой. Примерно у 2% больных, госпитализированных по поводу желтухи, ее причиной оказываются лекарства. В США в 25% случаев фульминантная печеночная недостаточность обусловлена применением медикаментов (Полунина Т.Е., Маев И.В., 2011; Еремина Е.Ю., 2012). При обследовании больных с хроническим гепатитом неясной этиологии в 10% случаев изменение лабораторных показателей можно связать с приемом лекарств. Среди больных старше 50 лет этот показатель достигает 40% (Хомерики С.Г., Хомерики Н.М., 2012).

Достаточно высокие показатели распространенности ЛПП во многом связаны со свободным доступом населения к безрецептурным лекарственным средствам. С одной стороны, продвижение многих безрецептурных препаратов подкреплено достаточно агрессивной рекламой, с другой – большинство конечных потребителей (и, к сожалению, некоторые врачи) уверены в безопасности средств, отпускаемых без рецепта (например, фитопрепаратов), и не располагают информацией о возможных побочных эффектах. Между тем, в 2014 году в The American Journal of Gastroenterology были опубликованы клинические рекомендации по ведению пациентов с ЛПП (Chalasani N.P., Hayashi P.H. et al., 2014). В данных рекомендациях подчеркивается, что противомикробные средства, фитопрепараты и биологически активные пищевые добавки (БАД) занимают лидирующие позиции среди причин ЛПП в западных странах. Антибиотики как основной класс лекарственных средств, приводящих к ЛПП, отмечены и другими авторами (Devarbhabi H., 2012). Наибольшее значение в развитии ЛПП вследствие приема антибактериальных препаратов имеют аминопенициллины (табл.).

Поскольку ЛПП – это диагноз исключения, важно тщательное изучение анамнеза. В этой связи врачу необходимо помнить, что любое лекарственное средство, растительный препарат или БАД могут привести к развитию ЛПП (Еремина Е.Ю., 2012). Помимо антибиотиков, растительных препаратов и БАД, ЛПП наиболее часто обусловливают гормональные контрацептивы, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антигистаминные, пероральные сахароснижающие, системные противогрибковые и противотуберкулезные средства. Некоторые препараты не вызывают клиническую картину острого лекарственного гепатита или холестаза, а приводят к прогрессирующему в течение месяцев и лет повреждению печени. К таким препаратам относятся метотрексат, азатиоприн, оральные контрацептивы, тамоксифен (Devarbhabi H., 2012).

Таблица. **Наиболее распространенные или хорошо описанные лекарственные средства и типы повреждения печени (ACG, 2014)**

Antibiotics	Латентность течения	Характерные повреждения печени
Амоксициллин/клавуланат	От 3 до 90 дней	Холестатическое, но может быть гепатоцеллюлярное повреждение. ЛПП часто обнаруживается после прекращения приема препарата
Изониазид	От 30 и более 90 дней	Острое гепатоцеллюлярное повреждение, сходное с острым вирусным гепатитом
Триметоприм/сульфаметоксазол	От 3 до 90 дней	Холестаз, но может быть гепатоцеллюлярное повреждение, часто с иммуноаллергическими свойствами (например, лихорадка, сыпь, эозинофилия)
Фторхинолоны	От 3 до 30 дней	Переменные: гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное повреждение в относительно близких пропорциях
Макролиды	От 3 до 30 дней	Гепатоцеллюлярное, но может быть и холестатическое

Факторы риска ЛПП чрезвычайно многообразны и условно разделены на внешние и внутренние. К внешним относятся употребление алкоголя, одновременный прием нескольких медикаментов, аллергические реакции на лекарственное средство в анамнезе. Отдельное значение имеют доза, длительность и способ введения препарата, особенности его фармакокинетики и иммуногенность. К внутренним факторам риска можно причислить женский пол, генетическую предрасположенность (различия в активности ферментов, метаболизирующих лекарства), возраст старше 40 лет, беременность, ожирение, кахексию, сопутствующие хронические заболевания печени, почек, сердца. Одну из ключевых ролей в возникновении ЛПП играет полипрагмазия. Так, при одновременном приеме 6 препаратов вероятность ЛПП достигает 80%, а нерациональные сочетания лекарственных средств являются причиной 35% ЛПП.

Имеется определенная специфика развития ЛПП у различных категорий пациентов. У детей ЛПП развиваются редко. У женщин в постменопаузе печень особенно чувствительна к НПВП, у молодых пациентов – к парацетамолу и ацетилсалициловой кислоте, у пожилых – к противотуберкулезным препаратам, нитрофуранам и другим антибиотикам. Пациенты, имеющие хронические заболевания печени (неалкогольный стеатоз, вирусный гепатит и т. д.), более подвержены гепатотоксическому воздействию лекарственных средств и их метаболитов. Группу риска также составляют беременные, особенно с различными формами гестозов, жировым гепатозом, внутрипеченочным холестазом, принимавшие ранее пероральные контрацептивы, перенесшие процедуру экстракорпорального оплодотворения. В литературе имеются данные о том, что потенциально фатальное осложнение, наблюдаемое у данного контингента,– острая жировая печень беременных,– в 21% случаев ассоциируется с приемом лекарств (Еремина Е.Ю., 2012).

Холестаз – одно из самых частых проявлений ЛПП. В отличие от лекарственных гепатитов холестатический вариант ЛПП характеризуется меньшей летальностью и является более доброкачественным. Однако именно холестатические варианты ЛПП чаще приобретают затяжное и хроническое течение (Devarbhabi H., 2012). В ряде случаев к нарушению оттока желчи присоединяется поражение желчных протоков по типу острого или хронического холангита. Различают канальцевый, паренхиматозно-канальцевый и внутрипротоковый холестаз. ЛПП по типу канальцевого холестаза часто связано с приемом гормональных препаратов, имеющих в своем составе циклопентанпергидрофенантреновое кольцо (андрогенов и эстрогенов), а также циклоспорина А. Клинически у таких пациентов наблюдаются кожный зуд при незначительном уровне билирубинемии и транзиторное увеличение трансаминаз. Повышение щелочной фосфатазы регистрируется не всегда, часто ее концентрация остается в пределах нормы. Для внутрипротокового холестаза характерно заполнение протоков и канальцев сгустками концентрированной желчи без воспалительной реакции в окружающих тканях. Данный тип ЛПП встречается довольно редко.

Паренхиматозно-канальцевый холестаз – наиболее частый вариант холестатического синдрома у пациентов с ЛПП, которому наряду с нарушением оттока желчи присуще значительное повреждение гепатоцитов, что связывают с иммунным поражением клеток печени. При этом варианте холестатического синдрома клинические проявления холестаза могут сохраняться в течение нескольких месяцев и даже лет, несмотря на отмену причинного препарата. Паренхиматозно-канальцевый холестаз чаще всего вызывают хлорпромазин, сульфаниламиды, полусинтетические и синтетические пенициллины (оксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, метициллин, флуклоксациллин), макролиды (эритромицин, олеандомицин), блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин), некоторые пероральные сахароснижающие препараты (гликлазид, глибенкламид) (Хомерики С.Г., Хомерики Н.М., 2012).

Перечисленные выше медикаменты широко используются в клинической практике у пациентов всех возрастов и категорий. Это означает, что врач любой специальности потенциально может столкнуться с ЛПП на фоне стандартной, адекватно назначенной терапии. Пациенты с установленным ЛПП должны проходить клиническое и биохимическое обследование до полного разрешения процесса. К сожалению, примерно у 15-20% пациентов острое ЛПП приобретает хроническое течение, поэтому отмены препарата, вызвавшего данное состояние, недостаточно; требуется профильное лечение.

Как показывают клинические наблюдения, лечение тяжелых ЛПП кортикостероидами (в режиме пульс-терапии или последовательного снижения дозы) и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) является безопасным методом и приводит к более быстрому снижению уровней билирубина и трансаминаз, чем отсутствие соответствующей терапии (Wree A. et al., 2011). УДХК (наряду с аллопуринолом и мелатонином) обладает терапевтическим потенциалом в защите от циклоспорининдуцированного повреждения печени (Akbulut S. et al., 2015). УДХК также зарекомендовала себя как эффективный гепатопротектор при ЛПП, вызванном амоксициллином/клавуланатом (El-Sherbiny G.A. et al., 2009). Эти данные позволяют рекомендовать УДХК в качестве препарата выбора при ЛПП, сопровождающихся холестазом.

Урсохол – современный препарат УДХК отечественного производства, который обладает широким спектром терапевтических эффектов, в том числе холеретическим, литолитическим, гипохолестеринемическим, цитопротекторным, антиапоптотическим, антифибротическим, антиоксидантным, иммуномодулирующим. Молекула УДХК способна встраиваться в фосфолипидный слой клеточной мембраны, делая ее более устойчивой по отношению к повреждающим факторам. **Урсохол** снижает всасывание холестерина в кишечнике, его синтез в печени и экскрецию в желчь, уменьшает литогенность и улучшает реологические свойства желчи.

Антихолестатические свойства **Урсохола** реализуются путем снижения концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот через активацию Ca^{2+}-зависимой протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах. Кроме того, **Урсохол** как холеретик индуцирует выделение желчи, богатой бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и более активному выведению токсичных желчных кислот через кишечник. Литолитическую активность **Урсохол** демонстрирует путем формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, что предупреждает образование и стимулирует растворение холестериновых камней. Снижение всасывания холестерина в кишечнике и уменьшение его синтеза в печени объясняют гипохолестеринемическое действие препарата. Иммуномодулирующий эффект **Урсохола** обусловлен уменьшением экспрессии антигенов гистосовместимости HLA-1 на гепатоците и HLA-2 на холангиоците, нормализацией активности естественных киллеров, снижением продукции сенсибилизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов и уменьшением повреждения печеночной паренхимы иммуноглобулинами. Антифибротическое влияние выражается в снижении апоптозиндуцированной активации звездчатых клеток печени, ответственных за фиброгенез, уменьшении уровня маркеров фиброгенеза, стабилизации цитохрома P450 и щелочной фосфатазы, подавлении коллагенообразования. УДХК достоверно замедляет прогрессирование фиброза у пациентов с первичным билиарным циррозом и снижает риск развития варикозного расширения вен пищевода. Благодаря блокаде высвобождения свободных радикалов и торможению процессов перекисного окисления липидов **Урсохол** оказывает антиоксидантный эффект.

Описанные эффекты позволяют рекомендовать **Урсохол** к применению в лечении пациентов с медикаментозным повреждением печени и синдромом холестаза, поскольку молекула УДХК эффективно воздействует на все патогенетические звенья ЛПП.

Таким образом, ЛПП – серьезная проблема современной медицины, которая выходит за рамки гепатологии. К ЛПП может приводить прием антибактериальных средств, гормональных контрацептивов, сахароснижающих, антигистаминных медикаментов, а также растительных препаратов и БАД. Синдром холестаза – одно из наиболее частых клинических проявлений ЛПП. Учитывая иммунно-воспалительный патогенез холестаза при ЛПП, можно утверждать, что УДХК является оптимальной молекулой для лечения ЛПП. Урсохол – современный украинский препарат УДХК, обладающий гепатопротекторным, холеретическим, иммуномодулирующим, антиапоптотическим и антифибротическим эффектами, необходимыми для терапии ЛПП.

Подготовила ***Мария Марчук***

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ®

50/100 КАПСУЛ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця

ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ*

* За результатами конкурсу споживачів «Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ[1]

ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ[1]

ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗІ[1]

ЯКІСТЬ ПІДТВЕРДЖЕНО СЕРТИФІКАТОМ GMP

УРСОХОЛ®. Склад: діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодеоксихолієвої кислоти 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при біліарній патології. Код АТС А05А А02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05В. **Показання:** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів). Лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Гостре запалення жовчного міхура. Гостре запалення або непрохідність жовчних проток. Застосування хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями жовчного міхура, з порушенням скоротливості жовчного міхура, з частими жовчними коліками. Цироз печінки у стадії декомпенсації.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодезоксихолевої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодезоксихолева кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними данними вважають, що ефект урсодезоксихолевої кислоти при захворюваннях печінки та холестазі обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодезоксихолевою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції:** пастоподібні випорожнення або діарея, при лікуванні первинного біліарного цирозу – можливий абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї, кальцифікація жовчних каменів, при терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу – декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування, реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9018/01/01 від 13.09.2013. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: [1] Інструкція для медичного застовування препарату УРСОХОЛ®

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

Енерлів®

Знежирені збагачені соєві фосфоліпіди

Енерлів® про печінку дбає, її відновленню сприяє!

- **Без барвників та ароматизаторів**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Енерлів®

ЕНЕРЛІВ® Склад: діюча речовина: 1 капсула м'яка містить знежирених збагачених соєвих фосфоліпідів 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули м'які. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05ВА. Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
Показання для застосування. Жирова дегенерація печінки (у тому числі ураження печінки при діабеті), гострі та хронічні гепатити, цироз печінки, перед- та післяопераційне лікування хворого при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах, токсичні ураження печінки, токсикози вагітності, радіаційний синдром. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні ефекти.** Повний перелік побічних ефектів з боку імунної системи, шлунково-кишкового тракту, шкіри та інші знаходяться в інструкції лікарського засобу Енерлів®.
Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти старше 12 років. Початкова доза становить 2 капсули Енерліву 3 рази на добу, а підтримуюча – 1 капсула 3 рази на добу. Препарат застосовують під час вживання їжі, не розжовують та запивають невеликою кількістю рідини. Рекомендована тривалість лікування становить не менше 3 місяців.
За докладною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Енерлів®, затвердженої наказом МОЗ України №1391 від 22.12.2016 р., РП №UA/5631/01/01.

Реклама про безрецептурний лікарський засіб. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією лікарського засобу Енерлів® та проконсультуйтеся з лікарем.

UA_Ener_01-2018_V1_Press. Затверджено до друку 18.01.2018

Представництво «Берлін Хемі/ А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. **Тел.:** +38 (044) 494 33 88, **факс:** (044) 494 33 89

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я