Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 15-16 (436-437) серпень 2018 р.
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com

Академик НАМН Украины
Николай Тронько

О создании научно-исследовательской программы «Иммунитет у больных сахарным диабетом 2 типа, находящихся на терапии метформином»

Читайте на сторінці **12**

Доктор медичних наук, професор
Михайло Лутай

Український пацієнт зі стабільною ІХС: результати 5-річного реєстру CLARIFY

Читайте в рубриці ***Кардіологія*** *на сторінці* **42**

Доктор медичних наук
Михайло Орос

Діабетична полінейропатія: сучасний погляд на проблему

Читайте на сторінці **27**

МІЛДРОНАТ®

Meldonium

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

Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу*

Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження, період одужання*

Для серця, мозку та судин!

Нова упаковка №20

* Інструкції для медичного застосування Мілдронат®.
СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Мілдронат®. Склад Мілдронат®: *діюча речовина:* meldonium; 5 мл розчину (1 ампула) містять мельдонію 0,5 г; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій; 1 капсула тверда містить 500 мг мельдонію. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, капсули. **Фармакотерапевтична група.** Розчин для ін'єкцій – інші кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22. **Показання.** У комплексній терапії наступних захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Спосіб застосування та дози.** Доза становить 500-1000 мг, а один раз або розподіляючи її на 2 дози. Максимальна добова доза становить 1000 мг. **Побічні реакції.** Часто: алергічні реакції*; головні болі, диспепсія, дисліпідемія. Рідко: підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. Детально: див. Інструкцію для медичного застосування Мілдронат®. **Виробник.** АТ «АС «Гріндекс», Латвія. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Мілдронат®. Р. П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій №10 – UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р. П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій №20 – Р.П. UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р. П. Мілдронат® Капсули тверді по 500 мг №60 – UA/3419/02/02 від 15.07.2015 до 15.07.2020. Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозіумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Мілдронат® та проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 08.2018.

www.mildronat.ua

Представництво «АС «Гріндекс» в Україні: 03040, м. Київ, вул. Красилівська, 11, офіс 3.
Телефон: +38 (044) 498-42-32, e-mail: grindeks@ukr.net

Grindex
Здоров'я. Традиції. Якість
©Grindeks, 2018

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

Берліприл®

еналаприлу малеат

- ***Лікування артеріальної гіпертензії[1,2]***
- ***Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами[2]***
- ***Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція вигнання ≤35 %)[2]***

Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

БЕРЛІПРИЛ®

Склад.
1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг, 10 мг, 20 мг;
Фармакотерапевтична група.
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, монокомпонентні. Код АТХ С09А А02.
Показання (Берліприл 10, Берліприл 20).
- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами.
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція вигнання ≤35 %).

Показання (Берліприл 5).
- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування клінічно вираженої серцевої недостатності.
- Профілактика клінічно вираженої серцевої недостатності у пацієнтів з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду ≤ 35 %).

Протипоказання.
- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, до одного з інших компонентів препарату або інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ).
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, який розвинувся внаслідок призначення терапії інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Протипоказано вагітним та жінкам, що планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказано призначати Берліприла одночасно з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).
Побічні реакції.
Кашель, анемія, ортостатична гіпотензія, нудота, діарея, біль у животі.

Еналаприл – єдиний ІАПФ в списку життєво необхідних препаратів для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності[3]

[1] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 5, Наказ №846 від 17.11.2014.
[2] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 10/ Берліприл 20, Наказ №229 від 21.04.2015.
[3] WHO Model List of Essential Medicines 19th List (April 2015) (Amended August 2015) http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/

Виробник. Берлін-Хемі АГ.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл®. Р. П. МОЗ України № UA/7553/01/01, № UA/7553/01/02 від 21.04.2015; № UA/7553/01/03 від 17.11.2014. UA-Berl-01-2017_V1_print. Затверджено до друку 27.09.2017.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

P.H. Lam, D.J. Dooley, G.C. Fonarow і співавт.

Зіставні клінічні переваги в разі застосування еналаприлу в цільовій дозі та в дозі, нижчій за цільову, у пацієнтів із серцевою недостатністю в дослідженні SOLVD

Вступ

Серцева недостатність (СН) – це хронічний стан, який є однією з провідних причин захворюваності та смертності [1-4]. Відомо, що інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ) знижують ризик смерті та частоту госпіталізацій у пацієнтів із СН та зниженою фракцією викиду (ФВ). В основних рекомендаціях з лікування СН зазначено, що терапію ІАПФ слід розпочинати з низьких доз з переходом на вищі цільові дози в разі переносимості [5, 6]. Ця рекомендація частково ґрунтується на результатах подвійного сліпого дослідження SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), в якому пацієнтів було рандомізовано в групи 2,5-20 мг плацебо чи ІАПФ еналаприлу щодня [7]. Хоча дизайн дослідження SOLVD передбачав вивчення препарату у вищих дозах (20 мг/добу), кінцева середня добова доза еналаприлу становила 11 мг, а під час останнього візиту цільові дози отримували лише 49% пацієнтів обох груп [7]. Отже, сприятливий вплив еналаприлу, відзначений під час випробування SOLVD, не обов'язково є наслідком дії високих доз. Наскільки нам відомо, порівняння 2 доз еналаприлу, що застосовували в SOLVD, ніколи раніше не публікувалися. Метою зазначеного аналізу було вивчити зв'язок прийому цільової та нижчої за цільову доз еналаприлу з наслідками для пацієнта в дослідженні SOLVD.

Методи

Зазначена робота ґрунтується на доступному для широкого загалу описі дослідження SOLVD, отриманому від Національного інституту серця, легень та крові (National Heart, Lung, and Blood Institute), який також спонсорував цей аналіз. Деталі дизайну, методи та результати SOLVD були описані раніше [7]. Загалом кажучи, 2569 пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (≤35%), переважно із симптоматикою II-III класу за NYHA, які перенесли фазу прерандомізаційної стабілізації (прийом еналаприлу в дозі 5мг/добу протягом тижня, одинарне засліплення), були рандомізовані в групи плацебо (n=1284) або еналаприлу (n=1285) у стартовій дозі 5-10 мг/добу (подвійне засліплення).

Упродовж місяця після рандомізації відповідно до запротокольованого процесу збільшення доз дослідники в подвійному сліпому режимі збільшували дозу препарату до 20 мг/добу, якщо в пацієнтів не спостерігалося симптоматичної гіпотензії чи погіршення функції нирок [7, 8]. Вказаний аналіз обмежений 2458 з 2569 осіб, які підлягали збільшенню дози. 61% (748 з 1234) пацієнтів групи плацебо та 57% (696 з 1224) учасників групи еналаприлу отримували цільову дозу препарату (20 мг/добу) (рис. 1). Загалом цільову дозу було призначено 58,7% (1444 з 2458) хворих.

Кінцеві точки

Первинною кінцевою точкою аналізу вважалася смертність від усіх причин протягом щонайбільше 4,6 року (у середньому – 2,7 року) спостереження, яка була також первинною кінцевою точкою, власне, дослідження SOLVD [7]. Вторинними кінцевими точками були кардіоваскулярна смертність та смертність від СН; кількість госпіталізацій з приводу СН, інших кардіоваскулярних та будь-яких причин; комбінована кінцева точка (госпіталізація з приводу СН + смертність від усіх причин). Усі кінцеві точки були зафіксовані авторами дослідження в кожному центрі його проведення на основі заповнених статистичних таблиць та опитувань членів сім'ї учасників.

Статистичний аналіз

Вихідні характеристики груп учасників дослідження, які отримували цільову та нижчу за цільову дози препарату, порівнювали окремо в групах еналаприлу та плацебо за допомогою тесту хі-квадрат або t-тесту Стьюдента. Оскільки дози як еналаприлу, так і плацебо підвищували в подвійному сліпому режимі, для оцінювання дозозалежності відповіді були застосовані 2 окремі підходи. По-перше, вивчено зв'язок прийому еналаприлу з кінцевими точками окремо в групах цільової дози та дози, нижчої за цільову. Це здійснили за допомогою порівняння наслідків прийому еналаприлу в цільовій дозі з використанням плацебо в цільовій дозі, а далі – порівняння наслідків застосування еналаприлу в дозі, нижчій за цільову, з прийомом плацебо в дозі, нижчій за цільову. По-друге, автори вивчили зв'язок цільової дози з кінцевими точками окремо в групах еналаприлу та плацебо. Зазначене відбулося за допомогою порівняння наслідків прийому еналаприлу в цільовій дозі з вживанням еналаприлу в дозі, нижчій за цільову, а також порівняння результатів прийому плацебо в цільовій та нижчій за цільову дозах.

Для обох підходів було застосовано мультиваріантну модель пропорційних ризиків Кокса, стандартизовану відповідно до всіх вихідних характеристик учасників дослідження. Для створення кривих виживання груп цільових та нижчих за цільову доз (окремо серед користувачів еналаприлу та плацебо) були використані ті ж самі моделі. Оскільки систолічний артеріальний тиск (САТ) та креатинін сироватки крові були двома ключовими змінними, що застосовувалися для прийняття рішення стосовно підвищення дози, було проведено додатковий аналіз, який передбачав стандартизацію за цими показниками, з метою оцінювання впливу САТ та креатиніну на зв'язок між дозою та первинними кінцевими точками. Автори також порівняли загальну кількість госпіталізацій з приводу СН, кардіоваскулярних і усіх причин, протестувавши статистичну достовірність за допомогою t-тесту Стьюдента та тесту Вілкоксона. Дані вважалися достовірними в разі $p < 0,05$. Для всіх проведених аналізів використовували програмне забезпечення IBM SPSS Statistics для Windows, версія 22.0 (IBM Corp., США).

Результати

Вихідні характеристики

У дослідження було включено 2458 пацієнтів середнім віком 60±10 років із середньою ФВ 25±7%; 20% – жінки, 15% – афроамериканці. Середній САТ був вищим, а середній креатинін сироватки нижчим серед хворих, які отримували цільову дозу як плацебо, так і еналаприлу, що відображало потребу та можливість збільшення дози. Загалом середні дози препаратів для пацієнтів груп плацебо та еналаприлу становили 15,6 та 15,2 мг/добу відповідно (p=0,077). Середня доза препаратів у групі доз, нижчих за цільову, становила 8,8 мг/добу, у групі цільової дози – 20,0 мг/добу (показники не відрізнялися статистично в групах плацебо та еналаприлу). Усі пацієнти групи цільової дози отримували 20 мг препарату на добу. Більшість хворих групи доз, нижчих за цільову, приймали 10 мг препарату на добу (n=774; 76 та 77% пацієнтів груп плацебо та еналаприлу відповідно). Іншими застосовуваними дозами, нижчими за цільову, були 2,5 мг/добу (n=23), 5 мг/добу (n=215), 7,5 мг/добу (n=1), 15 мг/добу (n=1).

Еналаприл та смертність від усіх причин в оригінальній когорті SOLVD

Як було повідомлено в попередніх публікаціях, серед 2569 пацієнтів, залучених до участі в SOLVD, первинної кінцевої точки (смертність від усіх причин) було досягнуто в 40 та 35% пацієнтів груп плацебо та еналаприлу відповідно (співвідношення ризиків (СР) для еналаприлу в порівнянні з плацебо становило 0,84; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,74-0,96; p=0,008) [7].

Еналаприл та смертність від усіх причин у когорті збільшення дози

Серед 2458 пацієнтів, включених у цей аналіз, смертність від усіх причин була зафіксована в 39% хворих групи плацебо та 34% учасників, які приймали еналаприл (СР 0,83; 95% ДІ 0,73-0,95; p=0,005).

Еналаприл та кінцеві точки в групі цільової дози

Серед пацієнтів групи цільової дози (n=1444) рівень смертності від усіх причин становив 38% у групі плацебо та 33% в групі еналаприлу (СР 0,91; 95% ДІ 0,83-0,99; p=0,029) (рис. 2). Ця асоціація залишилася незмінною після мультиваріантної стандартизації ризиків (стандартизоване СР 0,90; 95% ДІ 0,82-0,98; p=0,017). Прийом еналаприлу в цільовій дозі також асоціювався з меншим ризиком госпіталізацій з приводу СН (стандартизоване СР 0,75; 95% ДІ 0,68-0,83; p<0,001), та, відповідно, з меншою частотою досягнення комбінованої кінцевої точки (госпіталізація з приводу СН + смертність від усіх причин; стандартизоване СР 0,70; 95% ДІ 0,60-0,81; p<0,001).

Еналаприл та кінцеві точки в групі доз, нижчих за цільову

Серед хворих відносно меншої групи доз, нижчих за цільову (n=1014), смертність від усіх причин становила 40 та 35% у групах плацебо та еналаприлу відповідно (СР, асоційоване з прийомом еналаприлу в дозі, нижчій за цільову, 0,91; 95% ДІ 0,82-1,01; p=0,068) (рис. 2). Цей зв'язок залишився незмінним після мультиваріантної стандартизації ризиків (стандартизоване СР 0,90; 95% ДІ 0,81-1,00; p=0,057). Еналаприл у дозах, нижчих за цільову, також асоціювався зі зменшенням ризику госпіталізацій з приводу СН (стандартизоване СР 0,79; 95% ДІ 0,71-0,89; p<0,001) та частоти досягнення комбінованої кінцевої точки (госпіталізація з приводу СН + смертність від усіх причин; СР 0,68; 95% ДІ 0,57-0,81; p<0,001).

Цільова доза та кінцеві точки в групі еналаприлу

Серед пацієнтів групи еналаприлу (n=1224) смертність від усіх причин становила 35% у групі доз, нижчих за цільову, та 33% в групі цільових доз (СР, асоційоване з прийомом еналаприлу в цільовій дозі, 0,89; 95% ДІ 0,74-1,09; p=0,26). У разі мультиваріантної стандартизації СР для цього зв'язку становило 1,01 (95% ДІ 0,82-1,24; p=0,95) (рис. 3). СР, стандартизоване за САТ та сироватковим креатиніном, виявилося на рівні 0,97 (95% ДІ 0,80-1,18; p=0,76). Прийом еналаприлу в цільовій дозі не асоціювався зі зниженням частоти досягнення комбінованої кінцевої точки (госпіталізація з приводу СН чи смертність від усіх причин): СР 1,04; 95% ДІ 0,87-1,23; p=0,70.

Продовження на стор. 6.

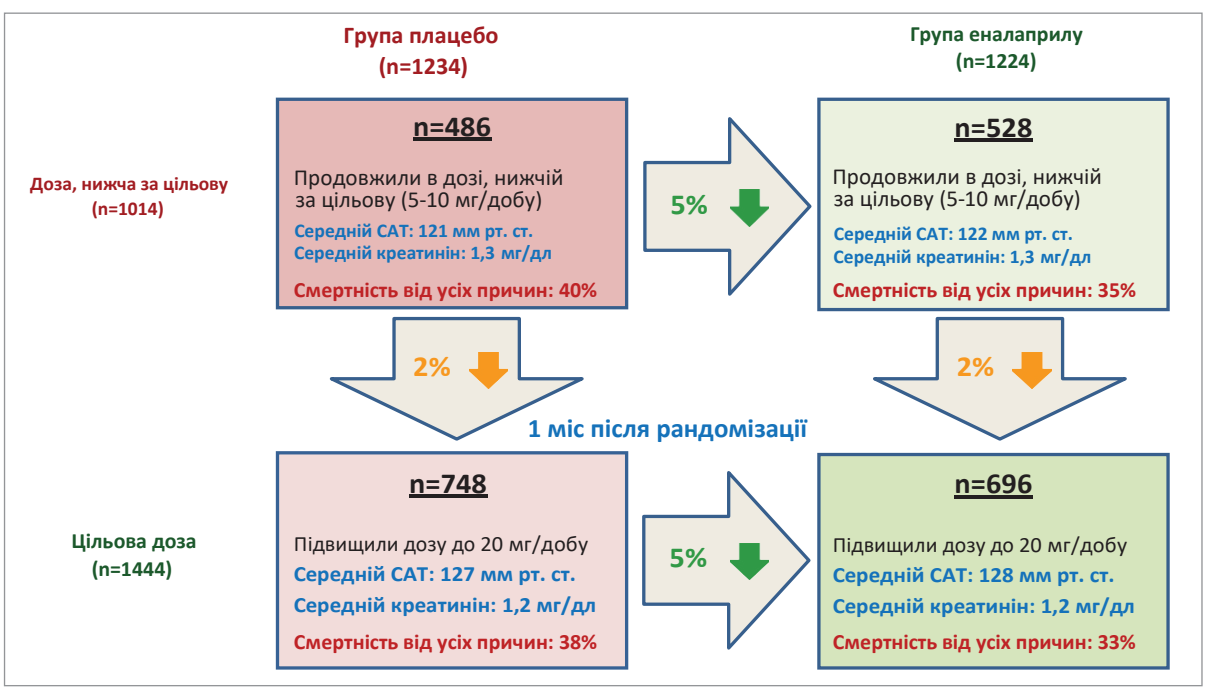


Рис. 1. Дизайн дослідження SOLVD

МОВІНАЗА®

MoviHealth
Pharmaceutical company, Switzerland

МОВІНАЗА®- подвійний захист для ензимотерапії запалення та набряків

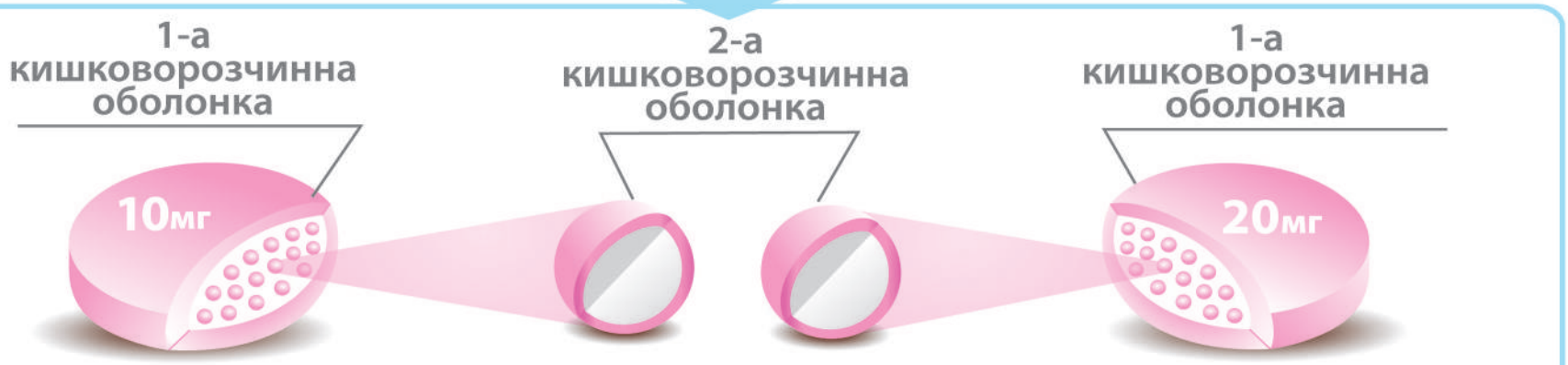
Діє в місці запалення та набряку*

Натуральний протеолітичний фермент*

Спеціальна технологія виробництва: таблетка та кожна гранула вкриті кишковорозчинною оболонкою

Серратіопептидаза 10 мг

Серратіопептидаза 20 мг



Ефективність

Підвищена стійкість до шлункового соку для високої ферментативної активності

Безпечність

Максимально повне всмоктування в тонкому кишківнику для забезпечення мінімізації небажаних реакцій

Зручність

Вибір дозування 10 мг або 20 мг для рішення клінічних задач

МОВІНАЗА®

- ✓ Зменшує запалення і набряк
- ✓ Перешкоджає утворенню спайок
- ✓ Підвищує біодоступність нестероїдних протизапальних засобів та антибіотиків

Показання:

- захворювання опорно-рухового апарату та хірургічні захворювання: розтягнення та розриви зв'язок, переломи та вивихи, набряки, спричинені пластичною операцією
- захворювання органів дихання: зменшує в'язкість мокротиння та полегшує відходження його з дихальних шляхів
- захворювання ЛОР-органів: полегшує відходження секрету придаткових пазух
- захворювання шкіри: гострі запальні дерматози
- захворювання жіночих статевих органів та молочних залоз: гематоми, застій у молочних залозах

Діюча речовина: 1 таблетка містить серратіопептидази 10 мг або 20 мг (еквівалентно ферментній активності 20 000 ОД або 40 000 ОД) у вигляді гранул.
Протипоказання: Підвищена чутливість до серратіопептидази або будь-якого компонента препарату. Порушення згортання крові.
Спосіб застосування та дози: Препарат призначати дорослим внутрішньо по 1 таблетці 1–3 рази на добу після їди. Таблетки слід ковтати, не розжовуючи, запивати 1 склянкою води. Максимальна добова доза - 30 мг. Доза та тривалість курсу залежать від характеру та динаміки патологічного процесу і визначаються в кожному випадку індивідуально лікарем.

* Інструкція для медичного застосування. Р.П. МОЗ України № UA/11619/01/02, №UA/11619/01/01 від 12.05.2016

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

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

www.movi-health.com.ua

А.П. Алешко, к.м.н., завідувач відділення пульмонології, **О.А. Алешко**, **О.О. Підмурняк**, Хмельницька обласна лікарня

Спроба корекції одного з парадоксів у пульмонології

А.П. Алешко

Дуже часто в практиці терапевтів, пульмонологів доводиться спостерігати за досить небажаними явищами: ми намагаємося допомогти пацієнту, а отримуємо в результаті «як завжди».

Зазначене стосується насамперед ситуації, коли внаслідок призначення антибактеріальної терапії з приводу інфекційних загострень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) або при лікуванні пневмонії з бронхообструктивним синдромом спостерігаються посилення проявів обструкції бронхіального дерева та задишки, погіршення перебігу захворювання. Фізико-хімічні властивості мокроти при ХОЗЛ зазнають значних змін у разі лікування антибіотиками. У дослідженні Н.Ф. Ваніної вивчався зв'язок між ефектом розрідження мокроти та обсіменінням патогенною флорою. Показано, що в'язкість мокроти визначається вмістом у ньому патогенних мікробів, потужна система протеолітичних ферментів яких сприяє розрідженню мокроти.

Можливість реєстрації зміни властивостей на 3-4-й день застосування антибіотика може бути використана як певний прогностичний тест, якщо відсутні клінічні ознаки. Іншими словами, мокрота у хворих під дією антибактеріальних засобів стає густішою, більш в'язкою, що може зумовити посилення задишки, кашлю, появу ядухи. Добре відоме в практиці чергування станів загострення інфекційного процесу та астмоїдного синдрому, що настає після ефективного лікування антибіотиками, може пояснюватися зміною властивостей бронхіального секрету. Здебільшого це відбувається через втручання в систему протеолізу, що дозволяє інфекційним агентам проникати далі та вглиб тканин і мокроти.

Зокрема, пневмокок продукує низку ферментів, що сприяють його патогенності. Лізоцим (мурамідаза) є фактором колонізації завдяки дії на нормальну флору слизових оболонок. Протеаза, яка розщеплює імуноглобулін А підкласу І, убезпечує пневмокок від дії місцевого імунного захисту та сприяє колонізації. Нейрамінідаза знижує щільність муцину слизу епітелію. Гіалуронідаза знижує в'язкість основної речовини сполучної тканини, сприяючи розповсюдженню пневмокока по організму, включно з проходженням через гематоенцефалічний бар'єр.

β-Гемолізин – білок, що вивільняється при аутолізі клітин пневмокока (унаслідок застосування антибіотикотерапії), утворює розриви в мембранах клітин-моноцитів, нейтрофілів, епітелію та ендотелію. Пневмолізин активує комплемент альтернативним шляхом, виснажує його запаси та «відволікає» від найважливішої захисної функції – участі у фагоцитозі, а також допомагає виживати пневмококу в крові.

Пневмолізин зумовлює стаз війок епітелію дихальних шляхів й епендими, що вистилає шлуночки мозку та спинномозковий канал, сприяючи просуванню пневмокока трахеобронхіальним деревом і ЦНС [3].

Структурно-функціональні особливості стрептококів групи А здебільшого визначають розвиток патологічних процесів при інфікуванні цим збудником.

Стрептококові екзоферменти, такі як стрептолізини О та S, призводять до лізису еритроцитів, пошкоджують лейкоцити та є токсичними для багатьох типів клітин. Стрептокіназа забезпечує перехід плазміногену в плазмін, що зумовлює розщеплення фібрину та лізис згустків, сприяючи швидкому розповсюдженню стрептококів в інфікованому макроорганізмі.

Стрептодорнази – ДНКази *S. pyogenes* – руйнують зв'язки ДНК у некротичній тканині чи ексудатах, а також сприяють розповсюдженню інфекції.

Гіалуронідаза призводить до гідролізу структурного вуглеводу – гіалуронової кислоти, що є важливим компонентом основної субстанції основної тканини, сприяючи поширенню збудника в сусідні тканини та поглибленню запального процесу.

Штами синьогнійної палички продукують принаймні три різні протеази, що відрізняються за своїми фізико-хімічними властивостями. Протеаза І (нейтральна протеаза) утворюється в незначній кількості та не впливає на загальну протеолітичну активність. На долю протеази ІІ (еластази) припадає 75% всієї протеолітичної активності синьогнійної палички. Крім еластину, цей фермент розщеплює казеїн, гемоглобін, фібрин, але не діє на колаген [1].

На підставі наведених даних можна зробити певні висновки: під дією адекватних антибактеріальних препаратів відбувається масова загибель збудників інфекції в дихальних шляхах, що призводить до різкого зниження рівня протеолітичних ферментів, а це, своєю чергою, зумовлює збільшення в'язкості мокроти, її загущення.

За даними бактеріологічного паспорта пульмонологічного відділення («Видовий склад мікроорганізмів у пульмонологічному відділенні та чутливість мікроорганізмів до антибіотиків»), найчастіше виявляють при дослідженні мокроти в пацієнтів з пневмоніями *Staphylococcus aureus* (до 7,3%), *Streptococcus pneumoniae* (2,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (2,1%), *Streptococcus mitis* (7,2%).

У пацієнтів з інфекційним загостренням ХОЗЛ реєструють: *Streptococcus pneumoniae* (8,4%), *Klebsiella pneumoniae* (7,8%), *Staphylococcus aureus* (6,4%). Призначалися макроліди або таблетовані фторхінолони.

Якщо виявляли стафілокок, рекомендували монотерапію цефоперазоном або цефепімом, *Streptococcus pneumoniae* – цефоперозон або ципрофлоксацин, а за наявності в мокроті *Pseudomonas aeruginosa* – комбінацію аміноглікозиду з дорипенемом [4].

Наші дії в програмі лікування спрямовані на достатню гідратацію пацієнта та призначення протеолітичних ферментів, що забезпечить нівелювання обструкції, яка виникла чи посилилась унаслідок прийому антибіотиків.

З цією метою призначають препарат Мовіназа (серратіопептидаза) (MoviHealth, Швейцарія) в дозі 20 мг після їди двічі на день.

Препарату властива фібринолітична, протизапальна та протинабрякова дія. Серратіопептидаза блокує інгібітори плазміну, сприяючи таким чином фібринолітичній активності останнього. Завдяки протеолізу структурних білків мокроти поліпшуються її реологічні властивості, що покращує елімінацію з бронхіального дерева. Ферментативна активність цього препарату в 10 разів вища, ніж у α-хімотрипсину. У практиці хронічного запалення Мовіназа сприяє зниженню рівня медіаторів запалення, гідролізує фібрин, покращує мікроциркуляцію у вогнищі хронічного запалення, завдяки чому підвищується доступність антибіотиків, препарат не розщеплює фібриноген, тому не має значного впливу на процес згортання крові [2].

Було проліковано 20 хворих віком 32-74 роки: 14 чоловіків віком 33-70 років, 6 жінок віком 43-74 роки.

Крім зазначених антибактеріальних засобів, пацієнти отримували серратіопептидазу 20 мг 2 р/день, препарати груп холінолітиків (12 учасників), формотерол (8 осіб). Гідратація досягалася шляхом внутрішньовенного введення ізотонічного розчину, у деяких випадках (n=5) – з додаванням 5,0 мл 2% розчину еуфіліну.

Позитивна динаміка визначалася у всіх хворих як за суб'єктивною оцінкою (відчуття зникнення задишки, покращення перенесення фізичного навантаження, зниження кількості мокроти), так і за допомогою лабораторних досліджень: зменшення кількості запальних проявів в аналізі крові (зниження кількості сегментоядерних клітин, лімфоцитів).

Досить істотними були зміни при дослідженні функції зовнішнього дихання. Дослідження проводилися до та після лікування на апараті СМП 21/01. Визначалися життєвий об'єм легень (ЖОЛ), об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$), співвідношення $ОФВ_1$ до ЖОЛ, максимальна об'ємна швидкість на видиху 25% ЖОЛ ($МОШ_{25}$), 50% ЖОЛ ($МОШ_{50}$) та 75% ЖОЛ ($МОШ_{75}$).

Найкраща відповідь на лікування спостерігалася на рівні великих бронхів ($МОШ_{25}$): вона поліпшилася в середньому на 3,8 л/с у 16 хворих; у 3 учасників підвищення було досить незначне – до 2,4 л/с, в 1 пацієнта позитивних змін не було зафіксовано. Показники обструкції бронхів середнього калібру ($МОШ_{50}$) були нижчими: покращення становило 2,4 л/с у 14 хворих; до 1,5 л/с – у 4; відсутня динаміка у 2 пацієнтів. Зміни показників обструкції в бронхах дрібного калібру були не такими значними й більше залежали від дози та типу бронхолітичних або ферментних препаратів.

Ґрунтуючись на наведених даних, можна зробити висновок, що лікування бронхообструктивного синдрому при пневмоніях, інфекційних загостреннях ХОЗЛ обов'язково потребує призначення протеолітичних ферментів для зниження медіаторів запалення, поліпшення реологічних властивостей мокроти, покращення мікроциркуляції у вогнищі хронічного запалення. Це дає змогу скоротити об'єм лікування та його терміни.

Література

1. Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. Издание 4-е, переработанное и дополненное. – Москва: Издательство «Медицина», 1978.– 394 с.
2. Мікробна екологія людини з кольоровим атласом: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. / В.П. Широбоков, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. – Київ: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2009.
3. Савеліхіна І.О. Порівняльний аналіз рівнів лізоциму та С-реактивного протеїну бронхоальвеолярного вмісту в процесі комплексного лікування хронічного обструктивного захворювання легень ІІІ стадії з використанням рофлуміласту / І.О. Савеліхіна, М.М. Островський // Галицький лікарський вісник. – 2014. – Т. 21, число 2. – С. 82-85.
4. Фещенко Ю.І. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові відтінки проблеми: монографія / Фещенко Ю.І., Чайковський Ю.Б., Островський М.М., Дєльцова О.І., Геращенко С.Б., Кулинич-Міських М.О., Савеліхіна І.О. – Київ-Івано-Франківськ, Сімик, 2016. – 400 с.

P.H. Lam, D.J. Dooley, G.C. Fonarow і співавт.

Зіставні клінічні переваги в разі застосування еналаприлу в цільовій дозі та в дозі, нижчій за цільову, у пацієнтів із серцевою недостатністю в дослідженні SOLVD

Продовження. Початок на стор. 3.

Цільова доза та кінцеві точки в групі плацебо

Серед учасників групи плацебо (n=1234) смертність від усіх причин була відзначена в 40 та 38% пацієнтів груп доз нижче цільової та цільової дози відповідно (СР, асоційоване з прийомом плацебо в цільовій дозі, 0,91; 95% ДІ 0,76-1,09; p=0,28). У разі мультиваріантної стандартизації СР для цього зв'язку становило 0,96 (95% ДІ 0,79-1,16; p=0,67) (рис. 3). Як і в групі еналаприлу, СР, стандартизоване за вихідним показником САТ і сироватковим креатиніном, співпадало з рівнем СР після мультиваріантної стандартизації (СР 0,98; 95% ДІ 0,81-1,18; p=0,79).

Зв'язок із загальною кількістю госпіталізацій

Серед 2458 пацієнтів, включених до аналізу, у хворих групи еналаприлу спостерігалося на 32% менше госпіталізацій з приводу СН (634 проти 931 у групі плацебо; p<0,001). Між групами різного дозування різниці в частоті госпіталізацій не виявлено (як для еналаприлу, так і для плацебо).

Цільова доза та кінцеві точки в дослідженнях SOLVD, ATLAS, NETWORK та HEAAL

У жодному з вказаних досліджень високі дози ІАПФ чи блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) не зменшували ризик смерті [9-11]. Частота досягнення комплексної кінцевої точки (смертність + госпіталізація з приводу СН) достовірно зменшилась у 2 з цих досліджень [9, 10]. Оцінка зниження ризику госпіталізацій з приводу СН не була представлена в дослідженні ATLAS [9], а в HEAAL відзначалося достовірне, хоча і незначне 1% зниження частоти подібних госпіталізацій на 100 пацієнто-років спостереження в групі високих доз лозартану [11].

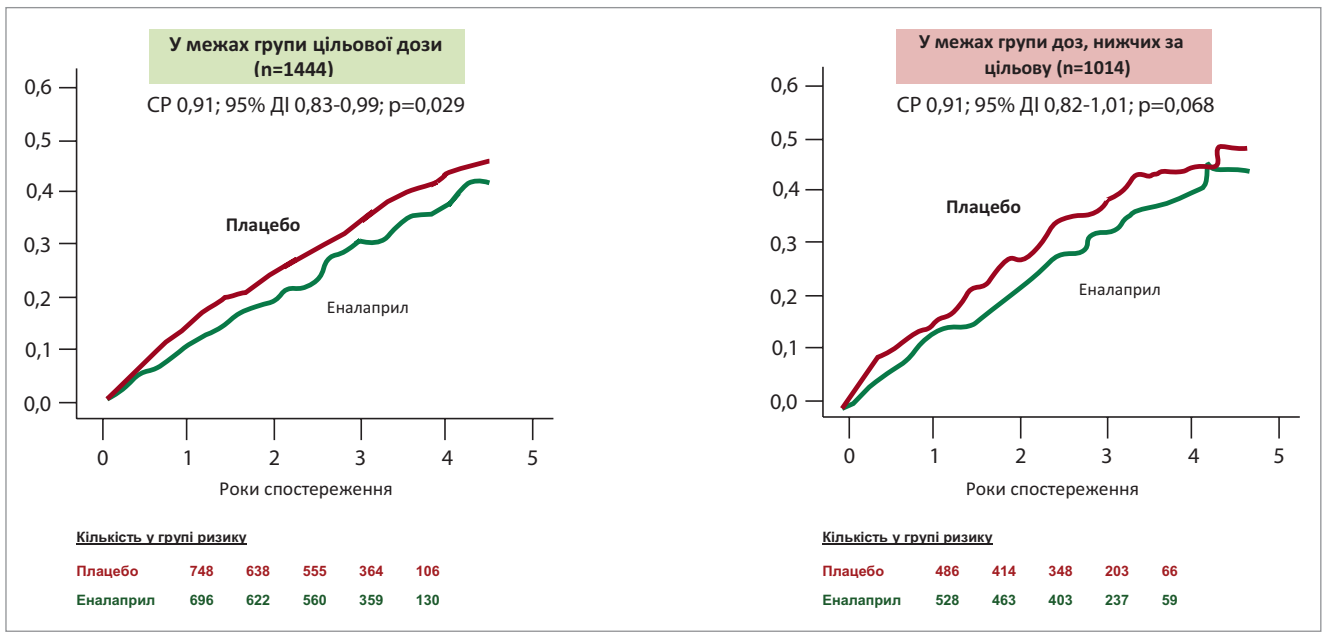


Рис. 2. Криві виживання Каплана-Мейєра для смертності від усіх причин у пацієнтів із СН та ФВ лівого шлуночка ≤35% у дослідженні SOLVD, рандомізованих у групи еналаприлу чи плацебо в межах групи доз, нижчих за цільову, та групи цільової дози

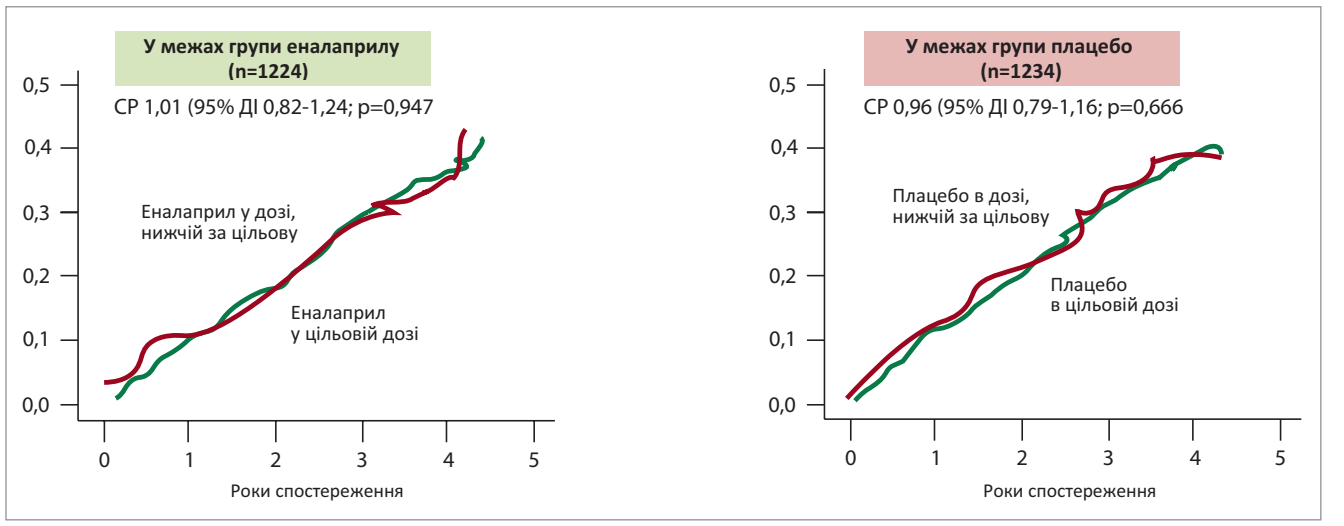


Рис. 3. Стандартизовані криві виживання для смертності від усіх причин у пацієнтів із СН та ФВ лівого шлуночка ≤35% у дослідженні SOLVD. Порівняння цільової дози та доз, нижчих за цільову, у межах груп еналаприлу та плацебо

Обговорення

Post hoc аналіз результатів SOLVD демонструє, що еналаприл у порівнянні з плацебо асоціювався з однаковим зниженням ризику смерті в групі цільової дози та групі доз, нижчих за цільову. Величина абсолютного зниження ризику в цих групах доз була аналогічною результатам дослідження в цілому [7]. При аналізі зв'язку цільових доз і доз, нижчих за цільову, зі смертністю в разі відсутності стандартизації було виявлено однакове помірне статистично незначуще зниження в групах плацебо та еналаприлу, що відображає погрішності відбору пацієнтів та сліпе збільшення дози препаратів. Брак доказів більших переваг у зниженні смертності на тлі вищої дози, виявлений під час цього аналізу, загалом відповідає результатам попередніх рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнювали цільові дози ІАПФ і БРА та дози тих самих засобів, нижчі за цільову [9-11]. Менша частота досягнення комбінованої кінцевої точки в деяких з цих досліджень була зумовлена незначним зниженням частоти госпіталізацій з приводу СН. Отже, зазначені результати свідчать, що цільова доза ІАПФ не асоціюється з подальшим зменшенням смертності в порівнянні з результатом, досягнутим у разі прийому дози, нижчої за цільову, а інші клінічні переваги цільової дози, якщо й наявні, є помірними.

Відповідно до протоколу сліпе збільшення дози еналаприлу та плацебо в дослідженні SOLVD ґрунтувалося на стані пацієнтів, а саме на відсутності симптоматичної гіпотензії та/або порушення функції нирок. Тобто цей процес міг призвести до відбору пацієнтів з кращим прогнозом до групи цільової дози. Крім того, у хворих, які приймали цільову дозу як еналаприлу, так і плацебо, спостерігалися вищі вихідні показники САТ і нижчі рівні сироваткового креатиніну – характеристики, що пов'язані з кращим прогнозом у пацієнтів із СН [12, 13]. Незначуще абсолютне зниження смертності на 2% (за відсутності стандартизації) при застосуванні еналаприлу в цільовій дозі в порівнянні з прийомом препарату в дозі нижче цільової свідчить, що зниження ризику, пов'язане зі збільшенням дози, було помірним. Однак можливе інше пояснення, а саме ймовірні погрішності відбору пацієнтів. По-перше, помірна асоціація цільової дози та зниження смертності зникла в разі стандартизації за САТ та сироватковим креатиніном, а по-друге, аналогічні асоціації цільової дози та смертності були зафіксовані в групі плацебо як до стандартизації, так і після неї.

У дослідженні SOLVD еналаприл призводив до значного зниження частоти госпіталізацій з приводу СН [7]. Автори відзначили, що еналаприл у порівнянні з плацебо в обох групах доз (цільова та нижче цільової) асоціювався з однаковим зниженням ризику госпіталізацій з приводу СН; зазначене може свідчити про те, що вища доза не забезпечує більших переваг щодо цього наслідку. На користь відсутності дозозалежного ефекту свідчить також спостереження, що ні цільова доза еналаприлу, ні цільова доза плацебо жодним чином не впливали на частоту госпіталізацій з приводу СН у порівнянні з дозами аналогічних речовин, нижчими за цільові. Однак, як пояснюється далі, ці результати стосовно госпіталізацій з приводу СН не повністю співпадають з висновками деяких попередніх рандомізованих контрольованих досліджень щодо дозування препаратів [9, 11].

Як було вказано раніше, жодне з 3 рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнювали ефекти високих та низьких доз ІАПФ та БРА, не виявило переваг стосовно смертності [9-11]. Два з цих досліджень повідомили про зниження смертності чи частоти госпіталізацій з приводу СН [9, 10], що було зумовлено помірним зниженням ризику госпіталізацій. Однак у жодному з вказаних випробувань не було групи плацебо для порівняння з нею групи низькодозового препарату. Результати цього аналізу свідчать, що застосування еналаприлу як у цільовій дозі, так і в дозі, нижчій за цільову, асоціювалося з однаковим зниженням ризику госпіталізацій з приводу СН. Дані відповідають результатам нещодавнього дослідження, яке встановило однакову ефективність комбінації сакубітрилу/валсартану в порівнянні з еналаприлом як у групі доз, нижчих за цільову (СР 0,80; 95% ДІ 0,70-0,93; p<0,001), так і в групі цільових доз (СР 0,79; 95% ДІ 0,71-0,88; p<0,001) [14].

Результати цього аналізу мають важливе значення для клінічної практики. Застосування вищих (цільових) доз ІАПФ та БРА пов'язане з помірним зростанням ризику побічних ефектів, у т. ч. гіпотензії, запаморочення, гіперкаліємії, зростання рівня сироваткового креатиніну [9, 15, 16]. Крім того, використання вищих доз зазначених ліків може перешкоджати збільшенню доз бета-блокаторів, антагоністів альдостерону, а також переведенню пацієнта на застосування комбінації БРА та інгібітора неприлізину [6, 17]. Згідно з нещодавнім оновленням настанов з лікування СН рекомендовано застосовувати останню комбінацію (валсартан + сакубітрил) для заміни ІАПФ в амбулаторних пацієнтів з м'якою/помірною хронічною СН зі зниженою ФВ, які переносять високі цільові дози ІАПФ [6, 17].

Дослідження SOLVD було проведено в еру більш ранньої тактики ведення пацієнтів із СН, що може обмежувати інтерполяцію його результатів на сучасних хворих із СН зі зниженою ФВ. Однак це випробування залишається наріжним каменем доказової бази застосування ІАПФ у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ. Що важливо, застосування цільових доз ІАПФ у SOLVD часто використовується як аргумент на користь призначення більших доз цих медикаментів, хоча дані стосовно досягнення кінцевих точок у хворих, які приймали цільові дози та дози, нижчі за цільові, раніше не публікувалися.

Зазначений аналіз ґрунтується на результатах дослідження SOLVD і роз'яснює деякі аспекти інтерпретації цих результатів. Оскільки доза в дослідженні не визначалася випадково (рандомізовано), можливі погрішності внаслідок відбору пацієнтів для збільшення дози. Однак на це не слід звертати увагу, адже автори не виявили жодних клінічних переваг серед пацієнтів, які отримували вищу (цільову) дозу та могли мати нижчий ризик через особливості відбору. Зрештою, аналогічні зв'язки цільової дози еналаприлу та дози, нижчої за цільову, зі смертністю, виявлені в цій роботі, відповідають результатам вивчення цільових доз та доз, нижчих за цільові, препаратів груп ІАПФ та БРА в зниженні смертності в дослідженнях ATLAS, NETWORK та HEAAL [9-11].

Отже, у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ, включених у дослідження SOLVD, застосування еналаприлу в цільовій дозі в порівнянні з плацебо в цільовій дозі, а також використання еналаприлу в дозі, нижчій за цільову, у порівнянні з плацебо в дозі, нижчій за цільову, асоціювалося з однаковим зниженням ризику смерті, частоти госпіталізацій з приводу СН чи комбінованої кінцевої точки (госпіталізація з приводу СН + смерть). Автори також виявили, що застосування еналаприлу в цільовій дозі в порівнянні з прийомом еналаприлу в дозі, нижчій за цільову, не асоціювалося з поліпшенням наслідків для пацієнта чи зменшенням загальної кількості госпіталізацій. Як і результати досліджень ATLAS, NETWORK та HEAAL, отримані дані свідчать, що використання ІАПФ пов'язане з клінічними перевагами для тих, хто може переносити вищу дозу, і для тих, хто не може переносити вищих доз чи не відповідає критеріям для їхнього призначення. Асоційоване зі збільшенням дози зростання клінічних переваг, якщо й наявне, то є помірним.

Lam P.H., Dooley D.J., Fonarow G.C. et al. Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial. European Journal of Heart Failure, 2017.

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

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Зіставні клінічні переваги в разі застосування еналаприлу в цільовій дозі та в дозі, нижчій за цільову, у пацієнтів із серцевою недостатністю в дослідженні SOLVD
P.H. Lam, D.J. Dooley, G.C. Fonarow та ін. 3, 6

Оригинальные и генерические лекарства в кардиологии: актуальные вопросы взаимозаменяемости препаратов бисопролола
Н.В. Бездетко 32-33

Переваги еноксапарину в лікуванні гострого коронарного синдрому 37

Гормоны щитовидной железы и миокард. Клиническое значение синдрома низкого трийодтиронина
Ю.С. Рудык, С.Н. Пивовар 38-39

Оптимизация лечения пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца
С.А. Шейко 40-41
По материалам научно-практической конференции, 26-27 апреля, г. Днепр

Український пацієнт зі стабільною ІХС: результати 5-річного реєстру CLARIFY
М.І. Лутай, О.М. Пархоменко, А.Ф. Лисенко та ін. 42-44

L-карнітин – передова молекула в терапії хронічної серцевої недостатності з багаторічною доказовою базою 47

Хронотерапия артериальной гипертензии: в центре внимания – фиксированная комбинация валсартана/амлодипина 49

Історія розвитку вчення про аневризму серця: шлях до істини крізь віки
О.В. Солєйко, Л.П. Солєйко 50-51

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Гепатит С: час тестуватися, час лікуватись! 29

Препарат Ксаврон: нові можливості в лікуванні інсульту та БАС 46

Оперативно про головне 46

Санофі реалізовує програму оздоровлення та психологічної підтримки для дітей з діабетом 63

КОНФЕРЕНЦІЯ

Съезд офтальмологов Украины: во главе угла – знания, опыт, умение, идеи
А.А. Зборовская, Н.А. Мацегора, Т.А. Сорочинская и др. 17
По итогам съезда, 23-25 мая, г. Одесса

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ішемічні ураження нервової системи: сучасна діагностика та терапія
О.П. Кіхтяк, Р.В. Сулік 22-23

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендації з профілактики, виявлення, оцінки та лікування підвищеного артеріального тиску в дорослих 30-31

Європейські рекомендації з ведення хворих на артеріальну гіпертензію 2018: фокус на ішемічну хворобу серця
М.М. Долженко, І.В. Давидова, О.В. Шершнева 35-36

НЕВРОЛОГІЯ

Настанови щодо лікування перинатальної депресії антидепресантами: міжнародний огляд
N.M. Molenaar, A.M. Kamperman, P. Boyce та ін. 20-21

Діабетична полінейропатія: сучасний погляд на проблему
М.М. Орос, Н.О. Савицька 27-28

Безопасность лекарственных средств и диетических добавок у пациентов с хроническими заболеваниями печени

По материалам VI научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины «Новейшие технологии в теоретической и клинической гастроэнтерологии», 14-15 июня, г. Днепр

Пациенты с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) в целом имеют такие же риски для здоровья, как и люди без данной патологии. Однако некоторые факторы, напрямую влияющие на печень, могут приводить к гораздо более существенным неблагоприятным последствиям у лиц с ХЗП по сравнению с общей популяцией.

Об особенностях лекарственных поражений печени (ЛПП) у лиц с ХЗП в своем докладе рассказал **эксперт Министерства здравоохранения Украины по гигиене питания, президент Ассоциации диетологов Украины, кандидат медицинских наук Олег Витальевич Швец**.

– ЛПП включают широкий спектр клинико-морфологических нарушений (с признаками гепатита, гепатоцеллюлярного некроза, острой печеночной недостаточностью, желтухой и др.), возникающих вследствие прогнозируемого или идиосинкразического побочного действия лекарственных средств (ЛС), а также фитопрепаратов и диетических добавок (ДД). ЛПП – это диагноз исключения, он требует тщательного поиска других причин прогрессирования патологии печени для проведения оптимального и эффективного лечения в каждом случае. У пациентов с ХЗП клинические проявления и прогноз ЛПП могут протекать тяжелее и иметь более серьезные последствия, чем в общей популяции.

Случаи развития побочных реакций со стороны печени вследствие применения ЛС, фитопрепаратов и ДД тщательно анализируются в разных странах мира (табл. 1).

В большинстве развитых стран осуществляется жесткий контроль над нежелательными эффектами ЛС и ДД. Наиболее масштабная система по изучению распространенности и прогнозированию ЛПП функционирует в США, где создан единый реестр ЛПП (The U.S. Drug Induced Liver Injury Network, DILIN). По данным реестра, около 20% случаев ЛПП вызвано приемом фитопрепаратов и ДД (Navarro V.J. et al., 2014). Согласно другим источникам, доля этих средств в развитии ЛПП достигает 72% от всех случаев (Bessone F. et al., 2013). В то же время частота обращений пациентов по поводу побочных эффектов ЛС и ДД со стороны печени оценивается как <1% от общего числа произошедших случаев. Наиболее сложная ситуация в плане диагностики и лечения с мультикомпонентными фитопрепаратами и ДД. В связи с более свободным оборотом ДД на рынке Украины побочные реакции от употребления таких продуктов становятся областью ответственности врачей, которые их назначают, или самих пациентов.

Различные группы ЛС отличаются по своему гепатотоксическому воздействию у разных групп пациентов. Так, у лиц пожилого возраста наиболее опасны в отношении повреждения печени нитрофураны, противотуберкулезные препараты, эритромицин, амоксициллин/клавуланат; у детей – салицилаты, вальпроат; у лиц с ожирением – метотрексат; у пациентов с мальнутрицией, алкоголизмом – парацетамол; у лиц с ВИЧ и ко-инфекцией вирусами гепатита В и С – триметоприм-сульфаметоксазол, высокоактивная антиретровирусная терапия, противотуберкулезные препараты. Женщины более склонны к ЛПП под действием диклофенака, сулиндака, нитрофуранов, хлорпромазина, эритромицина, чем мужчины. У лиц с ХЗП повышен риск гепатотоксичных реакций при приеме антибактериальных средств, парацетамола, цитостатиков и др.

Это связано с изменчивостью метаболизма ЛС под действием различных факторов: генетического полиморфизма генов, кодирующих ферментов CYP2C9, CYP2C19, глутатион-S-трансферазы и др.; статуса питания (голодание/мальнутриция, ожирение); сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, гипотиреоз, заболевания печени); дозы и длительность приема ЛС.

Механизмы гепатотоксического действия ЛС связаны как с нарушением клеточных функций и инициацией апоптоза/некроза под действием активных метаболитов ЛС, так и с деформацией внутриклеточных белков с появлением нового антигена и развитием иммунного воспаления. На практике оценить вероятность развития ЛПП достаточно сложно. Эффективность мониторинга аланинаминотрансферазы (АЛТ) для оценки вероятности развития ЛПП при приеме потенциально гепатотоксичного ЛС остается спорной. Трактовка незначительной элевации АЛТ (менее чем в 2 раза по отношению к верхней границе нормы) остается неясной и может приводить во многих случаях к неоправданной отмене необходимых препаратов (Graham D.J. et al., 2003). Обоснованным можно считать мониторинг трансаминаз при приеме ЛС, ассоциированных с высокой частотой тяжелых поражений печени, таких как метотрексат или изониазид.

ЛС, ассоциированные с ЛПП, могут вызывать повреждения печени дозозависимым и прогнозируемым способом (например парацетамол) или непредсказуемо в виде идиосинкразических побочных реакций. Клиническая картина зависит от клинико-биохимического варианта ЛПП (печеночно-клеточное повреждение (цитолиз), смешанное повреждение), механизма гепатотоксичности (прогнозируемая токсичность, идиосинкразия), гистоморфологического варианта (гепатит, холестаз, стеатоз).

Прогнозируемые гепатотоксические реакции имеют предсказуемое дозозависимое повреждение печени (включая некроз). Диагностика ЛПП в таких случаях обычно не вызывает затруднений, поскольку такие ЛПП имеют короткий латентный период (от нескольких часов до нескольких дней), изученное последовательное течение у людей и лабораторных животных. Трансаминазы повышаются в 8-500 раз по отношению к верхней границе нормы, щелочная фосфатаза (ЩФ) повышается в меньшей степени. Как правило, клиническое применение таких препаратов запрещается, однако некоторые ЛС, гепатотоксичные только в высоких дозах, продолжают использоваться (парацетамол, сульфат железа и др.).

Идиосинкразические повреждения печени вызывают гораздо больше затруднений в диагностике. Эти ЛПП характеризуются непрогнозируемым течением, они видоспецифичны и не воспроизводятся на лабораторных животных. Латентный период вариабельный и может длиться до 3 мес.

В зависимости от конкретных ЛС или лекарственной группы варианты клиники ЛПП различаются. Так, парацетамол, изотретиноин, тетрациклин, изониазид, вальпроат, ритонавир чаще вызывают острое печеночно-клеточное повреждение с подъемом АЛТ; амоксициллин/клавуланат, изотритеноин, триметоприм-сульфаметоксазол, эритромицин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – холестатический гепатит с подъемом уровня ЩФ; сульфаниламиды, фенитоин – смешанный гепатит с повышением АЛТ и/или ЩФ; нитрофурантоин, моноциклин – хронический гепатит; метотрексат – фиброз/цирроз. Все перечисленные варианты ЛПП могут сопровождаться подъемом уровня билирубина (табл. 2).

Таблица 2. **Дифференциация клинико-биохимических вариантов ЛПП**

Печеночно-клеточный вариант	АЛТ ≥3	АЛТ/ЩФ ≥5
Холестатический вариант	ЩФ ≥2	АЛТ/ЩФ ≤2
Смешанный вариант	АЛТ ≥3 ЩФ ≥2	2< АЛТ/ЩФ <5

Первым и ключевым лечебным мероприятием при ЛПП является отмена агрессивного ЛС. Одно из ведущих направлений терапии ЛПП – гепатопротекция. Под гепатопротекцией понимают комплекс интервенций, направленных на предотвращение прогрессирования заболеваний печени у пациентов с ХЗП и включающий отказ или ограничение употребления алкоголя, снижение избыточной массы тела, соблюдение диетических рекомендаций, обоснованное использование ЛС, применение гепатопротекторов, иммунопрофилактику (вакцинация против вируса гриппа, вирусов гепатитов А и В).

Одной из лучших моделей питания при ХЗП признана средиземноморская диета, которая включена в последние рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени в качестве приоритетного варианта диетотерапии при неалкогольной жировой болезни печени. Средиземноморская диета имеет лучшую эффективность в сравнении с гипокалорийной диетой с низким содержанием жира (Salvado S., 2014) и характеризуется следующими правилами:

- употребление в большом количестве оливкового масла (более 4 ст. л. в день), орехов, рыбы (более 3 порций в неделю), бобовых (более 3 порций в неделю), овощей и фруктов;
- жиры составляют 40% в рационе в основном за счет мононенасыщенных жирных кислот и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот;
- ограничиваются в рационе сладкие напитки и соки, сладости, красное обработанное мясо, технологически обработанные продукты;
- углеводы составляют до 40% дневной калорийности.

Согласно последним исследованиям, кофе обладает гепатопротекторными эффектами, снижает образование и накопление липопротеинов, уменьшает проявления воспаления, предупреждает последствия оксидативного стресса, замедляет фиброгенез и предотвращает канцерогенез. В недавних исследованиях также продемонстрирована антиоксидантная активность полифенолов какао у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (Loffredo L., 2016).

Использование гепатопротекторов при ЛПП позволяет достичь более ранней нормализации показателей биохимических печеночных тестов и уменьшения выраженности клинических проявлений. Выбор гепатопротектора должен быть обусловлен клинико-биохимическими особенностями в каждом случае. Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) – класс гепатопротекторов, которые могут быть использованы при ХЗП, сопровождающихся цитолитическим синдромом, стеатозом, фиброзом, мезенхимальным воспалением.

При цитолитическом синдроме ЭФЛ встраиваются в мембрану гепатоцитов и препятствуют выходу трансаминаз из клетки. Интеграция ЭФЛ в клеточную мембрану способствует повышению ее стабильности против повреждающих агентов, цитопротекции (снижение перекисного окисления липидов и свободнорадикального повреждения), улучшению физиологических свойств (текучесть, гибкость, эластичность, твердость, усиление проницаемости мембран), повышению синтеза белков, гликогена, молекул-энергоносителей. Путем стимулирования синтеза коллагена реализуется антифибротическое действие ЭФЛ.

При выборе препарата ЭФЛ следует обращать внимание на наличие и состав вспомогательных веществ. Некоторые из них (красители, детергенты, ароматизаторы, этиловый спирт и т. д.) могут усугубить течение печеночно-клеточного варианта ЛПП. Одним из наиболее безопасных препаратов ЭФЛ на украинском рынке является Энерлив®, который не содержит агрессивных вспомогательных веществ.

Энерлив® показан пациентам с жировой дегенерацией печени (в том числе с поражениями печени при диабете), острыми и хроническими гепатитами, циррозом печени, в комплексе перед- и послеоперационного лечения при хирургическом вмешательстве на печени и желчевыводящих путях, а также при токсических поражениях печени.

Стартовая доза препарата составляет 2 капсулы 3 раза в день во время еды; поддерживающая доза – 1 капсула 3 раза в день. Курс лечения составляет 3 месяца.

Профилактика ЛПП включает обязательное подробное информирование пациентов, принимающих гепатотоксические препараты (например парацетамол), в отношении правил их безопасного применения, оптимальной дозы и возможных взаимодействий с другими препаратами или алкоголем. Следует предупредить пациента о возможных признаках развивающегося ЛПП и о необходимости неотложной медицинской помощи в таких ситуациях. У лиц с ЛПП в анамнезе целесообразно профилактическое применение гепатопротекторов при необходимости приема гепатотоксических медикаментов.

Таким образом, прием ЛС, фитопрепаратов и ДД сопряжен с риском развития ЛПП. Этот риск повышен у пациентов с ХЗП. ЛПП при ХЗП чаще вызывает острую печеночную недостаточность и может ускорять прогрессирование фиброза печени. Комплексная гепатопротекция у таких пациентов должна включать отказ от алкоголя, применение препаратов и ДД только по показаниям, сбалансированную диету и иммунопрофилактику. Гепатопротектор следует выбирать исходя из клинико-морфологического варианта ЛПП. Применение ЭФЛ (Энерлив®) эффективно при цитолитическом варианте ЛПП.

Подготовила ***Мария Марчук***

Таблица 1. **Классы препаратов как причина ЛПП в разных странах мира**

Класс препаратов	Швеция (n=784)	Испания (n=461)	США (n=899)	Корея (n=371)	Исландия (n=96)	Индия (n=313)
Антибиотики (%)	27	32	45,4	н/д*	37	65
Препараты, влияющие на центральную нервную систему (%)	3	17	9,8	н/д	7	12
Гиполипидемические средства (%)	1	5	3,7	н/д	3,1	1,6
Другие препараты (%)	69	44	25,7	28,4	37	20
Фитопрепараты (%)	н/д	2	16,1	71,6	16	1,3

*Примечание: *нет данных.*

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

О создании научно-исследовательской программы «Иммунитет у больных диабетом 2 типа, находящихся на терапии метформином»
Н.Д. Тронько, К.П. Зак, В.В. Попова и др. 12-13

Програма комплексної реабілітації хворих на цукровий діабет із застосуванням голкорефлексотерапії
Л.С. Бабінець, О.В. Редьква, Г.М. Сасик 18-19

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ

Безопасность лекарственных средств и диетических добавок у пациентов с хроническими заболеваниями печени
О.В. Швец 8
По материалам научной сессии, 14-15 июня, г. Днепр

Роль запалення та метаболічних порушень у прогресуванні хронічних захворювань печінки: профілактика та лікування
Г.А. Анохіна, В.В. Харченко, О.Б. Динник 60-62

Синдром правого підребер'я: клінічне значення та підходи до лікування
І.Г. Палій 68
За матеріалами наукової сесії, 14-15 червня, м. Дніпро

ЛІКТРАВИ

Фітогастрол у комплексному лікуванні патології шлунково-кишкового тракту
Т.В. Коваль, О.О. Островна, А.В. Іванова та ін. 64

ФІТОТЕРАПІЯ

Эффективность, безопасность и перспективы рационального подхода в клиническом применении фитопрепаратов
В.А. Туманов, А.П. Викторов 66-67

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Спроба корекції одного з парадоксів у пульмонології
А.П. Алешко, О.А. Алешко, О.О. Підмурняк 5

Ідіопатичний фіброз легень: що потрібно знати лікарю первинної ланки
L.B. Tolle, B.D. Southern, D.A. Culver та ін. 54-56

Пульмонологія • Дайджест 57

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Оксиметазолин ингибирует и купирует воспалительные реакции в нейтрофилах человека
I. Beck-Speier, B. Oswald, K. Maier и др. 58-59

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Застосування орієнтованої на пацієнта та його родину концепції під час проведення оглядів у педіатричному відділенні 29

Возможности небулайзерной терапии в контроле симптомов острого бронхита в амбулаторной практике
Л.И. Высочина 53
По итогам научно-практической конференции, 26-27 апреля, г. Днепр

СТОМАТОЛОГІЯ

Превенція неінфекційних захворювань: роль стоматолога
І.П. Мазур 24-25

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Сергей Комисаренко: вехи сквозь время 65

ДОРОГІ КОЛЕГИ!

Санофі, провідна фармацевтична компанія, щиро вітає вас, фармацевтів, із професійним святом!

Усі ви щодня робите надзвичайно важливу справу. Саме завдяки вашій праці та глибоким професійним знанням люди отримують необхідну підтримку. Ми, зі свого боку, дякуємо вам за вашу відданість.

Ми пишаємося тим, що працюємо в Україні – державі з давньою історією. Ще за часів Київської Русі талановиті лікарі та фармацевти працювали над тим, щоб допомагати людям лікарськими засобами. Пізніше уже з'явилися й аптеки.

1270 — *Перша аптека в Україні була відкрита у Львові в **1270 р.** при храмі Іоанна Хрестителя.*

1709 — *Першу аптеку в м. Києві відкрили в **1709 р.** на Печерську.*

1728 — *Першу приватну аптеку у **1728 р.** заснував німець Йоган Гейтер у Києві. Успадкував її зять Гейтера Георг-Фрідріх Бунге, який став родоначальником династії київських аптекарів.*

18 ст. — *У **XVIII столітті** аптекарів у Києві і не тільки зобов'язали вирощувати лікарські рослини у власних садах та городах, що гарантувало свіжість інгредієнтів для ліків.*

1938 — *До початку **XX ст.** аптекарями працювали чоловіки. У **1938 р.** в Івано-Франківську однією з перших аптеку очолила жінка – Ядвіга Меус.*

2018

Бажаємо вам міцного здоров'я, натхнення і подальших професійних досягнень!

Зобов'язання Санофі – допомагати людям, які мають труднощі зі здоров'ям. Разом з вами ми будемо й надалі супроводжувати пацієнтів на шляху до здорового життя, пропонуючи інноваційні терапевтичні рішення та реалізовуючи програми підтримки.

SANOFI Empowering Life

Вітаємо
з професійним святом –
Днем фармацевтичного працівника!

Вітчизняна фармацевтика сьогодні – це інноваційне виробництво і наукова школа світового рівня. Кожного дня кожен із вас докладає зусиль, віддає свої знання і досвід задля зростання авторитету галузі в Україні і за її межами. Ви робите все можливе і навіть більше, щоб зберегти й примножити головний національний скарб – здоров'я українського народу.
Від щирого серця зичимо вам незмінно гарного самопочуття, добробуту, наснаги, успіхів завжди й в усьому!

З повагою, редакція Здоров'я України

АЛЛЕСТА®

simvastatin

ЄДИНИЙ препарат симвастатину в урядовій програмі «Доступні ліки», вартість якого повністю відшкодовується державою!*

*У дозуванні 20 мг та 40 мг, дані з Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 23 липня 2018 р. (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 03 серпня 2018 р. № 1446) **Склад:** *діюча речовина:* симвастатин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить симвастатину 10 мг або 20 мг, або 40 мг. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні препарати, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А01. **Клінічні характеристики. Показання.** Гіперхолестеринемія. Лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії як доповнення до дієти, коли відповідь на дієту та інші немедикаментозні засоби лікування (наприклад, фізичні вправи, зниження маси тіла) є недостатньою. Лікування гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та іншого ліпідознижувального лікування (наприклад, аферезу ліпідів низької щільності), або якщо такі методи лікування не є належними. Серцево-судинна профілактика. Зниження ризику летальності в пацієнтів із серцево-судинним захворюванням та захворюваності в пацієнтів з явною атеросклеротичною серцево-судинною хворобою або цукровим діабетом з нормальними або підвищеними рівнями холестерину, як додаткова терапія для корекції інших факторів ризику та до іншої кардіопротективної терапії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до симвастатину або до будь-якого компонента цього препарату; захворювання печінки в гострій стадії або незрозуміле персистуюче підвищення рівнів трансаміназ сироватки крові; супутній прийом потужних інгібіторів CYP 3A4. **Спосіб застосування та дози.** Діапазон дозування препарату – від 5 до 80 мг перорально 1 раз на добу ввечері. Підбір дози препарату в разі необхідності слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тиж до досягнення максимальної добової дози 80 мг, яку слід приймати 1 раз на добу ввечері. Доза 80 мг рекомендується тільки для пацієнтів з тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. Р.п.: № UA/4290/01/01, UA/4290/01/02, UA/4290/01/03, видане наказом МОЗ від 04.10.2016 № 1037. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою/телефоном:
ТОВ «Алкалоїд Київ» 04080, Київ, Україна вул. Кирилівська 15/1А, офіс 4, тел: +38 (044) 393-21-21

ALKALOID
SKOPJE

«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.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано у ПП «МАСТЕР ПРИНТ»,
м. Київ-35, вул. Механізаторів, 10.
Підписано до друку 31.08.2018.
Замовлення 31082018. 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).

З Днем
фармацевтичного
працівника!

Турбуючись про здоров´я пацієнтів, ми щиро вдячні за вашу сумлінну працю та професійність, яка так необхідна для їх якнайшвидчого одужання. Бажаємо міцного здоров´я, сил та наснаги!

З найтеплішими побажаннями,
колектив компанії Takeda

Takeda

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Асоціація кардіологів України
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.Д. Тронько, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, директор ГУ «ИЭОВ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»; **К.П. Зак**, д.м.н., профессор, **В.В. Попова**, д.м.н., **О.В. Фурманова**, ИЭОВ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, г. Киев

О создании научно-исследовательской программы «Иммунитет у больных сахарным диабетом 2 типа, находящихся на терапии метформином»

Н.Д. Тронько

К.П. Зак

Глобальный и неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) во всем мире, приобретающий характер пандемии, сегодня вызывает очень серьезную обеспокоенность специалистов национальных систем здравоохранения. Достаточно сказать, что за последние 25 лет количество больных диабетом увеличилось более чем в 4 раза и составляет в настоящее время 425 млн человек, при этом около 90% из них – это больные СД 2 типа [24]. Есть еще один тревожный факт: СД 2 типа «помолодел», т. е. отмечается значительное увеличение числа случаев диагностирования СД 2 типа у детей и подростков [24, 44].

По прогнозам экспертов Международной диабетической федерации (IDF) [24], общее количество больных диабетом в мире к 2045 году возрастет на 48% и достигнет 627 млн, т. е. XXI век станет веком сахарного диабета [24].

Аналогичный прогрессивный рост заболеваемости диабетом наблюдается и в Украине [1, 3, 4]. Согласно официальным данным, количество больных СД в нашей стране за последние 15 лет увеличилось на 42% и составляет сейчас примерно 1 млн 300 тыс., т. е. каждый 32-й житель страны болен диабетом.

В то же время у многих больных течение болезни сопровождается наличием тяжелых кардиоваскулярных, церебральных, нефропатических и офтальмологических осложнений, значимо сокращающих продолжительность жизни пациентов с СД 2 типа, нередко приводя к смертельному исходу. Преждевременная смерть от осложнений СД занимает одно из лидирующих мест среди всех причин летальных исходов вследствие 10 основных неинфекционных заболеваний. Согласно последним данным IDF, общее количество умерших от осложнений СД составило в 2017 году приблизительно 4 млн человек.

Из-за резкого увеличения заболеваемости диабетом и сопутствующими болезнями, приводящими к снижению либо утрате трудоспособности и ранней инвалидизации пациентов еще молодого возраста, общество несет колоссальные убытки. Так, по данным Американской диабетической ассоциации (ADA), в США общие затраты на лечение и обслуживание больных СД в возрасте 2079 лет составили в 2017 году 327 млрд долларов [16].

В свете всего указанного одним из наиболее важных аспектов в ведении больных СД является выбор хорошо зарекомендовавших себя лекарственных средств для успешной терапии СД. Сегодня клиницисты-диабетологи располагают целым арсеналом эффективных, сохраняющих трудоспособность и жизнь миллионов больных СД 2 типа современных гипогликемических препаратов, таких как высокоактивные инсулины кратковременного и пролонгированного действия; препараты сульфонилмочевины (гликлазид, глибенкламид, глипизид и др.); тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон); акарбоза; кишечные гормоны инкретины (глюкагоноподобный пептид 1 – ГПП 1); фермент ингибитора дипептидилпептидазы 4 (DPP 4), эндогенно разрушающего ГПП 1. Тем не менее, несмотря на медикаментозную терапию, у некоторых больных не удается достичь полного контроля уровня глюкозы в периферической крови. К примеру, по данным K.M. Fox и соавт. [18], полученным при обследовании больных СД 2 типа в Великобритании, адекватный гипогликемический контроль удается достичь только у 40% пациентов. Смертность от осложнений СД 2 типа остается очень высокой [16]. Поэтому ученые продолжают поиск новых высокоэффективных средств для лечения СД 2 типа и его осложнений.

Французским ученым Jean Stern 60 лет назад для лечения диабета впервые был предложен новый пероральный препарат метформин – производное бигуанида [2, 9]. Однако широкое применение в терапии больных СД 2 типа, особенно первой линии, метформин получил только в последнее десятилетие. Он стал наиболее часто назначаемым сахароснижающим препаратом в лечении больных СД 2 типа во многих странах мира. Так, в Великобритании в 2013 году метформин был применен у 83,6% больных СД 2 типа, а в США в 2012 году он был назначен 61,6 млн пациентов [34]. Метформин также используется для усиления глюкозоснижающего действия препаратов второй линии при комбинированной терапии СД 2 типа совместно с инсулином, сульфонилмочевиной, пиоглитазоном, ГПП 1 рецептором антагонистом (ГПП 1РА) и блокаторами DPP 4 [30, 32], а также для профилактики развития СД 2 типа, препятствуя перерастанию предиабета в клинически диагностируемый диабет 2 типа [6, 42].

Метформин (1,1-диметилбигуанид хлорид) не метаболизируется in vivo и выводится из организма в неизмененном виде с мочой в 100% случаев и имеет 50% доступность [19]. Его отличают, в сравнении с другими оральными гипогликемическими препаратами, хорошая толерантность и низкая стоимость [25]. Вместе с тем метформин, помимо гипогликемического эффекта, обладает также и другими лечебными свойствами: оказывает выраженное терапевтическое воздействие на характерные диабетассоциированные заболевания, такие как ожирение, а также цереброваскулярные и кардиоваскулярные осложнения, являющиеся причиной смерти 80% больных СД 2 типа [25].

Несмотря на то что метформин, как уже указывалось, используется в лечении большого числа пациентов во многих странах мира и его клиническому испытанию посвящено множество публикаций, механизмы лечебного действия метформина при СД 2 типа остаются неясными. Наиболее изучаемым вопросом выяснения механизма лечебного действия метформина, естественно, стало исследование его гипогликемического эффекта, так как гипергликемия является главным симптомом диабета. До недавнего времени механизм гипогликемического действия метформина объяснялся его способностью: уменьшать образование печенью глюкозы и ее поглощение в кишечном тракте; улучшать утилизацию глюкозы тканями; снижать уровень общего холестерина, липополисахаридов низкой плотности, а также триглицеридов.

Полученные новые данные потребовали коррекции существующих классических представлений по этому вопросу. Так, в последние годы было показано [12, 39], что начальный гипогликемический эффект метформина осуществляется не в процессе циркуляции плазмы крови (ПК), а в двенадцатиперстной и тонкой кишках, где находятся энтероэндокринные L- и K-клетки, секретирующие инкретин ГПП 1 и являющиеся регуляторами гомеостаза глюкозы и аппетита [27]. Как уже установлено, желудочно-кишечный тракт играет главную роль в регуляции постпрандиального уровня глюкозы [22]. При этом ее концентрация в кишечнике после введения метформина в 300 раз больше, чем в ПК (в печени накопление глюкозы только в 10 раз больше, чем в ПК) [12]. Этот факт подтверждается сообщениями, в которых показан более действенный гипогликемический контроль в случае применения метформина в комбинации с препаратами ГПП 1 или ингибитором фермента DPP 4. Причем установлено, что метформин стимулирует секрецию ГПП 1 клетками кишечника [35, 36].

Однако эффект метформина при СД 2 типа, как уже отмечалось, не ограничивается только его гипогликемическим свойством, препарат обладает более широким спектром лечебного действия, во многом, по-видимому, самостоятельным. Он способен снижать степень ожирения [33], нормализовать инсулинорезистентность [2, 43, 47], ослаблять атеросклероз сосудов [34, 45], улучшать работу сердца [14, 20, 21, 23, 28], мозга [29], почек [8, 26], глаз [40], благодаря чему продлевает жизнь больных СД 2 типа [5, 25].

Заслуживают также внимания сообщения о том, что метформин способен оказывать онкопротекторное действие как у больных СД 2 типа, так и у лиц без диабета [6, 43]. Следовательно, метформин, в отличие от большинства других гипогликемических препаратов, наряду со способностью снижать уровень глюкозы в крови обладает и другими лечебными свойствами.

В 1957 году журнал Lancet (UKPDS Group.– Vol. 352:831-869) опубликовал материалы научных исследований, осуществленных по программе NKPD5 (Великобритания), в ходе которых учеными статистически достоверно было установлено выраженное благоприятное воздействие метформина у больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми осложнениями. Препарат способствовал снижению смертности среди указанной когорты пациентов по сравнению с больными, находившимися на терапии препаратами сульфонилмочевины.

В последующих исследованиях, проведенных на большом клиническом материале по программе UKPDS и SPRCAD, было полностью подтверждено позитивное действие метформина на сердечно-сосудистую систему [5, 6, 14, 25, 38]. Это имеет чрезвычайно важное значение, т. к. на сегодня уже установлено, что основной причиной смерти пациентов с СД 2 типа являются кардиоваскулярные осложнения [7].

Однако протекторный механизм воздействия метформина на прогрессирование макро- и микроангиопатий, являющихся частыми осложнениями СД 2 типа, находится пока в процессе изучения. Вместе с тем роли иммунной системы в механизме терапевтического действия метформина посвящены только единичные работы, несмотря на то что СД 2 типа относят сегодня к воспалительным иммунообусловленным заболеваниям [1, 15]. Недавно также было показано, что в патогенезе СД 2 типа существенную роль играет снижение уровня циркулирующих гемопоэтических стволовых CD34+ клеток, являющихся предшественниками всех иммунокомпетентных клеток, включая иммунные клетки организма [17].

Одной из первых работ, посвященных непосредственно выяснению роли иммунной системы в механизме действия метформина при СД 2 типа, является исследование A.R. Cameron и соавт. [13]. Ученые установили, что использование метформина у больных СД 2 типа с сопутствующими сердечно-сосудистыми нарушениями, в отличие от сульфонилмочевины, приводит, судя по маркеру

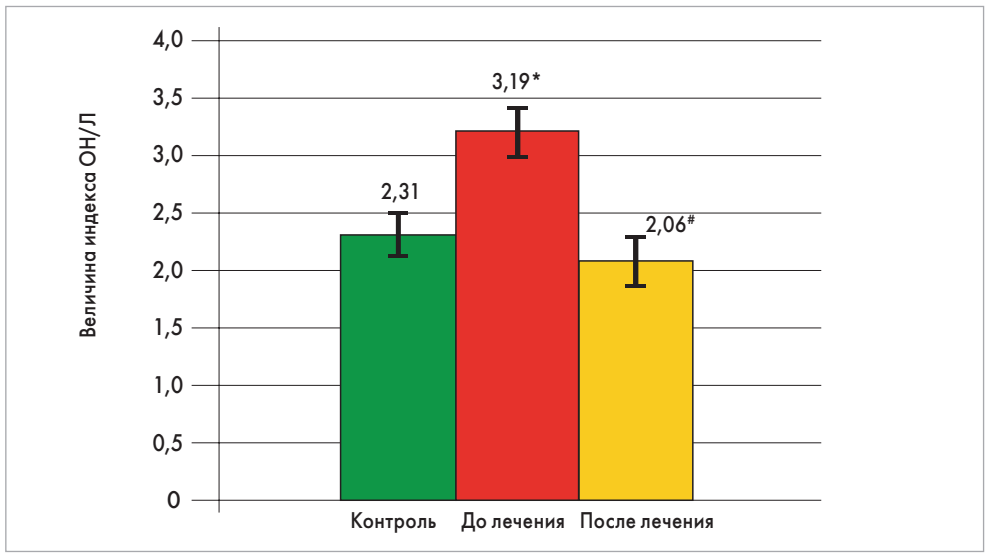


Рис. 1. Величина индекса ОН/Л у здоровых лиц с впервые выявленным СД 2 типа до и после терапии метформином

*Примечания: *– p<0,05 – относительно больных до лечения к здоровым лицам; # – p<0,05 – относительно больных после лечения метформином к больным до лечения метформином.*

воспаления ОН/Л (отношение абсолютного числа нейтрофилов к числу лимфоцитов), к снижению активности воспалительного процесса. Одновременно отмечалось также снижение уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1β (ИЛ 1β) и ИЛ 6 и хемокинов CXCL1/2 в плазме крови, а также улучшение клинической картины у этой категории больных. Такой же противовоспалительный эффект метформина обнаруживался и у пациентов с другой соматической патологией без диабета, на основании чего авторы приходят к заключению, что противовоспалительные свойства метформина являются самостоятельными, т. е. в значительной мере независимыми от его гипогликемического действия.

В собственных проспективных исследованиях ГУ «ИЭОВ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» [2, 48], в которых изучалась роль воспаления и иммунитета в механизме лечебного действия метформина, было установлено, что после трехмесячной терапии этим препаратом в дозе 2000 мг/сут у первичных больных СД 2 типа наблюдается, как видно из рисунка 1, достоверное снижение индекса воспаления ОН/Л, считающегося биомаркером степени риска смерти [46]. Одновременно с этим в результате терапии метформином у большинства обследуемых больных наблюдалась также нормализация абсолютного содержания моноцитов и CD4+T лимфоцитов, обычно повышенных при СД 2 типа. Как показано на рисунке 2, после лечения метформином у большинства больных СД 2 типа, особенно осложненным сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением, отмечалось снижение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ 1β (p<0,01) и фактора некроза опухоли (ФНО) (p<0,01) в ПК.

Очень важно еще раз подчеркнуть тот факт, что терапия метформином оказывает благоприятное (нормализующее) действие на нарушенные показатели иммунитета и воспаления как у больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми осложнениями, так и у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями без диабета [13]. Кстати, это подтверждается убедительными данными о том, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (сердечной недостаточностью, поражением коронарных сосудов) без диабета наблюдается повышенный уровень ФНО и ИЛ 6. Определение этих провоспалительных цитокинов может даже служить тестом для раннего прогноза сердечно-сосудистой недостаточности в асимптомный период при предиабете [7, 31, 41, 49].

Показано также, что изменение бактериального состава микробиоты тонкого кишечника, где находятся энтероэндокринные L- и K-клетки, секретируемые ГПП 1, может наблюдаться после применения метформина не только у больных СД 2 типа, но и у здоровых лиц [37]. Метформин способен снижать величину индекса массы тела как у больных СД 2 типа, так и у лиц без диабета с повышенной массой тела [11, 33].

Все вышеупомянутые результаты, полученные в ходе научных исследований, убедительно демонстрируют, что метформин по своему физиологическому и фармакологическому действию полипотентен, т. е., помимо способности понижать уровень сахара в крови, обладает, по-видимому, еще и самостоятельным благоприятным терапевтическим действием на другие жизненно важные системы организма, в частности, нормализует функции иммунитета и ослабляет низкоградиентное воспаление, лежащее в основе патогенеза СД 2 типа.

Как известно, сегодня при лечении СД как 1, так и 2 типа используются, к сожалению, средства, не воздействующие на патогенез заболевания, а в основном противосимптомные, т. е. направленные на нормализацию отдельных симптомов, прежде всего повышенного уровня глюкозы в крови [10]. Поэтому появление новых средств, которые наряду с гипогликемическим обладают одновременно и другим, более широким, спектром действия на организм больного диабетом, в частности на его сердечно-сосудистую систему и иммунные механизмы, заслуживает особого внимания, учитывая, что лидирующей причиной смерти больных СД 2 типа являются осложнения на фоне кардиоваскулярных заболеваний [7]. Однако наши знания о внегипоглимических свойствах метформина пока ограничены и требуют дальнейших серьезных исследований неизвестных ранее возможностей использования этого препарата не только как исключительно антигипергликемического.

Основная задача клинической фундаментальной программы «Иммунитет у больных сахарным диабетом, леченных метформином» (ИБСДЛМ) формулируется ее создателями как «изучение роли иммунной системы в механизме лечебного действия метформина у больных СД 2 типа и его наиболее характерных осложнений». Для ее решения предполагается, наряду с протокольными общеклиническими методами обследования пациентов, одновременное проведение проспективных исследований ряда показателей естественного и адаптивного иммунитета и маркеров воспаления с помощью следующих методов.

1. Определение количества лейкоцитов и лейкоцитарного состава крови с помощью гематологического анализатора, а также одновременно в мазках крови.

2. Вычисление индекса воспаления ОН/Л, который считается маркером риска смертности.

3. Определение иммунофенотипа лимфоцитов ПК: CD3+T, CD4+T, CD8+T, CD4+CD25+FOXP3, CD20+, CD16/56+клеток.

4. Определение концентрации цитокинов (ИЛ 1β, ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 6, ИЛ 10, ИЛ 17, ФНО, интерферон γ), адипокинов (адипонектина и лептина), хемокинов (ИЛ 8 и MCP 1) в сыворотке ПК иммуноферментным методом ELISA.

Исследования будут осуществляться проспективно в динамике в различные сроки до и после 3-месячного курса лечения метформином у первичных больных СД 2 типа в виде первой линии монотерапии, а также как дополнительная терапия у пациентов с СД 2 типа и осложнениями с более длительным течением заболевания.

Оргкомитет программы ИБСДЛМ приглашает к участию в этих исследованиях сотрудников других научно-исследовательских учреждений и клиник. Все, кто заинтересуется этим проектом, могут обратиться к профессору Константину Петровичу Заку или ответственному секретарю программы – главному врачу ИЭОВ им. В.П. Комиссаренко Ольге Валентиновне Фурмановой.

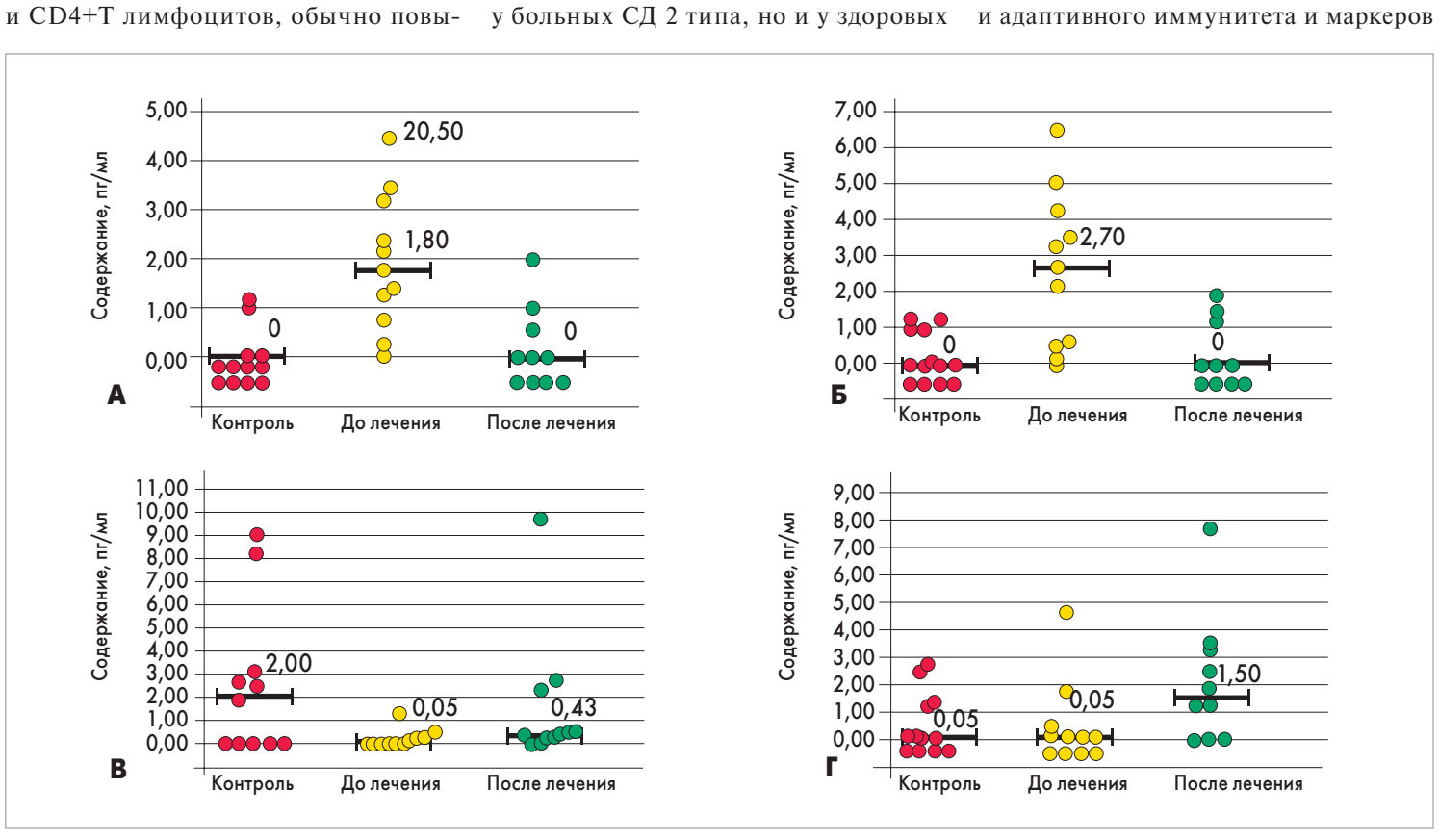


Рис. 2. Медиана содержания цитокинов: ИЛ 1β (А), ФНО (Б), ИЛ 2 (В) и ИЛ 10 (Г) в ПК здоровых людей (норма) и больных с впервые выявленным СД 2 типа до и после терапии метформином

Литература

1. Зак К.П., Тронько Н.Д., Попова В.В., Бутенко А.К. Сахарный диабет. Иммунитет. Цитокины.– К.: Книга плюс, 2015.– 485 с.
2. Зак К.П., Фурманова О.В. Иммунные и противовоспалительные факторы в механизме лечебного действия метформина при сахарном диабете 2 типа // Міжнародний ендокринологічний журнал.– 2018; 14 (4).
3. Тронько М.Д. Сучасний стан і перспективи розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології на 20152020 роки // Ендокринологія.– 2015; 20 (1): 373-380.
4. Тронько Н.Д., Зак К.П. Ожирение и сахарный диабет // Лікарська справа. – 2013; 8: 321.
5. Anabtawi A., Miles J.M. Metformin: nonglycemic effects and potential novel indications. Endocr Pract.– 2016; 22 (8): 999-1007.
6. Aroda V.R., Knowler W.C., Crandall J.P. et al. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program /Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Diabetologia.– 2017; 60 (9): 1601-1611.
7. Bachmann K.N., Wang T.J. Biomarkers of cardiovascular disease: contributions to risk prediction in individuals with diabetes. Diabetologia.– 2018 May; 61 (5): 987-995.
8. Bakris G., Taylor A., Walsh B. Metformin exposure with gutrestricted delayedrelease metformin in CKD stage 4 does not exceed that of current metformin used onlabel: results from population PK modeling. Diabetologia.– 2017; 60 (Suppl 1): 244.
9. Bailey C.J. Metformin: historical overview. Diabetologia.– 2017; 60 (9): 1566-1576.
10. Bingley P.J., Wherrett D.K., Shultz A. et al. Type 1 Diabetes TrialNet: A Multifaceted Approach to Bringing DiseaseModifying Therapy to Clinical Use in Type 1 Diabetes. Diabetes Care.– 2018, Apr; 41 (4): 653-661.
11. Brunkwall L., OrhoMelander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities. Diabetologia.– 2017 Jun; 60 (6): 943-951.
12. Buse J.B., DeFronzo R.A., Rosenstock J. et al. The primary glucoselowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from shortterm pharmacokinetic and 12week doseranging studies. Diabetes Care.– 2016; 39 (2): 198-205.
13. Cameron A.R., Morrison V.L., Levin D. et al. Antiinflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. Circ Res.– 2016; 119 (5): 652-665.
14. Claesen M., Gillard P., De Smet F. et al. Mortality in individuals treated with glucoselowering agents: a large, controlled cohort study. J Clin Endocrinol Metab.– 2016; 101 (2): 461-469.
15. Donath M.Y., Hess C., Palmer E. What is the role of autoimmunity in type 1 diabetes? A clinical perspective. Diabetologia.– 2014; 57 (4): 653-655.

Съезд офтальмологов Украины: во главе угла – знания, опыт, умение, идеи

Мы продолжаем публиковать наиболее интересные доклады, прозвучавшие в рамках XIV съезда офтальмологов Украины, который состоялся 23-25 мая в г. Одессе. В этом году мероприятие объединило такие актуальные темы, как патология роговицы, тканевая терапия, глаукома и патология хрусталика, кератопластика, патология сосудистой оболочки, диабетические поражения глаз. Как и в прошлых публикациях, в этом обзоре мы уделим внимание нескольким направлениям, каждое из которых имеет свои приоритеты в науке и клинической практике.

Продолжение. Начало в № 13-14.

Тенденциям заболеваемости туберкулезными увеитами было посвящено исследование, проведенное в стенах ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» (г. Одесса) и представленное на съезде **заведующей отделением воспалительных патологий глаза и микрохирургического лечения их последствий, доктором медицинских наук Александрой Владимировной Зборовской**.

Цель данного исследования заключалась в оценке тенденций заболеваемости туберкулезными увеитами в течение 2017 года и сравнительной характеристике полученных данных с показателями 2015 года. Если в 2017 году в лечебное учреждение обратилось 67 пациентов с подозрением на туберкулезный процесс и при осмотре врачом-офтальмологом диагноз был подтвержден у 51, то в 2015 году таких больных было 43. До обращения в Институт из выявленного 51 случая 30 человек получали лечение в других клиниках. При этом только у 2 была заподозрена туберкулезная этиология, 5 пациентам предложено интравитреальное введение имплантата с кортикостероидом длительного действия (выполнено 2), а 6 пациентам назначена системная иммуносупрессивная терапия. Также из 51 человека 16 имели ВИЧ-инфицированный статус, а у 8 туберкулезный увеит сочетался или с активным вирусным ретинитом, или с признаками данного заболевания, перенесенного ранее. Среди туберкулезных поражений глаз наблюдались хореоретиниты, передние и средние увеиты, кератоувеиты и эписклериты, а также васкулиты.

Докладчик подробно остановилась на вопросах диагностики, где первое место занимает клиническая диагностика с проведением так называемой пробной терапии. Схема этой терапии по сравнению с прошлыми годами была несколько изменена. Для ее реализации применялись только препараты с высокой специфичностью к микобактерии туберкулеза, а именно парабульбарные инъекции изониазида с добавлением в ряде случаев электрофореза со стрептомицином.

Подытоживая результаты исследования, А.В. Зборовская отметила, что по сравнению с 2015 годом в прошлом отмечено незначительное увеличение количества пациентов с туберкулезной этиологией увеитов. При этом сохраняется распределение по локализации воспаления. Главной проблемой остается низкая настороженность офтальмологов относительно возможной туберкулезной этиологии увеитов с необоснованным назначением системной и локальной иммуносупрессивной терапии без установленного этиологического диагноза.

Проблему непосредственно туберкулеза глаз затронула в докладе «Актуальные вопросы фтизиатрии в офтальмологии» **заведующая кафедрой фтизиопульмонологии Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Нина Анатольевна Мацегора**.

В частности, она отметила, что сам по себе туберкулез представляет собой хроническое инфекционное заболевание, возбудителем которого являются микобактерии. В свою очередь, туберкулез глаз относится к тяжелым заболеваниям органа зрения, которое характеризуется устойчивым течением, в большинстве случаев с тяжелыми последствиями со стойким снижением зрения. Нередко даже при полной ликвидации воспалительного процесса человек остается инвалидом, поэтому раннее выявление туберкулеза глаз остается очень актуальным.

Развитие туберкулезного процесса органа зрения может иметь несколько путей развития. Это гематогенно-лимфогенный, экзогенный, или первичный, туберкулез глаз и контактный, обусловленный распространением на глаз туберкулезного процесса из соседних областей – кожи лица, остеомиелита костей орбиты, носоглотки и т. д. Симптомами возможного возникновения заболевания могут служить слезотечение, воспаление слизистой оболочки глаза, светобоязнь, боль в глазах, покраснение глаз вследствие поражения сосудистой сетки конъюнктивы, а также повышение глазного давления, причиной развития которого является нарушение циркуляции жидкости или поражение сосудистой сетки глазного яблока.

Среди клинических вариантов туберкулеза глаза наиболее распространены туберкулезный увеит (часто наблюдается у пациентов с туберкулезом / ВИЧ-инфекцией); периферический васкулит сетчатки, среди осложнений которого превалируют катаракта и цистоидный макулярный отек; хориоидальный туберкулез сетчатки; острый туберкулезный панофтальмит; туберкулез внешнего глаза (дакриоцистит, туберкулез конъюнктивы, фликтенулезный конъюнктивит). К последнему также относится туберкулез роговицы (очаговый туберкулезный кератит), который характеризуется длительным течением с рецидивами.

Лечение туберкулеза глаз сопряжено с назначением антибактериальных препаратов, если речь идет о свежих формах офтальмотуберкулеза. При хронических и замедленных процессах антибактериальная терапия сочетается с туберкулинотерапией, иммуномодуляцией и симптоматическим лечением. Профессор подчеркнула, что одновременно с иммуномодуляторами следует назначать препараты, содержащие витамины, метаболические препараты, антиоксиданты (гепатопротекторы, нефропротекторы) и микроэлементы. Выраженная экссудация на глазном дне и отсутствие открытой формы туберкулеза требуют назначения кортикостероидов.

Актуальную тему – мультидисциплинарный подход к лечению глиом зрительного нерва у детей – представила аудитории **врач-офтальмолог отдела офтальмопатологии детского возраста Института глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова, кандидат медицинских наук Татьяна Анатольевна Сорочинская**.

Глиомы орбитальной части зрительного нерва по распространенности занимают второе место среди опухолей орбиты детского возраста и пятое место среди первичных опухолей орбиты в целом (Henderson, 1994). Педиатрические глиомы в значительной степени отличны от аналогов, которые встречаются во взрослой популяции, хотя гистологически и по классификации Всемирной организации здравоохранения для опухолей центральной нервной системы они идентичны.

Эта патология требует динамического наблюдения в стационарном периоде заболевания при отсутствии признаков активного роста новообразования по данным магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии, показателях остроты и поля зрения. В случае если наблюдается прогрессирование опухоли, грозящее ее прорастанием в полость черепа, имеет место значительное снижение зрительных функций, выраженный экзофтальм, основным способом профилактики является ее радикальное удаление.

Далее докладчик детально остановилась на различных хирургических вмешательствах, таких как трансконъюнктивальный подход и транспальпебральная транслеваторная орбитотомия, подкрепляя сказанное клиническими случаями. Т.А. Сорочинская отметила, что при поражении одного переднего зрительного тракта возможна экстирпация опухоли без проведения в последующем лучевой и химиотерапии.

В заключение докладчик еще раз подчеркнула, что выбор метода лечения глиом зрительного нерва определяется степенью распространения опухоли. Так, при орбитальной локализации методом выбора служит наружная орбитотомия с радикальным удалением опухоли. Нейрохирургическое вмешательство требуется при распространении опухоли в канал зрительного нерва. При неполном удалении опухоли, высоком риске или невозможности операции должен ставиться вопрос о проведении полихимиотерапии в качестве самостоятельного лечения или в сочетании с лучевой терапией.

Еще одна не менее актуальная тема поднималась в выступлении **консультанта клинической базы кафедры Киевской городской клинической больницы № 9, доктора медицинских наук, профессора Риммы Леонидовны Скрипник**. В своем докладе она представила современный взгляд на хроническую оптическую нейропатию.

Риск развития данного заболевания обусловлен анатомическими особенностями микроциркуляторного русла, а также степенью развития коллатерального кровообращения. Механизмов развития ишемии несколько. Это нейрогенный, возникающий вследствие преобладания влияния симпатоадреналовой системы, снижения активности парасимпатических воздействий на артериолы. Механический, который развивается из-за наличия препятствий току крови (сдавление сосуда, уменьшение просвета). И гуморальный механизм развития: встречается при сужении артериол, которое связано с увеличением содержания в тканях агентов с вазоконстрикторным эффектом или с повышением к ним чувствительности сосудистой стенки (при накоплении в ней ионов натрия и кальция).

Среди нейродегенеративных изменений при диабетической ретинопатии следует отметить постепенную утрату нейронов, истончение фоторецепторного слоя, уменьшение количества ганглиозных клеток сетчатки, активацию микроглии и изменение экспрессии кислого фибриллярного глиального белка в астроцитах и клетках Мюллера. Остановившись на основных звеньях патогенеза хронической оптической нейроретинопатии, таких как метаболические нарушения, нарушения нейронального гомеостаза, гипоксия и ишемия сетчатки и зрительного нерва и ряд других, профессор Р.Л. Скрипник представила вниманию аудитории клиническое исследование, проведенное на кафедре с целью изучения состояния зрительного нерва у пациентов с сахарным диабетом (СД). У 874 пациентов (1747 глаз) были проведены электрофизиологические исследования, цветовая допплерография, иммунологические и морфологические исследования, изучено функциональное состояние зрительного анализатора. Исследование показало, что хроническая оптическая нейроретинопатия представляет собой комплексное взаимодействие метаболических, гемодинамических, иммунологических факторов у пациентов с СД, которые обусловливают многообразие клинических проявлений патологического процесса со стороны сетчатки и зрительного нерва.

Несколько выступлений были посвящены СД как многогранному заболеванию, а также его осложнениям, одним из которых является диабетическая ретинопатия.

Статистическая реальность такова: 1 из 11 взрослых имеет СД, это 415 миллионов населения земного шара; каждые 6 секунд 1 человек умирает от диабета, что составляет 5,2 миллиона смертей в год; по прогнозам к 2040 году 1 взрослый из 10, а это 642 миллиона человек, будет иметь СД. Диабетическая ретинопатия относится к поздним (хроническим) осложнениям СД и стоит наряду с диабетической нефропатией, диабетической нейропатией и синдромом диабетической стопы. Кроме того, диабетическая ретинопатия является основной причиной слепоты у взрослого населения.

Таким образом, большая часть докладов была посвящена вопросам хирургической тактики, в частности малоинвазивной, рефракционной, реконструктивной хирургии, современным лазерным технологиям, которые широко применяются в офтальмологии. Много внимания было уделено вопросам новообразований органа зрения, нейроофтальмологии, синдрому сухого глаза, функциональным методам исследования, офтальмопатологии детского возраста, а также посттравматической и послеожоговой патологии глаза. Благодаря этому аудитория врачей, присутствующих на съезде, могла почерпнуть для себя знания и бесценный отечественный и зарубежный опыт лечения и диагностики офтальмологических заболеваний.

Подготовила ***Эльвира Сабадаш***

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

Програма комплексної реабілітації хворих на цукровий діабет із застосуванням голкорефлексотерапії

Л.С. Бабінець

Значна кількість ускладнень пожиттєвої інсулінотерапії та використання цукрознижувальних препаратів, а також розвиток у деяких пацієнтів алергічних реакцій обмежують призначення загальноприйнятого медикаментозного лікування хворим на цукровий діабет (ЦД). Це, у свою чергу, зумовлює необхідність постійної комплексної медичної реабілітації, яка повинна включати дієто- та фітотерапію, лікувальну фізичну культуру, а також потребує розробки нових ефективних програм [1, 6].

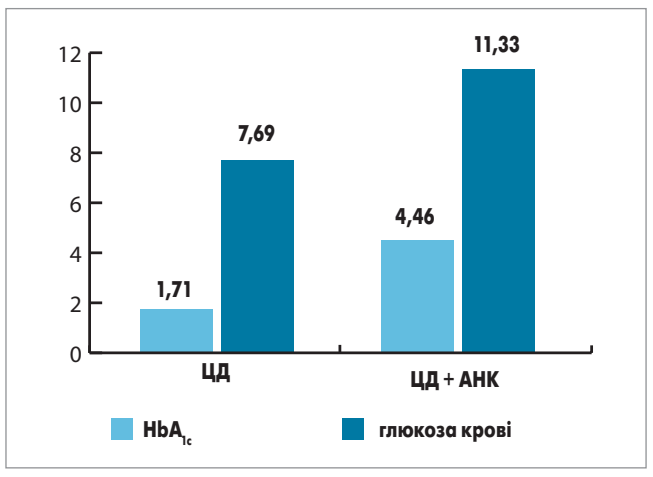
У комплексній реабілітації пацієнтів із ЦД важливе місце посідають немедикаментозні методи, зокрема фізіо-, рефлексотерапія, санаторно-курортне лікування, застосування яких сприяє підвищенню ефективності терапії, підтриманню стійкої компенсації захворювання, а також покращенню якості життя (ЯЖ) [7].

Дієтотерапія, яка є фундаментом пожиттєвої комплексної реабілітації хворих на ЦД, ставить за мету нормалізацію маси тіла та зниження харчового навантаження з одночасним забезпеченням організму необхідними харчовими нутрієнтами [6].

Широко застосовується метод голкорефлексотерапії (ГРТ), або класичної акупунктури, основою якого є вплив різної сили, характеру і тривалості подразнень, викликаних шляхом введення голок у визначені точкові зони (точки акупунктури (ТА) поверхні тіла з лікувально-профілактичною метою. З арсеналу сучасної рефлексотерапії (РТ) найчастіше використовують корпоральну акупунктуру, аурікулярну терапію, скальптерапію, лазеропунктуру [2, 3]. Відомі також такі методи впливу, як електропунктура, вакуумпунктура, термопунктура, акупресура [3, 5]. Дію акупунктури прагнуть пояснити теорія тканинної терапії, хіміко-гуморально-невральна концепція Й. Омури, електрична теорія, біоелектрична та інформаційно-електрична теорії Ю.П. Лиманського, але найбільш інтегративною, науково обґрунтованою є нейрорефлекторна теорія. Рефлексотерапевтичний вплив розпочинається зі стимуляції рецепторного апарату в ТА, а це запускає каскад нейрогуморальних реакцій периферичного, сегментарного і надсегментарного рівнів нервової системи. Ефекти РТ включають загальну (зростання загальної неспецифічної резистентності до різних стресорів, підвищення імунітету тощо) і специфічну дію на певний орган або систему. Остання ґрунтується на феномені конвергенції аферентних шляхів на загальних нейрональних елементах, що забезпечують взаємне перемикання різномодальної інформації як соматичних, так і вісцеральних систем на базі метамерно-сегментарної організації та формують інтегрований образ інформації, під впливом якого активуються адаптивні еферентні програми управління сенсорними і моторними функціями організму [5].

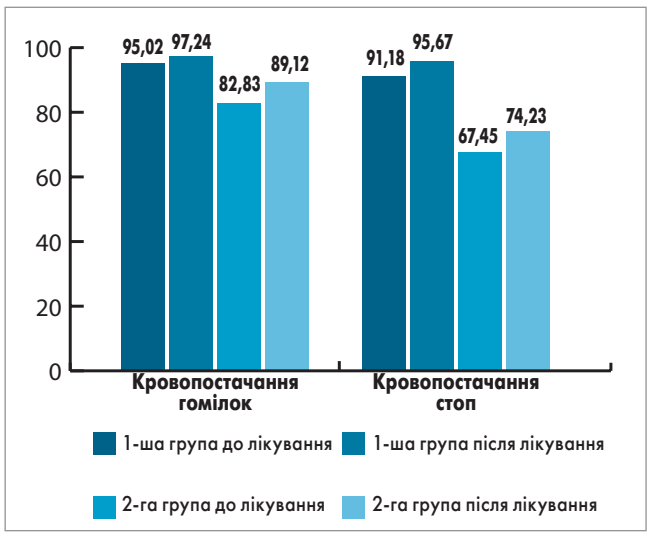
Досвід народних лікарів і сучасні дані свідчать про доцільність застосування ГРТ при ЦД, особливо легких форм. В одних випадках вдається знизити або нормалізувати цукор у крові, в інших – зменшити супутні порушення (больовий синдром унаслідок діабетичної полінейропатії, асенізацію ЦНС та ін.). Виправданими є рекомендації деяких авторів щодо дослідження змін цукру у крові до і під впливом стимуляції ТА RP6 протягом 15 хв (дослідження, мабуть, краще проводити в осіб із вперше виявленим або лікованим ЦД). Якщо цукор під впливом акупунктури знижується на 10-15%, то доцільно застосувати її або іншу терапію, що стимулює панкреатичні острівці. Якщо цукор у крові залишається без змін, показана замісна терапія.

Основними ефектами ГРТ є знеболювальний, спазмолітичний, вазоактивний, нейроадаптивний, адаптаційно-трофічний, десенсибілізуючий та ін [4]. Багатьма дослідниками підтверджено вплив ГРТ на рівень цукру в крові. При цьому зниження останнього, ймовірно, пояснюється саме стимулюючим впливом ГРТ насамперед на підшлункову залозу. Про це свідчить той факт, що більшість найефективніших емпірично встановлених точок знаходиться в метамерах, що мають певні іннерваційні зв'язки з підшлунковою залозою: VB29; F13; V43, V41, V20, V23, V17, V26, V28, V29. Інші точки (V31-34, V36; RP6; R5; C6; GI4; T26, T25; J24) створюють загальний фон для впливу місцевих і сегментарних ТА. Отже, обираючи точки, включають 2-3 ТА по паравертебральних лініях у нижньогрудному відділі і 2-3 віддалені, наприклад V17 (2), RP6 (2) чи T6, V20 (2), R5 (2) або J24, V23 (2), GI4 (2) та ін. Зазвичай використовують II варіант гальмівного методу, однак можливе застосування комбінованих методик: ТА в області спини і живота тонізують (II варіант), віддалені гальмують. Одночасно можна впливати на ТА вуха: підшлункової залози, залоз внутрішньої секреції. При різкому падінні рівня цукру в крові для його підвищення на вусі використовують ТА надниркової залози, нирки і симпатичну точку. Лікування курсове (10-15 сеансів на курс). За показанням терапію повторюють (2-3 курси) або проводять підтримуючі сеанси [5]. Ефективність застосування методик РТ при ЦД у лікарів-практиків не викликає сумніву, однак вона потребує наукового обґрунтування для отримання доказової бази доцільності якомога швидшої імплементації їх до протокольної комплексної реабілітації хворих на ЦД.



* Примітка: p>0,05 – p<0,001.

Рис. 1. Динаміка рівня глюкози крові та HbA_{1c} у 1-й (ЦД) та 2-й (ЦД + АНК) групах після лікування



* Примітка: p>0,05 – p<0,001.

Рис. 2. Динаміка кровопостачання гомілок і стоп за даними реовазографії в 1-й (ЦД) і 2-й (ЦД+АНК) групах до та після лікування

Мета дослідження – проаналізувати ефективність застосування ГРТ у комплексній реабілітації пацієнтів із ЦД 2 типу на основі оцінювання клінічних параметрів та ЯЖ.

Матеріали і методи

Обстежено 40 хворих на ЦД 2 типу, які перебували на диспансерному обліку в центрі первинної медико-санітарної допомоги м. Тернополя та проходили стаціонарне лікування в терапевтичному відділенні Тернопільської міської клінічної лікарні № 2. Учасників (n=55) було поділено на 3 групи: 1-ша – 20 хворих на ЦД 2 типу без клінічно вираженої ангіопатії нижніх кінцівок (АНК); 2-га – 20 хворих на ЦД 2 типу з клінічно значимою АНК; 3-тя – контрольна (15 практично здорових осіб, які не мали жодних скарг щодо стану здоров'я). Діагноз ЦД верифікували на підставі даних анамнезу, клінічних проявів: наявність гіперглікемії за результатами лабораторних досліджень рівня глюкози (натще глюкозооксидазним методом, норма – 3,5-5,5 ммоль/л) і HbA_{1c} (методом іонообмінної хроматографії на біохімічному напівавтоматі Humalyzer 2000 з використанням набору для швидкого визначення глікозильованого гемоглобіну способом іонообмінної хроматографії, норма – 4-6%) у крові. Для оцінки ЯЖ було проведено анкетування за допомогою опитувальника SF-36 у динаміці терапії [7]. Реовазографію проводили на базі Тернопільської міської клінічної лікарні № 2 до і після лікування. Отримані дані були статистично опрацьовані за допомогою програм Microsoft Excel та Statistica-6.0. Обчислювалися середні арифметичні величини (M) із середньою квадратичною похибкою (m). Перевірка гіпотез про достовірність різниці двох середніх (p) виконувалася за допомогою U-критерія Манна-Уїтні. Результати вважалися достовірними при рівні їх статистичної значимості $p<0,05$.

Усі пацієнти з ЦД 2 типу отримували адекватну медикаментозну терапію (АМТ) згідно з наказом МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 та Адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах «Цукровий діабет 2 типу», що включала препарати метформіну чи сульфонілсечовини в індивідуально підібраних дозах [6]. Додатково учасники 2-ї групи застосовували курс ГРТ за методикою, яка була сформована на основі напрацювань київської школи акупунктури (Мачерет Є.Л. і співавт.) і пекінської школи (Конг Лін), що включала 11 сеансів: 1-й сеанс – G4, E36 – гальмування 20 хв; 2-й – V41 – гальмування 20 хв; 3-й – V43, V17 – збудження тривалістю 2 хв; 4-й сеанс – АТ мозку та підшлункової залози – гальмування 20 хв; 5-й – V28, Z13 – гальмування 20 хв; 6-й – V26 – гальмування 20 хв; 7-й сеанс – Rp6, V36, АТ мозку, залоз внутрішньої секреції – збудження 2 хв; 8-й – E3, V20 – гальмування 20 хв; 9-й сеанс – V41, E33 – гальмування 20 хв; 10-й сеанс – V17, АТ мозку – гальмування 20 хв; 11-й – G11, E36 – гальмування 20 хв [3, 5].

Результати та обговорення

Після проведеного комплексного лікування було виявлено зниження вираженості клінічних проявів АНК в обох групах, однак більш значущо лікування вплинуло на пацієнтів 2-ї групи. В обох групах динаміка зменшення волосяного покриву на нижніх кінцівках, потовщення грибкового ураження нігтів, стоншення підшкірної клітковини, переміжної кульгавості була несуттєвою. Позитивні зміни спостерігалися за такими параметрами, як температура шкірних покривів кінцівок, час тесту

наповнення капілярів, час підйомного тесту, пульсація на aa.dorsalis pedis, гомілково-плечовий індекс. При цьому виявлена динаміка була більш значимою в пацієнтів 2-ї групи, де додатково до АМТ призначався курс ГРТ.

Через 3 міс після лікування було повторно оцінено рівень глюкози натще та HbA_{1c}. Рівень HbA_{1c} у 1-й групі становив 5,99±0,41%, що на 1,71% менше вихідного (p>0,05). Дані були статистично недостовірними, однак виявлена тенденція засвідчила ефективність АМТ. У 2-й групі показник HbA_{1c} достовірно знизився в порівнянні з таким до лікування (на 4,46%) і становив 7,62±0,29% (p<0,005). Рівень глюкози крові натще зменшився достовірно в обох групах порівняно з таким до лікування: у 1-й групі – на 7,69% і становив 6,84±0,46 ммоль/л (p<0,005), у групі ЦД + АНК на 11,33% і становив 8,45±0,37 ммоль/л (p<0,01) (рис. 1).

Після проведеного лікування кровопостачання гомілок за даними реовазографії в пацієнтів 1-ї групи з ЦД збільшилося на 2,28% (p>0,05), що не є статистично достовірним, а стоп – на 4,79% (p<0,05); в учасників 2-ї групи із ЦД + АНК достовірно підвищилося кровопостачання гомілок на 7,76% (p<0,001), а стоп – на 9,13% (p<0,01) (рис. 2).

При комплексній оцінці ЯЖ було встановлено, що в пацієнтів 1-ї групи відбувалося достовірне зростання показника психологічного статусу (ПС) на 8,71% (p<0,005), а фізичного статусу (ФС) на 7,19% (p<0,05). Більш значною була динаміка показника ПС у пацієнтів 2-ї групи, що збільшився на 17,75% порівняно з аналогічним до лікування (p<0,001). Менш вираженим було зростання показника ФС у пацієнтів 2-ї групи, яке становило 2,59% (p<0,05) порівняно з відповідним до терапії. Графічно динаміку показників ПС і ФС відображено на рисунку 3.

За даними шкал констатовано позитивні зміни в пацієнтів обох груп. Винятком стали показник фізичної активності (PF) у 1-й групі, що не змінився, та інтенсивності болю (bodily pain, BP), який зріс на 0,2%, що не є статистично достовірним. Показник шкали ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP) достовірно підвищився на 0,7%. У 2-й групі підтверджена достовірність змін усіх шкал, зокрема показник шкали PF збільшився на 5,73%, BP – на 2,27%, збільшення RP досягло 12,16%.

Більш виражені зміни відбулися зі шкалою загального здоров'я (general health, GH), оцінка за якою в 1-й групі покращилася на 4,78%, а в 2-й – на 17,02%. У 2-й групі встановлено найкращу позитивну динаміку показника шкали життєвої активності (vitality, VT), що зросла на 27,48% порівняно з 12,09% у 1-й групі.

** Примітка: p<0,05 – p<0,001.*

Рис. 3. Динаміка показників ПС і ФС у групах дослідження за даними опитувальника SF-36 (у % від вихідного рівня)

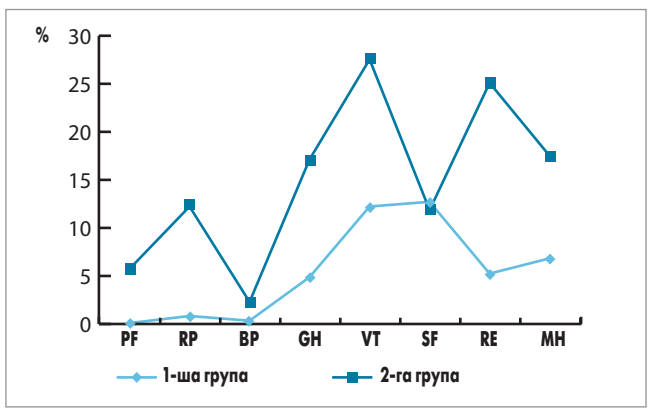


Рис. 4. Зіставлення змін у показниках фізичного і психологічного компоненту здоров'я за опитувальником SF-36

Найбільшого підвищення в 1-й групі досягнув показник соціальної активності (social functioning, SF), збільшившись на 12,62% проти 11,76% у пацієнтів 2-ї групи. Показники емоційної активності (role-emotional, RE) та психічного здоров'я (mental health, MH) зросли в 1-й групі на 5,1 і 6,72%, у 2-й – на 25,0 і 17,5% відповідно. Графічно зіставлення показників ЯЖ у групах дослідження показано на рисунку 4.

Таким чином, було встановлено, що застосування ГРТ у комплексній реабілітації хворих на ЦД 2 типу, у тому числі із супутньою АНК, позитивно впливало на ЯЖ. Динаміка всіх параметрів шкал опитувальника SF-36 була більш значимою в пацієнтів із ЦД із супутньою АНК, у програмі комплексної реабілітації яких використовували курс ГРТ за запропонованою методикою.

Висновки

1. Комплексне лікування із застосуванням курсу ГРТ відповідно до запропонованої методики призвело до більш значимої динаміки клінічних і лабораторних показників у порівнянні з такими групи загальноприйнятого лікування: кровопостачання гомілок підвищилося на 7,76 (p<0,001) проти 2,28% (p>0,05), кровопостачання стоп – на 9,13 (p<0,01) проти 4,79% (p<0,05) (за даними реовазографії). Рівень глюкози знизився на 11,33 (p<0,01) порівняно із 7,69% (p<0,005), а HbA_{1c} – на 4,46 (p<0,005) проти 1,71% (p>0,05) відповідно, що визначали через 3 міс після завершення лікування. Вищенаведене свідчить про стійкість ефекту від запропонованої схеми комплексної реабілітації.

2. При комплексній оцінці динаміки ЯЖ встановили, що в групі пацієнтів з ЦД і АНК, в якій до загальноприйнятого лікування додали курс ГРТ, спостерігалася більш значима позитивна динаміка показника ПС (зріс на 17,75 (p<0,001) проти 8,71% (p<0,005) відповідно) і ФС (зріс на 2,59 (p<0,05) проти 7,19% (p<0,05).

У перспективі подальших досліджень планується дослідити вплив запропонованих програм реабілітації на показники трофологічного статусу хворих на ЦД 2 типу.

Список літератури знаходиться в редакції.

ДАЙДЖЕСТ

Успешная терапия гипофизарной тиреоидной резистентности препаратом КАРБИМАЗОЛ

В данном обзоре представлен трудный клинический случай гипофизарной резистентности к тиреоидным гормонам (ГРТГ) у девочки в возрасте 6 лет. Первые симптомы заболевания появились в возрасте 22 месяцев: хронический кашель, диарея, задержка развития моторики. Отмечались также гиперактивность и координаторные нарушения. Во время обследования была выявлена персистирующая тахикардия. При тестировании функции щитовидной железы (ЩЖ) обнаружены повышенные концентрации тиреоидных гормонов: свободный Т4 – 63,7 пмоль/л; свободный Т3 – 20 пмоль/л. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) составил 1,9 мМЕ/л. Антитела к тиреопероксидазе и к рецепторам ТТГ не были выявлены. Патологические изменения ЩЖ отсутствовали. Уровень α-субъединицы ТТГ <0,3 мМЕ/л и результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга позволили исключить наличие аденомы гипофиза. У родителей пациентки функция ЩЖ была в норме. Секвенирование ДНК не выявило мутаций тиреоидных β-рецепторов. Согласно данным литературных источников, у большинства пациентов с ГРТГ терапия тиратриколом, как правило, является эффективным методом лечения. С учетом имеющихся симптомов указанной пациентке назначили тиратрикол (0,175 мг 2 р/сут). В связи с отсутствием снижения симптомов тахикардии и диареи через 9 месяцев доза препарата была увеличена вдвое. Тем не менее ответ на лечение тиратриколом в данном клиническом случае был недостаточным – через 1 год уровень свободного Т4 оставался повышенным. Это обусловило необходимость назначения КАРБИМАЗОЛА, хотя уровень ТТГ был нормальным. **Терапия КАРБИМАЗОЛОМ в дозе 2,5 мг 3 р/сут быстро привела к улучшению показателей тиреоидных гормонов и прекращению диареи.** Лечение КАРБИМАЗОЛОМ в течение года способствовало снижению уровня свободного Т4 и ТТГ до 22,6 пмоль/л и 4,75 мМЕ/л соответственно. У пациентки развился мягкий зоб небольших размеров, который не увеличивался в последующие 2 года. Учитывая потенциальное повышение ТТГ на фоне терапии КАРБИМАЗОЛОМ, которое может приводить к развитию зоба, важно продолжать назначение тиратрикола.

Таким образом, добавление в схему лечения КАРБИМАЗОЛА позволило достичь быстрого эффекта, которого не удавалось добиться в течение 1 года монотерапии тиратриколом. КАРБИМАЗОЛ позволил контролировать симптомы ГРТГ и удерживать биохимические показатели на уровне нормы. Это первый клинический случай успешного лечения ГРТГ с помощью комбинации тиратрикола и КАРБИМАЗОЛА.

Ali K. et al. TRIAC and carbimazole combination therapy in pituitary thyroid hormone resistance. Endocrine Abstracts 2008; 17: 32.

Подготовил ***Игорь Кравченко***

N.M. Molenaar, A.M. Kamperman, P. Boyce, V. Bergink

Настанови щодо лікування перинатальної депресії антидепресантами: міжнародний огляд

Депресія є поширеним психічним захворюванням та однією з провідних причин непрацездатності в усьому світі (WHO, 2017). У країнах з високим рівнем доходу до 15% населення протягом життя переносять щонайменше один значний епізод депресії (Kessler, Bromet, 2013; Kruijshaar et al., 2005). У Західній Європі і Північній Америці в жінок депресія виникає удвічі частіше, ніж у чоловіків (Piccinelli, Wilkinson, 2000). До 15% жінок страждають на перинатальну депресію, тобто депресію, що розвивається в період від зачаття до кінця 1-го року після народження дитини. Недавній метааналіз виявив усереднену поширеність депресій на рівні 11,9% усіх вагітностей без істотних відмінностей за частотою розвитку в пре- та постнатальному періодах (Woody et al., 2017).

У лікуванні депресивних розладів наявні кілька можливостей (Malhi et al., 2015). Більшість таких пацієнтів (65-80%) отримують терапію в лікарів загальної практики (Alonso et al., 2004; Bijl, Ravelli, 2000; Bushnell et al., 2006; Kovess-Masfety et al., 2007; Verhaak et al., 2009, 2012; Wang et al., 2000), які використовують покроковий підхід до лікування (Van Weel-Baumgarten et al., 2012). За умов депресії помірної чи середньої тяжкості цей підхід передбачає застосування психотерапії як першої лінії лікування, тобто до початку терапії антидепресантами. Однак у поточній клінічній практиці приблизно в 70% випадків відразу розпочинається лікування антидепресантами (Bushnell et al., 2006; Olfson et al., 2016; Sleath et al., 2001; Verhaak et al., 2012). Велика кількість пацієнтів продовжує приймати ліки протягом тривалого періоду; наприклад, понад 60% американців застосовують відповідні препарати впродовж ≥2 років, 14% – ≥10 років (Pratt et al., 2011). Жінки репродуктивного віку втричі частіше лікуються антидепресантами в порівнянні з чоловіками (Pratt et al., 2011). У разі вагітності прийняття рішення стосовно прийому антидепресантів може бути досить складним.

Хоча антидепресанти загалом вважаються безпечними для використання під час вагітності, це питання залишається суперечливим (Simoncelli et al., 2010). Застосування цієї групи препаратів асоціюється з підвищеним ризиком формування серцево-судинних вад (Grigoriadis et al., 2013a), стійкою легеневою гіпертензією (Kieler et al., 2012) та поганою адаптацією новонародженого (Grigoriadis et al., 2013b), передчасними пологами, низькою масою тіла при народженні (Ross et al., 2013), психіатричними розладами в дітей (Liu et al., 2017).

Нелікована перинатальна депресія також супроводжується певним ризиком. Діти жінок, які страждали на депресію протягом вагітності, мають підвищений ризик передчасного народження, низьку масу тіла при народженні, більшу частоту супутньої гестаційної гіпертензії (Grigoriadis et al., 2013c; Grote et al., 2010) та вищу перинатальну смертність (Howard et al., 2007). Крім того, перинатальна депресія здатна призвести до поведінкових, емоційних, когнітивних і рухових розладів у ранньому дитинстві (Field, 2011; Talge et al., 2007).

Своєю чергою, постнатальна депресія може впливати на стосунки між матір'ю та дитиною і зрештою зумовити поганий розвиток малюка (Goodman et al., 2011; Tronick, Reck, 2009). У зв'язку з вищезазначеним питання профілактики та лікування перинатальної депресії, в тому числі застосування антидепресантів, є досить складними.

Для полегшення прийняття рішень у клінічній практиці деякі країни створили відповідні настанови, спрямовані на допомогу у виборі найбільш ефективного та найменш шкідливого втручання. Подібні документи ґрунтуються на систематичних оглядах доказової бази (Graham et al., 2011). Метою цієї статті є огляд міжнародних настанов щодо лікування перинатальної депресії та перинатального застосування антидепресантів.

Методи

Авторами було проведено пошук за ключовим словами «вагітність», «розлади настрою», «депресія» і/або «антидепресанти» в базах даних US AHRQ (США), National Institute for Health and Care Excellence (Велика Британія), Canadian Medical Association Infobase (Канада), NHMRC (Австралія), а також у системах пошуку MEDLINE та PsycINFO. Крім того, автори надали запит стосовно відповідних настанов представникам професійних товариств акушерів та гінекологів і психіатрів країн, рекомендації яких не були знайдені в базах, та Міжнародному товариству перинатального здоров'я (MARCE). До систематичного огляду було включено лише настанови, оформлені у вигляді рекомендацій-тверджень, заснованих на доказовій базі й оцінці переваг і ризиків альтернативного підходу відповідно до критеріїв якості AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation). За наявності кількох версій документа використовувався найновіший варіант.

Окремо аналізувалися рекомендації стосовно періодів до, під час та після вагітності; стосовно вперше виниклих симптомів депресії та за умов попереднього застосування антидепресантів.

Результати

Після остаточного відбору до огляду було включено 16 рекомендаційних документів з 12 країн (Американська колегія акушерів та гінекологів, 2008; Американська психіатрична асоціація, 2010; Департамент справ ветеранів / Департамент оборони (США), 2016; Програма психічного здоров'я осіб репродуктивного віку (Британська Колумбія), 2014; Канадська мережа лікування розладів настрою та тривожності, 2016; Центр удосконалення перинатальної медичної допомоги (Австралія), 2017; Королівська Австралійська та Новозеландська колегія психіатрів, 2015; Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (Велика Британія), 2014; Північна федерація товариств з акушерства та гінекології (Норвегія), 2015; Датське психіатричне товариство, Датське товариство акушерства та гінекології, Датське педіатричне товариство, Датська компанія клінічної фармакології, 2014; Німецьке товариство психіатрії, психотерапії та психосоматики, 2017; Пекінський медичний університет, 2015; Міністерство охорони здоров'я Сінгапуру, 2012; Міністерство охорони здоров'я, споживання та соціального забезпечення Іспанії, 2014; Нідерландське товариство акушерства та гінекології, 2012; Шотландська мережа міжколегіальних рекомендацій, 2012). Було отримано інформацію про відсутність національних рекомендацій із цього питання в Австрії, Бельгії, Франції, Люксембургу, Мексиці, Португалії, Південній Африці, Швеції, Швейцарії, Туреччині. В Індії та Ізраїлі настанови перебувають на стадії розроблення.

Вісім рекомендацій стосувалися виняткового перинатального лікування, натомість решта були загальними настановами з лікування депресій і лише включали окремий розділ стосовно перинатального періоду.

До вагітності

Три рекомендаційні документи не радять припиняти терапію антидепресантами при плануванні вагітності. Нідерландське товариство акушерства та гінекології вважає за доцільне продовжувати прийом антидепресантів, якщо пацієнтка психіатрично стабільна.

Щодо стартової терапії вперше виявленої депресивної симптоматики детальні рекомендації надають лише Американська психіатрична асоціація, Центр удосконалення перинатальної медичної допомоги і Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги вказують на необхідність розпочинати терапію одразу з антидепресантів.

Під час вагітності

У період гестації чотири з проаналізованих документів радять продовжувати прийом антидепресантів; п'ять настанов обстоюють імовірність продовження терапії, однак безпосередньо не рекомендують та не заперечують такої тактики; три документи не радять міняти антидепресант під час вагітності. Датські рекомендації відзначають потребу в заміні препарату в разі застосування антидепресантів з несприятливим профілем (пароксетин, флуоксетин).

Автори більшості рекомендацій погоджуються, що психотерапія є найкращим початковим лікуванням при депресії помірної та середньої тяжкості, антидепресанти ж необхідні при тяжких розладах. Лише рекомендації Американської колегії акушерів та гінекологів позиціонують антидепресанти як стартову терапію вибору незалежно від тяжкості симптомів.

Також має місце загальна згода щодо того, що лікарю слід обговорити з пацієнткою потенційні переваги та ризики прийому антидепресантів під час вагітності. Таким чином, вагітні можуть здійснити інформований вибір власного лікування.

Ведення пацієнток у період пологів

Більшість рекомендацій висловлюються на користь пологів у медичному закладі, що є стандартом у більшості країн. У Нідерландах та Канаді, де звичними є домашні пологи, настанови окремо наголошують на необхідності пологів у медичному закладі та з додатковим спостереженням.

Загалом показане післяпологове спостереження за новонародженим, утім, тривалість такого спостереження в різних країнах варіює від 12 год до 3 діб. Канадські рекомендації передбачають більш інтенсивний моніторинг стану новонародженого, що має включати пульсоксиметрію з метою раннього виявлення стійкої легеневої гіпертензії та встановлення сироваткового рівня застосовуваних матір'ю антидепресантів у крові новонародженого.

Після пологів

Канадські та нідерландські рекомендації окремо наголошують на продовженні терапії антидепресантами для запобігання рецидивам депресивних симптомів. У разі появи нових епізодів депресії більшість настанов погоджуються, що психотерапія є найкращим початковим лікуванням при помірній чи середній тяжкості стану. При тяжких депресивних розладах слід розглянути можливість застосування антидепресантів. Більшість рекомендацій заохочують жінок до грудного вигодовування незалежно від виду антидепресанта, що застосовується. Північна федерація товариств з акушерства та гінекології (Норвегія) у разі грудного вигодовування радить змінити препарат з несприятливим профілем. Сприятливим засобом вважається сертралін, оскільки він проникає в грудне молоко та сироватку крові новонароджених у низькій кількості.

Рекомендовані препарати

Переваги певних препаратів часто не залежать від стадії вагітності. Загалом рекомендації одностайні стосовно уникнення прийому пароксетину під час вагітності, оскільки терапія цим засобом асоціюється з підвищеним ризиком розвитку вроджених вад серцево-судинної системи в новонародженого (Grigoriadis et al., 2013a). На додачу настанови Американської колегії акушерів та гінекологів рекомендують проведення ехокардіографії плода в разі прийому матір'ю пароксетину на ранніх стадіях вагітності.

Також п'ять з проаналізованих документів характеризують флуоксетин як несприятливий для цього контингенту препарат у зв'язку з тривалим періодом піврозпаду та надходженням у грудне молоко. Однак іспанські рекомендації зазначають флуоксетин як препарат вибору.

У рекомендаціях, які наводять перелік препаратів вибору, досягнуто загальний консенсус, що оптимальним засобом для лікування депресії в післяпологовому

періоді є сертралін, передусім з огляду на його сприятливий профіль безпеки під час лактації (Pinheiro et al., 2015). У канадських і датських настановах як препарат вибору також згадується циталопрам у зв'язку з незначним ризиком при лактації та наявними даними про його ефективність у післяпологовому періоді (Molyneaux et al., 2014).

Обговорення

Стосовно нових епізодів депресії положення чинних рекомендацій демонструють загальну узгодженість: незалежно від стадії вагітності слід обговорити всі потенційні методи лікування та їхні переваги і ризики до та під час гестації. У більшості документів стверджується, що психотерапія, особливо когнітивна поведінкова терапія, має бути розглянута як стартове лікування депресії помірної/середньої тяжкості як під час вагітності, так і в післяпологовому періоді. Психотерапія (когнітивна поведінкова терапія чи міжособистісна терапія) має потужний лікувальний ефект стосовно депресивних розладів під час вагітності (Van Ravesteyn et al., 2017). Щодо інших видів лікування (наприклад, терапія яскравим світлом) дослідження досі тривають (Bais et al., 2016). У більш тяжких випадках методом вибору є терапія антидепресантами, хоча наразі відсутні контрольовані дослідження стосовно дії психотропних медикаментів при допологових психічних захворюваннях (Van Ravesteyn et al., 2017) з огляду на етичні обмеження проведення клінічних випробувань за участю вагітних.

Пароксетин не є препаратом першого вибору у зв'язку з імовірним зростанням ризику розвитку вроджених вад серця, тому в перинатальному періоді перевагу слід надавати сертраліну й циталопраму. Слід заохочувати пацієнток до грудного вигодовування, за умов якого препаратом вибору вважається сертралін.

Більш складним є питання лікарської тактики в разі застосування антидепресантів до вагітності. На жаль, доказова база стосовно ризиків і переваг відміни чи зменшення доз антидепресантів під час гестації є обмеженою. Одне натуралістичне дослідження за участю жінок (n=201) з тривалою депресією (середня тривалість – 15,4 року) продемонструвало достовірне збільшення ризику рецидивів у вагітних, які припинили прийом антидепресантів, у порівнянні з відповідним показником в учасниць, які продовжили лікування, – 44 (68%) проти 21 (26%) (Cohen et al., 2006). При цьому інше натуралістичне випробування (n=778) не виявило чіткої різниці в частоті рецидивів депресії між продовженням і припиненням лікування антидепресантами (в середньому 16%; Yonkers et al., 2011). Дотепер триває рандомізоване контрольоване дослідження на цю тему (Molenaar et al., 2016). Чотири рекомендаційні документи радять припинити під час вагітності терапію антидепресантами, що є дивним з огляду на незначну доказову базу. На жаль, жодні настанови не обговорюють можливі варіанти лікування пацієнток з депресивними симптомами на тлі прийому антидепресантів.

Більшість рекомендацій наголошує на важливості персоналізованої медицини. Під час прийняття рішення стосовно лікування слід врахувати психіатричний анамнез та показання до лікування антидепресантами, поточні психіатричні симптоми, попередні спроби обмежити чи припинити фармакотерапію, доступність альтернативних методів лікування, наявність соціальної підтримки. Більше того, є потреба в створенні клінічних алгоритмів з метою полегшення процесу ухвалення рішень. Наразі триває пілотне дослідження спеціального алгоритму, покликаного спростити вибір лікування та покращити його результати у вагітних, які застосовують антидепресанти (Vigod et al., 2016).

Загалом наявні рекомендації характеризуються хорошою якістю (Santos et al., 2012), але більшість настанов не створені спеціально для вагітних і містять обмежену інформацію стосовно впровадження та контролю пропонованих методів лікування. Тільки вісім рекомендацій з-поміж тих, що розглядаються в цьому огляді, були спеціально створені для пацієнток перинатального періоду.

У цей огляд не були включені консенсусні документи, які відображають погляди робочої групи експертів. Такі консенсуси можуть представляти рекомендації, відмінні від офіційних документів. Наприклад, австрійський консенсус рекомендує припинити прийом антидепресантів за 2 тиж до орієнтовної дати пологів з метою зменшення адаптаційних проблем новонародженого (Kasper et al., 2012). Своєю чергою, жодна з настанов не вказує на таку можливість, імовірно, у зв'язку з тим, що наявна доказова база свідчить про відсутність значущого сприятливого впливу на стан здоров'я новонародженого зниження вживання селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну наприкінці вагітності (Warburton et al., 2010). Слід зазначити, що в клінічній практиці консенсусні документи часто вживаються замість офіційних рекомендацій.

Таким чином, цей огляд може допомогти в створенні нових рекомендаційних документів. Безумовно, є потреба у формуванні сучасних спрямованих на перинатальний період рекомендацій і консенсусів з метою полегшення прийняття рішень пацієнтками та лікарями. Розробити такі рекомендації досить складно, оскільки в них слід збалансувати доказову базу, персоналізовану медицину та юридичні аспекти лікування.

Molenaar N.M., Kamperman A.M., Boyce P., Bergink V. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: An international review. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. Vol. 52, iss. 4: 320-327.

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

Переваги Стимулотону® в лікуванні депресії та тривожних розладів:

- **Сертралін — препарат першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості[1]**
- **Стимулотон має показання до застосування у дітей, віком від 6-ти років[2]**
- **Зручний режим дозування — один раз на добу[2]**
- **Кращий вибір з СІЗЗС при кардіоваскулярній патології[3]**
- **Доведена біоеквівалентність оригінальному сертраліну[4]**
- **Володар Премії за Інновацію 2004 року**
- **Єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах 50 мг і 100 мг**

1. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):746-58. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Стимулотон. 3. Hillel W Cohen et al. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. The American Journal of Medicine, 2000, vol.108, Issue 1, Pages 2–8. 4. Clinical Expert Report on Stimuloton® film-coated tablets (2000).

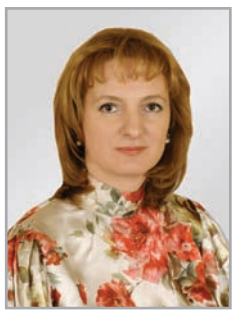
Склад та форма випуску: табл. в/о 50 мг блістер, № 30; табл. в/о 100 мг блістер, № 28. **Показання.** Великі депресивні епізоди; запобігання рецидиву великих депресивних епізодів; панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії; обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей віком 6-17 років; соціальний тривожний розлад; посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; одночасне застосування з інгібіторами МАО. **Побічні реакції.** Фарингіт, анорексія, збільшення апетиту, безсоння, неспокій, збудження, нервозність, запаморочення, головний біль, сонливість, шум у вухах, серцебиття, припливи, діарея, сухість у роті, нудота.
Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/3195/01/01–02.
Детальная інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

EGIS

Ішемічні ураження нервової системи: сучасна діагностика та терапія

Ішемія – універсальний механізм гострого та хронічного ураження тканин. Ціла низка нозологій має у своєму патогенезі ішемію або ішемічний компонент. Як протидіяти ішемії за допомогою сучасних медикаментозних засобів, нашому виданню розповіли українські вчені, експерти з питань ендокринології та неврології.



На нашу пропозицію розповісти читачам про можливості терапії діабетичної нейропатії охоче погодилась **доктор медичних наук, професор Олеся Павлівна Кіхтяк (кафедра ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького)**, адже ця проблема не втрачає своєї актуальності із року в рік.

? Олеся Павлівна, яка ситуація сьогодні з поширеністю цукрового діабету (ЦД)? Ця нозологія і далі буде зростати?

– На жаль, експерти прогнозують значне зростання кількості хворих на ЦД. У 2015 році кількість хворих на ЦД в усьому світі складала трохи більше 400 млн, і це кількість тих людей, у яких діагноз встановлений. Така сама кількість має ЦД 2 типу і не діагностована, тому випадає з офіційної статистики. До 2040 року кількість хворих зросте до 600 млн, але це дуже оптимістичний прогноз, реальна цифра складатиме набагато більше.

Інсулінорезистентність (ІР), що лежить в основі розвитку ЦД 2 типу, має значний вплив і на розвиток інших хвороб – синдром полікістозних яєчників, неалкогольну жирову хворобу печінки, артеріальну гіпертензію (АГ), онкопатологію та хворобу Альцгеймера. ІР поряд з ожирінням, дисліпідемією, АГ спричиняє розвиток серцево-судинної патології, яка щороку забирає безліч життів. Тому ЦД 2 типу, хоч і не має яскравої клініки на відміну від ЦД 1 типу, але зовсім не такий небезпечний. До того ж ЦД 2 типу – приховане захворювання, що не має характерних скарг, і в цьому його підступність. Тому нерідко пацієнти потрапляють до ендокринологів вже з ускладненнями.

Одне з найбільш серйозних ускладнень – це ураження периферійної нервової системи та формування діабетичної стопи. Діагностика цього синдрому у більшості випадків запізніла, а результатом є хірургічне лікування та інвалідність хворого. В середньому 70% всіх нетравматичних ампутацій пов'язані з діабетичною нейропатією (ДН). Навіть у передових країнах біля 20% хворих вперше дізнаються про свій діагноз ЦД, звертаючись у клініку з приводу гангрени стоп.

Під синдромом діабетичної стопи розуміють наявність інфекції, виразки та/або деструкції глибоких тканин, що пов'язані з неврологічними змінами, погіршенням магістрального кровообігу в артеріях нижніх кінцівок або остеортропатією на тлі ЦД.

Ці виразки класифікують за Вагнером на 5 стадій, де на першій стадії виявляють поверхневу виразку, а на п'ятій – гангрену, що вимагає високої ампутації за життєвими показаннями. Ці стадії дуже швидко перебігають одна в одну. Тому ми рекомендуємо нашим пацієнтам берегти стопи – не ходити босоніж, використовувати закрите взуття та щоденно оглядати підошви стоп. До того ж дуже підступним є феномен «автосимпатектомії», який може ввести в оману навіть досвідченого лікаря. Унаслідок «аутосимпатектомії» порушується кровоток у артеріо-венозних шунтах (атонія шунтів), з'являються мікротромбози, порушення терморегуляції. Але пульсація на стопі збережена, і це інтерпретують як маркер задовільного кровообігу. Це помилка, яка може загрожувати пацієнту втратою ніг. Тому що загоєння виразок та післяопераційних ран у таких хворих вкрай незадовільне.

? Повертаючись до ураження периферійних нервів при ЦД. Як діагностувати ДН?

– Для цього спершу треба згадати, що є різні за функцією нервові волокна. А-α-волокна несуть інформацію пропріоцептивну (м'язова чутливість), А-β-волокна – інформацію від дотику, А-δ нервові волокна – про біль і температуру. С-нервові волокна несуть інформацію про біль, температуру, свербіж. Добре мієлінізовані, великі нервові волокна мають найвищу швидкість передачі нервового імпульсу, а малі волокна (безмієлінові) – найменшу. При ЦД кількість малих волокон збільшується, а великих – зменшується. За умов демієлінізації та аксональної дегенерації імпульс сповільнюється.

Клінічна картина ДН залежить від того, які нервові волокна уражені. Для ДН малих волокон характерний пекучий, поверхневий біль, а на пізніх стадіях – гіпоалгезія. Такі хворі усі стимули сприймають як больові (алодинія). Спостерігається порушення потовиділення, холодні стопи. Рухова сила і рефлекси зазвичай збережені. А от електрофізіологічне дослідження у таких пацієнтів не показане, бо в результаті лікар отримує електрофізіологічне мовчання. При ДН малих волокон високий ризик появи виразок і гангрени.

У пацієнтів, що мають ДН великих волокон, біль глибокий, в кістках стоп, кистей, наявні порушення відчуття вібрації та положення. У таких хворих відмічають посилення кровотоку, гарячі стопи поряд із пригніченням рефлексів, виснаженням м'язів стоп. Можливе вкорочення ахіллового сухожилка (так звана кінська стопа). Електроміографія у таких випадках доцільна, оскільки великі нерви мієлінізовані.

? Які сьогодні є консервативні методи лікування ДН? Чи з'явились нові розробки?

– Однією з найбільш важливих новацій останніх років, мабуть, можна назвати дослідження EPIC-InterAct Study – велике проспективне дослідження в рамках Європейського проспективного дослідження раку і харчування (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC) 2013 року. Мета цієї роботи – вивчити асоціацію між характером харчування та розвитком ЦД 2 типу. Дослідження тривало 11,7 року і включало 340 234 дорослих осіб віком від 20 до 80 років. В експерименті взяли участь 8 європейських країн – Данія, Франція, Німеччина, Італія, Нідерланди, Іспанія, Швеція, Велика Британія. У ході цієї роботи визначали у грамах щоденне споживання червоного м'яса (яловичина, свинина, телятина, баранина, ягнятина та ін.), птиці (курчат, курки, індички тощо), обробленого м'яса (бекон, шинка, ковбаси, солонина), тельбухів (печінка, нирки, язик, серце та ін.).

За результатами дослідження підтверджено загальну позитивну асоціацію між вживанням м'яса і ризиком ЦД 2 типу незалежно від інших складових дієти та відмінностей у харчуванні різних країн. Особи з більшим рівнем споживання м'яса мали вищий ризик захворіти на ЦД 2 типу, порівняно з низьким. Найвища загроза існувала за умови споживання червоного і обробленого м'яса для чоловіків та птиці для жінок. Це не перше дослідження, яке виявило позитивну асоціацію між вживанням м'яса та ЦД 2 типу, але найбільш масштабне.

Нітрити, які додаються для консервації м'яса та м'ясопродуктів, можуть виявляти токсичний ефект через утворення нітрозамінів у шлунку або у самому м'ясі безпосередньо. Нітрозаміни утворюються в добре приготованому м'ясі з гетероциклічних амінів або поліциклічних ароматичних гідрокарбонатів. До того ж дієта, багата на м'ясні продукти, підвищує запаси гемового заліза. Гемове залізо має вищу біодоступність, і його засвоєння слабко залежить від вмісту заліза у крові. Негемове залізо організм здатен сам регулювати, а гемове – не може. Найважливіше, що гемове залізо стимулює ендогенний синтез нітрозамінів. Нітрозаміни в свою чергу провокують ЦД 1 та 2 типу, бо уражують чутливість до інсуліну, підвищують вміст глюкози. Наприклад, стрептозотоцин – відома нітрозамін-містка сполука, яку використовують в експерименті для відтворення ЦД 2 типу.

Виявилося, що західний тип харчування, збагачений тваринним білком та жирами, рафінованими цукрами з недостатньою кількістю складних вуглеводів, асоціюється з підвищенням ендогенного триметиламін-N-оксиду (ТМАО) – речовини, що утворюється кишковою мікробіотою при перетравленні тваринних білків. Саме ТМАО сьогодні розглядають як потенційно нову терапевтичну мішень при ІР та онкологічних захворюваннях. У раніше проведених дослідженнях було показано вплив кишкової мікробіоти практично на всі фізіологічні, метаболічні, молекулярно-генетичні та поведінкові процеси, функції та реакції. Сучасні дослідження виявили, що особливості мікробіоти пов'язані з ожирінням, ІР, серцево-судинними захворюваннями та онкопатологією. Сьогодні ці факти пояснюють, зокрема, активацією холін / карнітин-ТМАО шляху. Перетравлення тваринних білків мікробіотою призводить до утворення ТМАО, що є сполучною ланкою між кишковою мікробіотою і низкою захворювань людини.

! ТМАО суттєво зростає при ЦД 2 типу, з віком та ожирінням. ТМАО посилює глюконеогенез у печінці і в такий спосіб провокує гіперглікемію та ІР. Так само ІР сприяє розвитку інших захворювань, про які вже була мова. ТМАО прискорює акумуляцію жиру і розвиток НАЖХП, асоціюється з розвитком атеросклерозу та серцево-судинної патології, підвищує рівень інших компонентів, що провокують ІР.

В Україні, до речі, діють методичні рекомендації з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування (наказ МОЗ України від 14.01.2013 № 16). У рекомендаціях зазначено, що є підстави вважати технологічно оброблені продукти із червоного м'яса найбільш небажаними. Постійне споживання навіть незначної кількості таких продуктів (30-50 г) асоційовано з вірогідним збільшенням ризику раку шлунка, підшлункової залози, ободової кишки.

! Як свідчить аналіз групи науковців із Данії, теоретично 90% випадків ЦД 2 типу і 80% випадків колоректального раку можна попередити зміною харчування та модифікацією способу життя (уникати куріння, обмежити вживання алкоголю, регулярно займатися фізичними вправами, нормалізувати масу тіла). Переміна характеру харчування веде до змін у мікробіоті аж до зміни ентеротипу, також зміни у мікрофлорі виявляються вже через 2 тижні. Оскільки тваринні продукти є основними джерелами харчового холіну і карнітину, зменшення їх вживання дозволить знизити вміст ТМАО через обмеження субстрату для його синтезу, а також через зменшення кількості ТМАО-продукуючих бактерій (Oellgaard J. et al., 2017).

? Отже, маємо нову терапевтичну мішень. А є чим цю мішень поцілити?

! Це дуже цікаве питання, адже виявилося, що добре відомий оригінальний мельдоній Мілдронат® (АС «Гріндекс», Латвія) – єдиний відомий препарат, що здатен знижувати рівні ТМАО і карнітину в крові. Мілдронат® виводить ТМАО з сечею і тому він може впливати на етіологію і патогенез так званих хвороб цивілізації, і в першу чергу – ІР. Отже, цей препарат дуже цікавий для застосування у лікуванні ЦД 2 типу.

Ще один препарат, який застосовується в ендокринології для лікування ДН, – препарат іпідакрину Ипигрикс® (АС «Гріндекс», Латвія). Ипигрикс® стимулює проведення імпульсу по нервових волокнах, перешкоджає ферментативному гідролізу ацетилхоліну і подовжує його дію, посилює синаптичну передачу в нервово-м'язових закінченнях, що опосередковується блокадою калієвих каналів з подальшою деполяризацією мембран.

На базі нашої кафедри проведено власне дослідження лікарських засобів Ипигрикс® та Мілдронат® у лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу, що страждають на ДН, діабетичну енцефалопатію, АГ та ішемічну хворобу серця. Під впливом Ипигрикс® у наших пацієнтів достовірно покращилась тактильна чутливість, результати тестування за шкалою неврологічних розладів NDS та сумарний результат запитальника по болю PainDETECT. Додавання коректора метаболізму Мілдронат® до базової терапії з застосуванням Ипигрикс® сприяло зниженню альбумінурії, креатиніну та збільшенню швидкості клубочкової фільтрації, що свідчить про нефропротекцію та пом'якшення перебігу ендотеліальної дисфункції. Поєднана терапія Ипигрикс® та Мілдронат® виявилась більш ефективною, ніж монотерапія Ипигрикс®. Таку комбінацію можна вважати оптимальним лікуванням з мультифакторною дією у хворих з ЦД 2 типу та ДН.

Кандидат медичних наук Роман Володимирович Сулік (кафедра неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ) у своїх лекціях для лікарів неодноразово зупинявся на сучасних підходах до лікування мозкового інсульту.

Про тактику ведення ішемічних інсультів Роман Володимирович погодився розповісти і нашому виданню.

Романе Володимировичу, з чого починається діагностика ішемічного інсульту?

– З усвідомлення того, що метою діагностики є не тільки підтвердження діагнозу інсульт, але й оцінка об'єму ураження головного мозку, визначення причини інсульту та ризику повторного інсульту. Ішемічний інсульт – найчастіший патогенетичний варіант гострого порушення мозкового кровообігу, на який припадає біля 80% усіх випадків інсульту. Атеротромботичний варіант ішемічного інсульту визначається більш ніж у третини пацієнтів, кардіоемболічний варіант – майже у кожного четвертого пацієнта. Фібриляція передсердь – серйозний фактор ризику кардіоемболічного інсульту. Такі фактори ризику, як злоякісна АГ і ЦД, призводять до утворення дрібних лакунарних інфарктів мозку.

Основним діагностичним методом на сьогодні є нейровізуалізація за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії у DWI-режимі. Як допоміжний метод ми використовуємо судинну візуалізацію (комп'ютерну або магнітно-резонансну ангіографію, ультразвукове дослідження судин шиї).

З чого починати лікування хворого з гострим порушенням мозкового кровообігу?

– Якщо лікар має справу з таким хворим на амбулаторному прийомі або під час виклику, необхідно визвати швидку та помірно знизити артеріальний тиск, якщо він підвищений (систолічний >180 мм рт. ст.). Ацетилсаліцилову кислоту не слід давати хворим, яким не встановлено патогенетичний варіант інсульту. У стаціонарі до 4,5 год від початку інсульту може бути виконаний тромболізис. Однак навіть у розвинених країнах не завжди ця рекомендація спрацьовує. **Наприклад, в США менш ніж 4% пацієнтів отримують тромболітичну терапію в перші години інсульту, незважаючи на перший рівень рекомендацій. Чому це виникає? В одному з проведених досліджень показано, що майже 30% осіб з інсультом потрапляли до лікарні у перші 3 години, але тромболітичну терапію отримувала тільки третина з них. Рішення не проводити тромболізис було аргументовано м'яким дефіцитом або клінічним покращенням, відносними протипоказаннями або іншими причинами. У результаті, на жаль, більш ніж 30% таких пацієнтів померли або отримали тяжку інвалідність.**

Що стосується призначення гепаринів, то ці препарати не знижують летальність та частоту інвалідизіції у хворих з інсультом, але вони корисні у профілактиці тромбозу глибоких вен у лежачих хворих до відновлення ходьби.

Лікування статинами рекомендоване хворим на некардіоемболічний тип ішемічного інсульту. При кардіоемболічному типі ішемічного інсульту статини слід призначати тільки при наявності додаткових показань.

Ацетилсаліцилова кислота достовірно знижує частоту повторних інсультів та частоту смерті від повторного інсульту. Цей препарат допомагає уникнути смерті або залежності від сторонньої допомоги, якщо лікування розпочато у перші 48 годин. Але, як вже було сказано, таке призначення не слід робити до встановлення типу інсульту.

Підсумовуючи ці тези, можна сказати, що лікування ішемічного інсульту зводиться до:

1. Поновлення кровотоку у зоні ішемії:
   - відновлення і підтримка системної гемодинаміки (стабілізація кислотно-основного стану, електролітів крові, корекція АТ, контроль добового діурезу);
   - тромболізис (терапевтичне вікно до 4,5 години);
   - гемангіокорекція (антиагреганти, антикоагулянти);
   - хірургічні методи реперфузії.
2. Нейропротекції (підтримка метаболізму та захист від структурних пошкоджень).

Як же проводити нейропротекторну терапію у хворих на ішемічний інсульт?

– Згідно сучасних європейських рекомендацій, на сьогодні немає єдиної нейропротективної програми, яка б продемонструвала достовірне покращення прогнозів. В нашій країні широко використовуються препарати різних груп, що чинять нейропротективну дію. Одним із таких засобів є препарат мельдонію Мілдронат®.

Мілдронат® знижує рівень карнітину, при цьому блокується β-окислення жирних кислот та відновлюється функція ішемізованих клітин. За рахунок індукції синтезу монооксиду азоту під дією мельдонію зменшується периферійний опір судин, цим механізмом пояснюється вазопротекторна дія препарату. Зниження рівнів ТМАО під впливом мельдонію суттєво не впливає но гостру ситуацію, але призупиняє розвиток атеросклерозу і є мірою вторинної профілактики.

У дослідженнях Мілдронат® продемонстрував покращення показників церебральної перфузії та позитивний вплив на відновлення втрачених функцій в ранньому періоді ішемічного інсульту. На фоні лікування Мілдронатом у пацієнтів після інсульту достовірно покращувалась рухова активність. Терапія Мілдронатом була асоційована з підвищенням загальної уваги, темпу виконання завдань, покращенням пам'яті та когнітивних функцій у хворих у ранньому відновлювальному періоді ішемічного інсульту.

Ще один препарат, який може бути рекомендований у лікуванні ішемічного інсульту і його наслідків, – Ипигрикс®. Цей препарат діє на всі ланки проведення збудження, стимулює пресинаптичне нервове волокно, підвищує викид нейромедіаторів у синаптичну щілину, зменшує руйнування ацетилхоліну, підвищує активність постсинаптичної мембрани прямим мембранним та опосередкованим медіаторним впливом. Ці ефекти виникають за рахунок зворотної інгібіції холінестерази та блокади калієвих каналів під дією іпідакрину. Обидва механізми призводять до відновлення проведення нервового імпульсу в центральній та периферичній нервових системах.

У периферичній нервовій системі Ипигрикс® стимулює проведення нервового імпульсу при травматичних, запальних, токсичних ураженнях, відновлює та стимулює нервово-м'язову передачу, посилює скорочуваність мускулатури під дією усіх агоністів за виключенням калію хлориду. У центральній нервовій системі Ипигрикс® проявляє ноотропну, мнемотропну та психостимулюючу дію.

Усі ці терапевтичні підходи в сукупності ефективні, якщо пацієнт позитивно налаштований на подальше лікування і цілком розуміє необхідність вторинної профілактики: дотримання дієти, збереження достатньої фізичної активності, регулярний прийом антитромбоцитарних, антигіпертензивних засобів, статинів. Ці заходи знижують ризик розвитку повторного інсульту на 80% та попереджують 4 із 5 вірогідних інсультів.

Підготувала ***Марія Марчук***

Media.med

ПЛАН РЕЄСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА II ПІВРІЧЧЯ 2018 РОКУ

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Подільські дні онкології. З нагоди 70-річчя заснування онкологічної служби хмельницької області»
7-8 вересня **м. Кам'янець-Подільський**
Хмельницька обласна державна адміністрація
Управління охорони здоров'я Хмельницької області
Хмельницький обласний онкологічний диспансер
Українське науково-медичне товариство онкологів
Національний інститут раку
Куратор - Мороз В'ячеслав Анатолійович
Головний лікар Хмельницького обласного онкологічного диспансеру, к.м.н.

Міжнародна науково-практична конференція «Досягнення та перспективи клінічної неврології»
27-28 вересня **м. Київ**
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
Академія практикуючих неврологів
Куратор - Соколова Лариса Іванівна
Завідувач кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, професор

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування та профілактики інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина»
18 жовтня **м. Київ**
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
Куратор - Голубовська Ольга Анатоліївна
Завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

Конгрес «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи»
1-2 листопада **м. Київ**
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України,
Кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії
Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини
Куратори:
Чабан Олег Созонович
Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор
Хаустова Олена Олександрівна
Професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії»
15 листопада **м. Київ**
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України
Куратор - Крижевський Вадим Віталійович
Завідувач кафедри загальної та невідкладної хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, доцент, Заслужений лікар України

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

І.П. Мазур, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, президент ГО «Асоціація стоматологів України», м. Київ

Превенція неінфекційних захворювань: роль стоматолога

І.П. Мазур

У вересні 2015 року в рамках 70-ї сесії Генеральної асамблеї Організації Об'єднаних Націй (ООН) у Нью-Йорку (США) затверджено надважливу соціально-економічну програму «Глобальні цілі сталого розвитку – 2030». В ухваленому документі надано загальне бачення нових орієнтирів поступу світового суспільства на період до 2030 року та визначено 17 пріоритетних завдань.

Як член ООН Україна приєдналася до цієї програми. «Для досягнення Цілей сталого розвитку на національному рівні Україна здійснюватиме нові програми і проекти, які на практиці забезпечать макроекономічну стабільність, екологічний баланс і соціальну згуртованість. Вони стануть загальною основою для подальших перетворень у нашій державі», – зазначив Президент України Петро Порошенко у своєму виступі на Генеральній асамблеї ООН.

На сьогодні вже розроблено національну систему сталого розвитку із залученням широкого кола інформаційних, статистичних й аналітичних матеріалів. У доповіді, підготовленій Міністерством економічного розвитку і торгівлі України минулого року, сформульована стратегія досягнення цілей сталого розвитку (ЦСР), поставлено 86 завдань національного розвитку та визначено 172 показники для моніторингу, що забезпечить базу для подальших соціально-економічних перетворень.

Міцне здоров'я та благополуччя є третьою з-поміж ЦСР. Її досягнення має на меті забезпечення здорового способу життя та сприяння благополуччю для всіх людей у будь-якому віці. За визначенням Олени Макарової, члена-кореспондента Національної академії наук України, здоров'я є універсальною цінністю людства, тож покращення стану здоров'я населення є головною турботою суспільства.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), переважна більшість людей у світі помирає від неінфекційних захворювань (НІЗ). У 2012 р. НІЗ призвели до смерті 38 млн осіб, частка НІЗ у структурі причин глобальної летальності становить 68%, у віковій категорії до 70 років – 52%. З огляду на масштаб проблеми у 2013 р. ВООЗ було розроблено та ухвалено Глобальний план дій щодо профілактики та боротьби з неінфекційними захворюваннями.

Як свідчить статистика ВООЗ, в нашій країні головною причиною смерті населення (майже в 90% випадків) є НІЗ: 68% українців помирають від серцево-судинних захворювань (ССЗ), 13% – від онкологічних хвороб, 2% – від хронічних респіраторних захворювань, цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень, 7% – від інших НІЗ. Одним із завдань, що стоять перед медичною спільнотою України, є зменшити на третину передчасну смертність від НІЗ за допомогою профілактики і лікування (завдання 3.4), а також визначити національний план дій щодо НІЗ та пов'язані з ним стратегії щодо вживання солі, трансжирів, алкоголю та тютюнових виробів.

На засіданні Кабінету Міністрів України 31 липня було ухвалено розроблений Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України документ «Національний план заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку», в якому наведено невтішні цифри: понад 80% смертей в Україні спричинено хворобами системи кровообігу, новоутвореннями, хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), діабетом. Це ті хвороби, розвитку яких у багатьох випадках можна запобігти, змінивши спосіб життя. Недотримання базових правил харчування, режиму рухової активності, безпеки на дорозі, а також шкідливі звички є причиною численних хвороб і передчасної смерті. Так, українські чоловіки в середньому живуть 67 років, жінки – 77. Це значно менше в порівнянні з тривалістю життя людей в інших європейських країнах.

На 27 вересня в рамках Генеральної асамблеї ООН заплановано проведення третього засідання високого рівня щодо профілактики НІЗ. На розгляд медичної спільноти вже запропоновано проект резолюції цього засідання. Всесвітня федерація стоматологів, Міжнародна асоціація стоматологічних досліджень розробили доповнення до резолюції щодо ролі лікаря-стоматолога в профілактиці НІЗ і звернулися до Асоціації стоматологів України з проханням підтримати доповнення на засіданні ООН.

Роль світової стоматологічної спільноти в превенції неінфекційних захворювань

На сьогодні НІЗ перебувають у фокусі уваги світової медичної спільноти. Такі захворювання, як ЦД, ССЗ, онкологічна патологія, ХОЗЛ, мають спільні чинники ризику із хворобами порожнини рота. Лікар-стоматолог повинен впливати на ці чинники ризику разом зі спеціалістами загальної практики.

З ініціативи Всесвітньої федерації стоматологів 27 травня 2007 року було прийнято важливий документ – резолюцію ВООЗ WHA60.17 – «Гігієна порожнини рота: план дій щодо її пропаганди та комплексної профілактики захворювань». Відповідно до цього документа ВООЗ закликає країни, щ є її членами, вжити заходів:

- щодо забезпечення здоров'я порожнини рота в національних програмах комплексної профілактики та лікування хронічних НІЗ;
- щодо забезпечення здоров'я порожнини рота в національній політиці комплексної профілактики НІЗ та боротьби з ними;
- включити забезпечення здоров'я порожнини рота в систему посиленої первинної медико-санітарної допомоги при хронічних НІЗ та сприяти забезпеченню наявності стоматологічної допомоги.

Нагадаємо, що в Україні дотепер тривають дискусії щодо місця стоматолога в первинній медико-санітарній допомозі, хоча є чітка резолюція ВООЗ з цього питання.

Національна доповідь «Цілі сталого розвитку: Україна»

Після рішення WHA60.17 Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я ВООЗ Всесвітня федерація стоматологів розробила програму дій лікарів-стоматологів щодо профілактики НІЗ та спільно з ВООЗ представила до ООН. Генеральна асамблея ООН визнала, що у 2008 р. з 57 млн летальних випадків в усьому світі 36 млн (в тому числі 9 млн смертей осіб віком до 60 років) зумовлені НІЗ, такими як ЦД, ХОЗЛ, ССЗ та онкологічні хвороби. При цьому 80% загального тягара смертності від НІЗ припадає на країни, що розвиваються. У пункті 19 резолюції 66/2 від 19 вересня 2011 р. Генеральна асамблея ООН вказала, що захворювання порожнини рота створюють серйозну проблему для населення багатьох країн, для цих хвороб характерні спільні чинники ризику, що дозволяє використовувати загальні методи реагування на НІЗ.

Згідно з даними Всесвітньої федерації стоматологів карієс зубів та захворювання пародонта – одні з найпоширеніших хвороб, на які страждає 90% глобальної популяції. Щороку понад 500 тис. людей у світі гинуть унаслідок раку порожнини рота, що посідає 8-ме місце серед найпоширеніших форм раку. Наукові дослідження свідчать про тісний взаємозв'язок захворювань порожнини рота із системною патологією, як-от ЦД, ХОЗЛ, ССЗ та онкопатологія. На спільні чинники ризику цих хвороб та патології порожнини рота може впливати лікар-стоматолог, тому його роль в превенції НІЗ є актуальною.

Співпраця Всесвітньої федерації стоматологів з ВООЗ і ООН

Виклики, що постають перед медичними працівниками загалом та стоматологами зокрема, зумовили необхідність розробки плану дій. У тісній співпраці Всесвітньою федерацією стоматологів та ВООЗ розроблено значний масив резолюцій, а саме: WHA22.30, WHA28.64, WHA31.50 – про фторування води та гігієну порожнини рота; WHA36.14 – про гігієну порожнини рота та забезпечення здоров'я для всіх; WHA42.39 – про гігієну порожнини рота; WHA56.1, WHA59.17 – Рамкова конвенція ВООЗ з боротьби проти куріння; WHA58.22 – з профілактики раку та боротьби з онкопатологією; WHA57.14 – Глобальні заходи боротьби з ВІЛ-інфекцією; WHA57.16 – щодо зміцнення здоров'я та здорового способу життя; WHA57.17 – Глобальна стратегія харчування, фізичної активності та здоров'я; WHA58.16 – щодо активного та здорового старіння; WHA51.18, WHA53.17 – про профілактику НІЗ; WHA58.26 – про проблеми громадського здоров'я, пов'язані з надмірним вживанням алкоголю.

На 60-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я ВООЗ президент Всесвітньої федерації стоматологів Мішель Арден представила дані про стан здоров'я порожнини рота в населення різних країн і запропонувала шляхи подолання високої захворюваності органів порожнини рота.

Всесвітня федерація стоматологів спільно з ООН підготувала політичну декларацію, де чітко прописано план дій стоматолога в співпраці з лікарями загальної практики щодо профілактики НІЗ; визначено роль стоматолога і професійної гігієни порожнини рота в покращенні загального стану здоров'я людини та благополуччя суспільства.

За визначенням Всесвітньої федерації стоматологів, здоровий стан порожнини рота – багатогранне поняття, яке відображає можливість говорити, посміхатися, відчувати запахи та смаки, жувати, ковтати, передавати низку емоцій за допомогою виразів обличчя з упевненістю і без відчуття болю, дискомфорту або болючості щелепно-лицевого комплексу.

Здоровий стан порожнини рота:

- є основним компонентом здоров'я, а також фізичного та емоціонального благополуччя. Це поняття існує з незапам'ятних часів і формується під впливом цінностей та відносин окремих людей і співтовариств;
- відображає значимі для якості життя фізіологічні, соціальні та психологічні аспекти;
- залежить від набутого досвіду, сприйняття, очікувань і можливості адаптуватися до обставин.

Патогенетичні зв'язки НІЗ та стоматологічних захворювань

Численними науковими дослідженнями українських вчених доведено взаємозв'язок та взаємозумовленість основних НІЗ та здоров'я порожнини рота. Аналіз літератури останніх років свідчить, що захворювання тканин пародонта, на які сьогодні страждають понад 80% українців, можуть бути пусковим механізмом розвитку системної патології та погіршувати її перебіг. Протягом останніх 20 років вітчизняні дослідники (професори Г.М. Вишняк, А.В. Борисенко, Г.Ф. Білоклицька, доцент О.В. Копчак, К.А. Янішевський) вивчали патогенетичний зв'язок між атеросклерозом, захворюваннями серцево-судинної

системи та генералізованим пародонтитом. Патологія серцево-судинної системи негативно впливає на перебіг та виникнення захворювань тканин пародонта внаслідок структурних змін стінок судин і виникнення гіпоксії в тканинах пародонта, що було доведено результатами гістохімічних досліджень (Мазур І.П., Янішевський К.А., 2018). Наявність патологічного процесу в тканинах пародонта може бути чинником ризику розвитку ССЗ, ускладнювати перебіг набутих вад серця. Результатами спільних клініко-мікробіологічних досліджень, які було проведено науковцями НМАПО ім. П.Л. Шупика та ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова» (м. Київ), виявлено наявність бактеріальної ДНК пародонтопатогенів (патогенних мікроорганізмів порожнини рота) в тканинах клапана серця, видалених під час хірургічних втручань (Мазур І.П., Вітовський Р.М., Слободяник М.В., 2018).

У численних експериментальних та клінічних дослідженнях співробітників ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (професори В.Я. Скиба, О.В. Дєньга, доктор медичних наук О.В. Скиба та ін.) показано взаємозв'язок ЦД та здоров'я порожнини рота. Тяжкі захворювання пародонта ускладнюють перебіг ЦД, зумовлюють підвищення рівня цукру в крові хворих. І навпаки, лікування та санація порожнини рота сприяють зменшенню рівня цукру крові, що доведено вітчизняними й закордонними дослідниками.

Науковцями ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ) та НМАПО ім. П.Л. Шупика (професори М.І. Гуменюк, І.П. Мазур, а також В.І. Ігнатьєва, Г.С. Харченко-Севрюкова, В.В. Куц) проведено спільне дослідження особливостей перебігу патологічних процесів у тканинах пародонта в пацієнтів з ХОЗЛ. Високі показники поширеності й інтенсивності карієсу зубів, патологічних процесів пародонта на фоні незадовільної гігієни порожнини рота утворюють комплекс ризиків виникнення ускладнень стоматологічних захворювань, а також потенційно здатні несприятливо впливати на загальний стан організму пацієнта і перебіг ХОЗЛ за рахунок поширення інфекції трахеобронхіальним шляхом та формування осередків одонтогенної інфекції в каріозних порожнинах та пародонті, що сприяє розвитку хронічного системного запалення.

Разом із тим слід зазначити, що вживання лікарських засобів для лікування НІЗ негативно впливає на стан здоров'я порожнини рота: гіпотензивні препарати викликають сухість порожнини рота, а згодом – пришийковий карієс, кандидоз та інші захворювання, глюкокортикоїди – посилення процесів резорбції альвеолярного відростка, поглиблення перебігу генералізованого пародонтиту.

Враховуючи вищенаведе, стає очевидною необхідність подальшого забезпечення проведення міждисциплінарних наукових досліджень, спрямованих на визначення рівня стоматологічної захворюваності, поширеності стоматологічних захворювань та моніторинг їх факторів ризику, а також на вивчення патогенетичного зв'язку із ССЗ, ЦД, ХОЗЛ, онкопатологією, визначення впливу соціальних (рівень освіти, доходів, місце проживання) та екологічних факторів.

Міждисциплінарний підхід у вирішенні питань неінфекційних хвороб

Результати наукових досліджень вітчизняних та закордонних учених, аналіз документів, ухвалених на рівні

Всесвітній день стоматологічного здоров'я в Україні

ООН, ВООЗ, професійних фахових організацій, свідчить про необхідність залучення до профілактики НІЗ широкого загалу спеціалістів медичного профілю. Тільки протягом 2017 року зареєстровано 35 454 006 відвідувань спеціалістів стоматологічного профілю (лікарі-стоматологи та зубні лікарі) у державних закладах охорони здоров'я та 6 851 118 відвідувань – у приватних стоматологічних клініках. Отже, наразі стоматологічна допомога є найбільш масовою медичною допомогою, і роль лікаря-стоматолога є важливою в превенції багатьох загальносоматичних захворювань.

ГО «Асоціація стоматологів України» активно співпрацює з науковцями стоматологічних шкіл вищих навчальних закладів, науково-дослідними інститутами НАМН України (підписано договір про співпрацю з НАМН України), з професійними фаховими організаціями – Національною лікарською радою, що об'єднує медиків України, Українською медичною експертною спільнотою, професійними асоціаціями – з метою організації міждисциплінарної координації наукових досліджень, інформування медичної спільноти. Протягом останніх двох років Асоціація стоматологів України спільно з Українською асоціацією сімейної медицини активно працюють в напрямі інформування лікарів-стоматологів та лікарів сімейної практики про чинники ризику та шляхи їх превенції, формування інформаційної політики та забезпечення громадської підтримки в профілактиці НІЗ. В Україні науковці, лікарі-стоматологи проводять спільні конференції з сімейними лікарями, гінекологами, ендокринологами, ревматологами, кардіологами, фармакологами, щоб виробити єдиний підхід до бачення причин розвитку деяких захворювань, вивчення взаємозв'язку та взаємообтяження стоматологічної патології та системних захворювань, а також шляхи комплексного лікування та профілактики цих недуг. Готуються спільні протоколи, національні консенсуси із ведення пацієнтів з поліморбідними станами.

У багатьох країнах вже ухвалено програми первинної профілактики НІЗ та інших захворювань і станів людини, де чітко визначено роль лікаря-стоматолога в профілактиці цих хвороб.

Восени, 18-19 жовтня, стоматологічна спільнота України під егідою ГО «Асоціація стоматологів України» збереться на IX (XVI) з'їзді, що проходитиме під гаслом «Національна програма профілактики основних стоматологічних захворювань як складова державної системи охорони здоров'я України» для обговорення важливих питань первинної профілактики, превенції загальносоматичних та стоматологічних захворювань, організації стоматологічної допомоги в умовах реформування медичної галузі, визначення місця та ролі стоматолога на первинній ланці надання медико-профілактичної допомоги населення України тощо. З нагоди святкування сторіччя Української наукової стоматологічної школи програмою з'їзду передбачено підбити своєрідний підсумок наукових і практичних досягнень у стоматології. До друку підготовлено видання «Стоматологічна допомога в Україні: основні показники діяльності за 2008-2018 роки» за редакцією професорів Ю.В. Вороненка, О.В. Павленка, І.П. Мазур. У довіднику проаналізовано діяльність стоматологічної допомоги в Україні протягом останнього десятиріччя, наведено основні показники діяльності стоматологічних закладів різних форм власності, представлено визначні події стоматологічної спільноти минулого десятиріччя.

Діяльність майже 30-тисячної вітчизняної стоматологічної громади спрямована на покращення здоров'я порожнини рота та організму пацієнта в цілому, профілактику стоматологічних захворювань, підвищення стандартів надання стоматологічної допомоги.

Під час проведення науково-практичних конференцій, симпозіумів під егідою Асоціації стоматологів України увага лікарів-стоматологів спрямовується на необхідність інформування пацієнтів про наявність у них факторів ризику ССЗ, респіраторних захворювань, ЦД, новоутворень і можливості їх корекції на всіх рівнях надання медичної допомоги, а також про потребу проходження регулярних медичних та профілактичних стоматологічних оглядів, частота яких визначається нормативно-правовими актами залежно від рівня ризику.

З метою пропаганди здорового способу життя, раціонального харчування, догляду за порожниною рота Асоціація стоматологів України під егідою Всесвітньої федерації стоматологів щороку 20 березня проводить День стоматологічного здоров'я.

Сьогодні важливим питанням є розроблення національної державної програми основних неінфекційних та стоматологічних захворювань, які мають спільні чинники ризику. Ця програма передбачатиме розбудову необхідної інфраструктури лікувально-профілактичних закладів, у тому числі стоматологічних, забезпечення медичними та стоматологічними кадрами, визначить принципи взаємодії з лікарями первинної ланки, спеціалістами.

Впровадження національної програми, згуртованість медичної та стоматологічної спільноти навколо проблеми НІЗ сприятиме підвищенню якості та збільшенню тривалості життя населення України і відкриє перспективи для його реального оздоровлення.

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

- ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості...
- ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми...
- ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрядження.

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: **+380 (67) 999 65 87**
або надсилати резюме на електронну адресу: **elvira26122011@gmail.com**

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружної команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.

ЛІНБАГ — НАЙДОСТУПНІШИЙ ЕВРОПЕЙСЬКИЙ ПРЕГАБАЛІН[1]

- *для лікування нейропатичного болю[4]*
- *препарат першого вибору для лікування генералізованого тривожного розладу[2]*
- *швидке регресування симптомів тривоги[3]*

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНБАГ (Pregabalin)
Склад: діюча речовина: прегабалін, 1 капсула містить прегабаліну 75 мг, або 150 мг, або 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. **Клінічні характеристики. Показання.** Епілепсія. Генералізований тривожний розлад, нейропатичний біль. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Лінбаг дітям (віком до 18 років) не були встановлені. Даних немає. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г)

1. http://pharmxplorer.com.ua — для порівняння використовуються ціни дістриб'ютерів в перерахунку на 1 день лікування березень, 2018 р. **2.** BORWIN BANDELOW. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive — compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012. **3.** Kasper S. et al. Efficacy of pregabaline and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind placebo-controlled 8- weeks trial. In Clin Psychopharm. 2009; 24:87-96. **4.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лінбаг.

Р. п. UA/15586/01/03, UA/15586/01/05, UA/15586/01/08

SANDOZ A Novartis Division

3-02-ЛИН-РЕЦ-1017

М.М. Орос, д.м.н., Ужгородський національний університет; **Н.О. Савицька**, Васильківська центральна районна лікарня

Діабетична полінейропатія: сучасний погляд на проблему

М.М. Орос

Діабетична полінейропатія (ДПН) – комплекс клінічних і субклінічних синдромів, кожний з яких характеризується дифузним або вогнищевим ураженням периферичних та/або автономних нервових волокон унаслідок цукрового діабету (ЦД). Отже, це ускладнення діабету, яке позначається на стані нервової системи людини і проявляється різними симптомами.

На сьогодні 422 млн населення світу страждають на ЦД. За прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2030 р. у структурі загальної летальності ЦД стане 7-ю за частотою причиною смерті [3]. ДПН – це одне з найчастіших хронічних ускладнень ЦД, що діагностується майже в половини таких хворих. Враховуючи той факт, що ДПН є основою 50-75% усіх нетравматичних ампутацій, слід звернути особливу увагу на раннє діагностування та сучасні підходи до лікування цього патологічного порушення [4].

Причиною розвитку ДПН є високий рівень цукру в крові. Організм намагається позбутися надлишку глюкози, але на тлі дефіциту інсуліну – головного гормону, що відповідає за цю процедуру, – доводиться включати побічні шляхи виведення цукру з крові. Зайва глюкоза починає засвоюватися гемоглобіном еритроцитів. У результаті еритроцити починають погано приєднувати молекули кисню і, як наслідок, погано віддавати його клітинам. Іншу частину надлишків цукру організм намагається утилізувати в нервовій системі, через це нейрони починають також змінюватися, погіршується провідність нервового імпульсу. Отже, основна причина виникнення полінейропатії в людини – підвищений рівень цукру в крові.

Як зазначалося вище, ДПН розвивається як ускладнення ЦД. Частота її виникнення безпосередньо залежить від ефективності лікування та тривалості перебігу основного захворювання. Якщо контроль рівня цукру в крові задовільний, то нейропатія розвивається приблизно через 15 років з моменту початку хвороби і лише в 10% хворих. При поганому контролі глікемії цей показник підвищується до 40-50%, тобто в кожного другого пацієнта із ЦД зі стажем діагностується полінейропатія.

У низці випадків ураження нервів відбувається незалежно від тяжкості ЦД. Зазвичай це спостерігається в чоловіків віком понад 40-45 років, які страждають на інсуліннезалежний ЦД. Головний ушкоджувальний фактор – глюкоза, рівень якої в крові хворого на ЦД часто перевищує норму. Щодо пояснення механізму ушкодження нервових волокон розроблено 4 теорії:

• метаболічна (вважається, що гіперглікемія є причиною порушення обмінних процесів у нервових клітинах, яке призводить до нейропатії);

• судинна (дослідники припускають, що ДПН є наслідком ушкодження дрібних судин (діабетичної мікроангіопатії), яке спричиняє дефіцит кисню і дегенерацію периферичних нервів);

• спадкова (за спостереженнями, в деяких хворих на ЦД нейропатія та інші ускладнення розвиваються відносно рано навіть при легкому перебігу основного захворювання, натомість в інших, навпаки, перебіг ЦД є досить важким, але ускладнення так і не виникають або виникають пізно; відповідно, обговорюється роль генетичної схильності як однієї з ланок патогенезу ДПН);

• дизімунна (є дані про роль аутоімунних процесів у розвитку ДПН; в осіб, які страждають на неї, нерідко мають місце підвищений рівень прозапальних цитокінів у крові, а також ознаки васкуліту, виявлені при дослідженні біоптату нервів) [1].

Класифікація та патогенез ДПН

Розподіл ДПН за стадіями відображений у класифікації P.J. Dyck:

N0: немає об'єктивних даних щодо ДПН;

N1: безсимптомна полінейропатія;

N1a: немає симптомів ДПН, але наявні порушення неврологічних тестів (нервова провідність, кількісне сенсорне тестування, тести автономної нервової системи);

N1b: немає симптомів ДПН, але наявні порушення вищезазначених неврологічних тестів у поєднанні з порушеннями, виявленими при неврологічному огляді;

N2: симптоматична нейропатія;

N2a: наявні симптоми ДПН у поєднанні з позитивними результатами неврологічних тестів;

N2b: N2a в поєднанні із слабкістю тильних згиначів стопи;

N3: ДПН з порушенням працездатності.

Що стосується патогенезу, то ДПН є наслідком поширеного ураження нейронів і їх відростків у центральній і периферичній нервовій системі. Прогресуюча загибель нейронів часто необоротна в силу порушення процесів регенерації при ЦД. Так, при гістологічному дослідженні біоптатів тканин виявляються ознаки ураження всіх відділів периферичної нервової системи: зменшення числа аксонів у стволах периферичних нервів (з переважанням дефектів у дистальних відділах нейронів), зменшення кількості клітин у спинномозкових гангліях і передніх рогах спинного мозку, дегенеративні зміни в клітинах симпатичних гангліїв і вегетативних нервів. Характерні зміни судин і сполучнотканинних утворень нервових стовбурів у вигляді проліферації та гіпертрофії ендотеліальних клітин, стоншення і подвоєння базальної мембрани капілярів [2].

Клінічна картина

Клінічна картина ДПН характеризується різноманітною симптоматикою, яка відображає чутливі, рухові і вегетативно-трофічні порушення. Клінічними проявами ДПН є симетричний больовий синдром і парестезії (оніміння, мерзлякуватість або жар) у дистальних відділах ніг, а потім і рук, що посилюються вночі, судоми та болючість у литкових м'язах. Частину хворих турбує відчуття слабкості в нижніх кінцівках. Зазначені симптоми наростають із прогресуванням ЦД. Усі симптоми зазвичай підсилюються наприкінці дня.

Чинниками ризику появи перших суб'єктивних симптомів ДПН є декомпенсація ЦД, інтоксикація, переохолодження, інфекції, травми, вживання алкоголю, куріння тощо.

Найчастішим об'єктивним симптомом ДПН є зниження або зникнення рефлексів, спочатку ахіллового, потім колінних. Зміни рефлексів на верхніх кінцівках спостерігаються рідко. Чутливі порушення характеризуються гіперестезією за полінейротичним типом у вигляді шкарпеток і рукавичок, болючістю м'язів і нервових стовбурів при пальпації. Спочатку і найчастіше порушується вібраційна чутливість. Страждають також больова, тактильна і температурна чутливість. Рідко порушується м'язово-суглобова чутливість. Рухові порушення включають зниження м'язової сили, гіпотрофію дистальної групи м'язів. У тяжких випадках можуть спостерігатися парези і паралічі дистальних відділів нижніх кінцівок.

У частини хворих мають місце вегетативно-трофічні порушення: зміни потовиділення, стоншення і лущення шкіри, погіршення росту волосся і трофіки нігтів, трофічні виразки, остеоартропатія.

Вісцеральні варіанти ДПН проявляються ураженням серцево-судинної, сечостатевої систем, шлунково-кишкового тракту, порушенням функції потових залоз, відсутністю відчуття гіпоглікемії.

Ураження серцево-судинної системи часто реалізуються у вигляді діабетичної автономної нейропатії серця, якій притаманні постуральна гіпотензія (зменшення артеріального тиску при зміні положення тіла), тахікардія, безболісний інфаркт міокарда, раптова смерть. Постуральна гіпотензія часто спостерігається після введення інсуліну, при вставанні і проявляється запамороченням, потемнінням в очах, слабкістю. Нейропатія з боку шлунково-кишкового тракту проявляється дисфункцією стравоходу та шлунка, діабетичною діареєю та нетриманням випорожнень, порушенням тонусу жовчного міхура. Проявами нейропатії органів сечостатевої системи можуть бути відсутність ерекції, ретроградна еякуляція та безплідність, дисфункція (часто атонія) сечового міхура [3].

Діагностика ДПН

Для діагностики ДПН використовують низку методів. Найчастіше проводять такі дослідження.

• Огляд ніг на наявність травм, виразок та інших дефектів.

• Оцінка тактильної чутливості за допомогою монофіламента. В оцінюванні ризику розвитку синдрому діабетичної стопи (СДС) чутливість методу варіює в межах від 86 до 100%; найчастіше рекомендують досліджувати тактильну чутливість на великому пальці.

• Оцінка вібраційної, температурної та больової чутливості. Шляхом високоінтенсивної стимуляції терморецепторів можна індукувати відчуття болю й оцінити поріг больової та температурної чутливості. Порушення температурної чутливості часто супроводжує ДПН, а оцінка порогу температурної чутливості використовується для її діагностики і динамічної оцінки перебігу. Порушення температурної чутливості виявляють у 75% пацієнтів із середньою і тяжкою ДПН. Зниження порогу больової і температурної чутливості вважається індикатором гіперчутливості, що може спостерігатися при початкових змінах і вважається ранньою ознакою ДПН.

• Спеціально розроблена шкала оцінки симптомів TSS (Total Symptom Score). Аналізу піддають такі симптоми, як біль, печіння, парестезії, оніміння. При цьому оцінювання скарг проводиться тільки протягом останніх 24 год. Біль має бути тільки гострим (стріляє, смикає, «як удар електричним струмом», пронизує); крім того, оцінюються відчуття печіння, оніміння, парестезії. Хворий сам вирішує, як відповісти на запитання про інтенсивність сенсорного симптому. Пацієнт також самостійно оцінює частоту симптомів з боку сенсорної системи. Якщо ж він не може цього зробити, проводять оцінку частоти протягом доби: 1-3 рази – рідко, >3 раз – часто; при виникненні одного епізоду орієнтуються на його тривалість: до 30 хв – рідко, від 30 хв до 3 год – часто, більш ніж 3 год – постійно.

• Оцінка сухожилкових рефлексів за допомогою неврологічного молоточка.

• Електрофізіологічні методи оцінки стану периферичних нервів використовуються для виявлення початкових симптомів ДПН та ознак її прогресування.

Продовження на стор. 28.

М.М. Орос, д.м.н., Ужгородський національний університет; **Н.О. Савицька**, Васильківська центральна районна лікарня

Діабетична полінейропатія: сучасний погляд на проблему

Продовження. Початок на стор. 27.

У клінічних дослідженнях для оцінки ДПН рекомендується використання електрофізіологічних методів як об'єктивних, неінвазивних і досить надійних.

• Електронейроміографія (ЕНМГ). Це метод діагностики, який вивчає електричну активність периферичного апарату нервової системи. При цьому залежно від мети обстеження оцінюється як мимовільна, так і стимульована активність нейром'язового апарату. Завдяки реєстрації та дослідженню потенціалів дії периферичних нервів ЕНМГ дозволяє оцінити здатність м'язових волокон скорочуватися під впливом подразнювального фактора; виміряти кількість і швидкість проходження нервових імпульсів; виявити місце ушкодження нервової тканини. Завданням методу ЕНМГ є визначення таких параметрів: рівень ураження нервової системи; давність захворювання; характер процесу (генералізований/локальний); ступінь втрати функції; ступінь вираженості денерваційного процесу; контроль лікування в динаміці; отримання інформації про стан м'язів і нервів на момент обстеження; визначення етіології патологічного процесу.

Лікування ДПН

При ранній діагностиці ускладнень діабету можна розраховувати на повне зникнення симптомів ДПН. Лікування ДПН проводять комплексно, з впливом і на причину виникнення, і на симптоми захворювання.

Основні принципи терапії ураження периферичної системи включають чітке регулювання концентрації глюкози в крові, тобто підтримання максимально наближених до норми значень на постійному рівні, без різких коливань; використання антиоксидантних препаратів, що зменшують уміст вільних радикалів, які ушкоджують периферичні нерви; застосування метаболічних і судинних препаратів, які сприяють відновленню вже ушкоджених нервових волокон; адекватне знеболення; немедикаментозні методи.

Останнім часом використовують прегабалін і дулоксетин, які мають високу знеболювальну активність і дієві щодо зумовленого ДПН болю.

Прегабалін, що модулює кальцієві канали як на рівні спинного мозку, так і в головному мозку, має протибольовий та протитривожний ефекти і є препаратом першого вибору для лікування ДПН. Дулоксетин діє більше як заспокійливий засіб шляхом підвищення рівня серотоніну і норадреналіну, які беруть участь у контролі болю [12].

Як засіб терапії больової форми ДПН прегабалін вивчався в низці рандомізованих подвійних сліпих досліджень і метааналізах [13-15]. Прегабалін у фіксованих дозах 150, 300 і 600 мг/добу ефективно стримував нейропатичний біль і за цим показником достовірно перевершував плацебо. У режимі гнучкого дозування від 150 до 600 мг/добу прегабалін у порівнянні з трициклічним антидепресантом амітриптиліном 10-50 мг/добу забезпечував більш високу частоту терапевтичної відповіді в пацієнтів з нейропатичним болем (48 проти 34% відповідно). Терапія прегабаліном краще переносилася й рідше скасовувалася через розвиток побічних ефектів [16]. Важливо зазначити, що прегабалін не зумовлює синдрому відміни та характеризується низьким ризиком формування звикання [17].

На фармацевтичному ринку України доступний прегабалін європейської якості – препарат Лінбаг (компанія «Сандоз», Словенія). Лінбаг – це анксіолітик нового покоління, механізм дії якого принципово відмінний від такого бензодіазепінів та антидепресантів. Цей засіб ефективний при лікуванні епілепсії, нейропатичного болю, фіброміалгії, генералізованих тривожних розладів. Важливо, що таблетки Лінбаг не містять лактози, тому можуть використовуватися в осіб з лактазною недостатністю. У препараті Лінбаг поєднані всі клінічно доведені переваги прегабаліну, європейська якість і безлактозна лікарська форма.

Можна сказати, що стратегія усунення болю при захворюванні – це мистецтво, оскільки стандартного підходу до лікування немає. Досить часто доводиться комбінувати різні медикаменти для посилення ефекту. Найчастіше використовуються комбінації антидепресанту з антиконвульсантом та антиконвульсанту з опіоїдом.

Немедикаментозні методи лікування

Крім лікарських засобів, для боротьби з ДПН у лікувальному процесі використовуються фізіотерапевтичні методи, як-от: магнітотерапія, діадинамічні струми, черезшкірна електростимуляція, електрофорез, гіпербарична оксигенація, голкорефлексотерапія.

Підбиваючи підсумки вищевикладеного, можна сказати, що лікування ДПН є складним завданням навіть для досвідченого лікаря, оскільки передбачити перебіг захворювання і можливий ефект від призначеного лікування неможливо. До того ж в більшості випадків курс лікування є досить тривалим, хворим доводиться місяцями приймати ліки, щоб досягти якихось відчутних змін на краще. Індивідуальний підхід з урахуванням клінічних особливостей кожного випадку дозволяє вийти переможцем у боротьбі з недугою.

Список літератури знаходиться в редакції.

3-11-ЛИН-РЕЦ-0618

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Асоціація педіатрів України
Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

XIII КОНГРЕС ПЕДІАТРІВ УКРАЇНИ
«АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПЕДІАТРІЇ»

9-11 жовтня, Київ

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

1–3 листопада 2018 року

Київ
вул. Дорогожицька, 8
UBI конференц-центр

ЧЕТВЕРТИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
Інсульт і судинно-мозкові захворювання

Основні питання Конгресу
• Епідеміологія та фактори ризику розвитку інсульту та судинно-мозкових захворювань в світі та в Україні
• Стандарти лікування хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
• Сучасні нейрохірургічні та ендоваскулярні методи лікування хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
• Первинна та вторинна профілактика інсульту та судинно-мозкових захворювань
• Реабілітація та експертиза хворих з судинно-мозковими захворюваннями
• Медико-соціальні проблеми хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання

Takeda, Boehringer Ingelheim, ARTERIUM, SANOFI, NUTRICIA, ПАТ «Київський вітамінний завод», IPSEN, Alpen Pharma Group, Pfizer, Medtronic, angela, BAYER, acino, ВІЛАН, HARTMANN

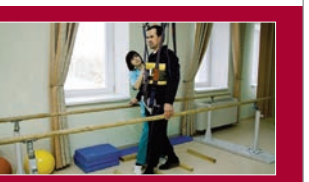
Генеральний інформаційний партнер: МОРІОН
Інформаційні партнери: Український медичний часопис, Експедиційна Аптека, Здоров'я України, Therapia, Практикуючий лікар, Практична ангіологія, НЕЙРО NEWS, ГИ

Організатор конгресу: Українська Асоціація Боротьби з Інсультом

Запрошуємо всіх, кого цікавлять питання лікування, профілактики та реабілітації пацієнтів із судинно-мозковими захворюваннями, прийняти участь у роботі конгресу!

www.uabi.org.ua

Конгрес «Інсульт і судинно-мозкові захворювання» проводиться згідно Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і НАМН України



Оргкомітет: Тел. (067) 465-56-61. Ел. адреса: mgulyayeva@gmail.com • Подання тез до 15 вересня 2018 року

Застосування орієнтованої на пацієнта та його родину концепції під час проведення оглядів у педіатричному відділенні

З часом сам спосіб здійснення обходів змінюється. Усе частіше педіатричний персонал та наукові медичні працівники залучають членів сімей до процесу обходу. Наведені далі рекомендації можна вважати керівними принципами здійснення обходів, аби забезпечити повагу і підтримку дітям та представникам їхніх родин.

Розробка способів здійснення обходів має враховувати особливості приватного життя та конфіденційність процесу.

• Поміркуйте про поняття приватності і конфіденційності та їхні наслідки під час здійснення обходів.

Лікарні чи інші клінічні установи повинні розробити письмові принципи догляду (особливо якщо в закладі здійснюються обходи у двомісних або багатомісних палатах зі зниженою можливістю зберігати приватність). У них має визнаватися важливість доступу до інформації для родини та підтверджуватися, що участь представників родини в плануванні та ухваленні рішень має важливе значення для отримання найкращих клінічних результатів та якісної, безпечної медичної допомоги. Так, у цьому документі зазначається, що участь членів родини в обходах є стандартною робочою процедурою.

• Запитайте в членів родини на першому етапі госпіталізації, чи є якісь ключові проблеми, які слід вирішити.

Внесіть інформацію про політику лікарні стосовно участі членів родини в обходах до форми інформованої згоди. Це дозволить заохочувати представників родини брати активну участь у прийнятті рішень стосовно медичного обслуговування, а також попереджати їх щодо випадкового розголошення інформації.

• Попросіть родину на першому етапі госпіталізації визначити тих її членів, які повинні (або навпаки, не повинні) брати участь у цих обговореннях.

• Розгляньте можливість обладнання приміщення або палати у такий спосіб, щоб забезпечити максимальний рівень приватності.

Визначте формат та планування здійснення клінічного догляду та навчання так, щоб огляди біля ліжка хворого відповідали потребам та пріоритетам усіх учасників: лікарів-інтернів, наукових співробітників, персоналу, дітей та їхніх родин. Окремі види так званого сидячого клінічного огляду або інші формати навчання можуть виявитися більш доцільними для деяких аспектів навчального процесу та повсякденного обговорення стану пацієнтів. Отже, вони повинні розроблятися саме для використання студентами та ординаторами.

Вирішіть та з'ясуйте, чи є години обходу основним і зручним часом для родини, щоб її члени могли поставити запитання та отримати інформацію.

• Якщо години обходу не є основним і зручним часом для цього спілкування, визначте альтернативи.

• Якщо саме години обходу є основним і зручним часом для спілкування з родинами, врахуйте розклад обходів та його зручність для родин.

Розгляньте процес обходу як можливість будувати відкрите спілкування та чітку і підтримуючу розмову з дітьми, родинами та медичними працівниками усіх дисциплін.

• Із самого початку дайте зрозуміти, що всі присутні є певною мірою учнями.

• Уникайте слів на кшталт «моє відділення...».

• Поважайте індивідуальність, можливості та вразливість кожної дитини.

• Поважайте родину та визнавайте її представників членами групи догляду. Включіть їх до процесу обходу. Звертайте увагу на важливість участі в ньому родини, заохочуйте їх до процесу.

• Обговоріть з членами родини, чи бажають вони, щоб дитина брала участь в обходах. Якщо доречно залучати дитину чи підлітка до цієї дискусії.

• Не використовуйте участь родини в обходах, щоб оцінити рівень залученості батьків. Коротко роз'ясніть цілі обходів самій дитині та її родині – поясніть, що саме є метою: навчання або координація клінічної допомоги чи обидва процеси разом.

• Крім того, під час оформлення в лікарню треба простежити, щоб родинні консультанти (сімейні лікарі) або інший персонал допомогли підготувати родини до того, що відбуватиметься під час обходу. При цьому можна використовувати як письмові, так і аудіовізуальні матеріали.

• Коли ціль здійснення обходу чітко визначено, підберіть відповідні слова, теми та рівень деталізації для огляду біля ліжка хворого.

• Привітайте дитину та родину при вході до палати. За потреби нагадуйте студентам та лікарям-інтернам про те, що важливо завжди вітатися з дитиною та родиною.

• Під час обговорення з учасниками обходу звертайтесь до дитини чи членів родини за іменами, а не за назвою хвороби або номером палати чи «мати» і «батько».

• Якщо стан дитини дозволяє, допоможіть їй зайняти в ліжку місце на рівні очей з учасниками обходу.

• Якщо стан дитини дозволяє, запитайте її, а також родину про важливу інформацію та спостереження. Ці запитання можуть стосуватися стану і лікування дитини або інших проблем, таких як її перебування в лікарні та будь-які пропозиції щодо його покращення.

• Коли під час обходу здійснюється огляд дитини, запитайте її та/або представників родини, чи зараз зручний час.

• Надавайте родинам можливість обдумати та поставити всі уточнюючі питання, аби вони правильно розуміли те, що почули під час обходу.

• Перед виходом з палати поцікавтеся, чи є у дитини або родини запитання. Якщо є, то дайте на них відповідь одразу або сплануйте, як відповісти на них пізніше.

Перевидається з дозволу Інституту з догляду та спілкування з пацієнтами та родиною: www.ipfcc.org

Переклад ініціювала благодійна організація «Фундація Дім Рональда МакДональда» з метою підтримки розвитку сімейно орієнтованої медицини в Україні.

ПОСТРІЛІЗ

Гепатит С: час тестуватися, час лікуватись!

27 липня, напередодні Всесвітнього дня боротьби з вірусними гепатитами, Альянс громадського здоров'я спільно з 10 партнерськими організаціями м. Києва провели традиційну всеукраїнську інформаційно-просвітницьку акцію. У мобільних амбулаторіях усі бажаючі мали змогу безкоштовно пройти тестування на вірусний гепатит С (ВГС), отримати кваліфіковану консультацію лікарів і соціальних працівників й ознайомитися з інформаційними матеріалами.

У світі понад 300 млн осіб хворіють на вірусний гепатит, з них у 71 млн має місце ВГС. На жаль, наша країна утримує сумне лідерство щодо темпів зростання захворюваності на гепатити В і С. Фахівці Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) включили Україну, єдину з усіх європейських країн, у список 28 держав, що мають найбільший тягар вірусних гепатитів. За даними ВООЗ та окремих оцінок національних експертів, в Україні вірусом гепатиту С інфіковано від 3 до 5% населення, тобто від 1 до 2 млн осіб, при цьому переважна більшість з них про це навіть не здогадуються, оскільки у 80% випадків перебіг захворювання є безсимптомним.

«Основні завдання нашої акції – привернути увагу громадськості до проблеми вірусних гепатитів та підвищити рівень обізнаності населення щодо шляхів передачі, можливостей тестування та лікування вірусних гепатитів, а також щодо першочергових дій у разі виявлення інфекції. Адже ця проблема стосується кожного», – говорить **керівник БО МБФ «Вертикаль» Ганна Воротинцева**.

«Через значну поширеність гепатитів в Україні ніхто не може почуватися безпечно, адже епідемія давно вийшла за межі маргіналізованих груп. Інфікуватися можна в салонах краси, під час процедур татуювання і пірсингу, в стоматологічних кабінетах тощо. Щоб захистити себе та своїх рідних від ВГС, необхідно знати способи його передачі і принаймні раз на рік проходити швидкий тест. Тільки об'єднавши зусилля, ми зможемо перемогти гепатит та зберегти тисячі життів», – відмічає **координатор проектів ВБО «Конвіктус Україна» Євген Скляренко**.

Головною метою цьогорічної акції стало інформування населення про розширення можливостей терапії ВГС в Україні та необхідність вчасного початку лікування. Наразі в Україні завдяки багаторічній роботі Альянсу громадського здоров'я, партнерських організацій та провідних медичних установ лікування ВГС стало більш доступним та ефективним. Саме Альянс першим почав використовувати високоефективні сучасні препарати прямої противірусної дії (ППД). Перевагами ППД є добра переносимість, вони майже не викликають побічних ефектів та забезпечують надзвичайно високий показник результативності лікування.

«Станом на сьогодні Альянс громадського здоров'я через партнерські лікувальні заклади вже забезпечив безкоштовне лікування найсучаснішими препаратами для 2162 пацієнтів з ВГС. Ми встановили досить високу планку підтвердженого рівня успішності лікування – 95%. Показник утримання на лікуванні в програмах Альянсу становить 98%. Ми забезпечили виділення окремої квоти – понад 40 курсів лікування – для учасників АТО. Такі результати стимулюють державу розширювати лікування за кошти державного бюджету та проводити закупівлі ліків у виробників за мінімальною ціною, якої нам вдалося досягти 4 роки тому», – поділився досвідом **Павло Скала, асоційований директор з політики та партнерських відносин Альянсу громадського здоров'я**.

Сьогодні в Україні закупівельна вартість одного курсу лікування (на 3 міс) на 1 пацієнта є чи не найнижчою у світі – близько 900 доларів. Для порівняння: у 2015 р. курс терапії ВГС з використанням ППД коштував десятки тисяч доларів і через високу вартість був практично недоступний для переважної більшості хворих. Завдяки роботі Альянсу та наших партнерів ціну на ППД для України було знижено в десятки разів.

У 2017 р. Альянс громадського здоров'я у співпраці з Міністерством юстиції України вперше запровадили комплекс заходів з обстеження та лікування ВГС для 50 засуджених з ВІЛ-інфекцією. За попередніми результатами проведених лабораторних досліджень, у засуджених, які вже пройшли курс терапії ВГС, його ефективність дорівнює 98%.

Про акцію «Гепатит С: Час тестуватись. Час лікуватись!»

Акцію було організовано Альянсом громадського здоров'я у партнерстві з БО МБФ «Вертикаль», Київським міським центром соціальних служб для сім'ї, дітей, молоді, ВБО «Конвіктус Україна», Київським міським центром громадського здоров'я, ВБФ «Дроп ін центр», БО Клуб «Еней», БФ «Надія та Довіра», БО «АЛЬЯНС.ГЛОБАЛ», Товариством Червоного Хреста України та МБО «Позитивні жінки».

Пройти тестування на вірусні гепатити можна й у домашніх умовах, придбавши звичайний швидкий тест в аптечній мережі. Слід розуміти, що позитивний результат швидкого тесту на ВГС не є підставою для діагностування гепатиту. Для встановлення остаточного діагнозу необхідно звернутися до лікаря.

Гаряча лінія з питань вірусних гепатитів: 0-800-50-33-10 (дзвінки в межах України безкоштовні).

Про МБФ «Альянс громадського здоров'я»

Одним з пріоритетних напрямів діяльності організації є боротьба з поширенням епідемії ВГС в Україні та забезпечення діагностики і лікування ВГС для уразливих груп населення. У 2012 р. Альянс ініціював всеукраїнську кампанію «Вимагаємо лікування», основна мета якої – розширення доступу до діагностики та лікування ВГС. З 2015 р. саме за підтримки Альянсу сотні хворих на ВГС в Україні вперше почали отримувати безкоштовно сучасне лікування, після чого аналогічні лікарські препарати почали закуповуватися МОЗ України за кошти державного бюджету.

Рекомендації з профілактики, виявлення, оцінки та лікування підвищеного артеріального тиску в дорослих

Частина 2

Продовження. Початок у №13-14.

Лікування підвищеного артеріального тиску (АТ)

Лікарі, які ведуть дорослих пацієнтів з підвищеним АТ, повинні зосередитися на загальному стані здоров'я з акцентом на зниження ризику небажаних кардіоваскулярних подій. Слід коригувати фактори ризику; застосовувати як фармакологічне, так і нефармакологічне лікування. За умов зростання АТ та ризику серцево-судинних катастроф потрібно інтенсифікувати лікування.

Фармакологічне лікування

Рекомендації. Застосування антигіпертензивних препаратів (АГП) рекомендовано для вторинної профілактики повторних кардіоваскулярних подій у пацієнтів з клінічно вираженим серцево-судинним захворюванням (ССЗ) та середнім систолічним АТ (САТ) ≥130 мм рт. ст. чи середнім діастолічним АТ (ДАТ) ≥80 мм рт. ст. та для первинної профілактики у дорослих з оціненим 10-річним ризиком атеросклеротичних ССЗ ≥10% та середнім САТ ≥130 мм рт. ст. чи середнім ДАТ ≥80 мм рт. ст.

Застосування АГП рекомендовано для первинної профілактики ССЗ у дорослих осіб без анамнезу ССЗ та з оціненим 10-річним ризиком атеросклеротичних ССЗ <10% та середнім САТ ≥140 мм рт. ст. чи середнім ДАТ ≥90 мм рт. ст.

Застосування комбінації ступеня абсолютного кардіоваскулярного ризику (КВР) та рівня АТ для вибору лікування є більш економічно доцільним, ніж орієнтація виключно на АТ. Для оцінки 10-річного ризику розвитку атеросклеротичних ССЗ рекомендується користуватися онлайн-калькулятором Американської колегії кардіології та Американської асоціації серця (http://tools.acc.org/ASCVD-Risk- Estimator/). Цей калькулятор розрахований на дорослих жителів США віком 40-79 років, що не приймають статинів. Для осіб >79 років 10-річний ризик зазвичай перевищує 10%, тому поріг САТ на початку антигіпертензивної терапії (АГТ) становить 130 мм рт. ст.

Спостереження після первинного визначення АТ

Рекомендації. Дорослим з підвищеним АТ чи артеріальною гіпертензією (АГ) 1 ступеня, 10-річний ризик атеросклеротичних ССЗ яких становить <10%, слід призначати нефармакологічну терапію та повторну оцінку АТ через 3-6 міс.

Дорослим з АГ 1 ступеня, 10-річний ризик атеросклеротичних ССЗ яких становить ≥10%, слід одразу призначати сполучення нефармакологічної терапії та АГП, а також повторну оцінку АТ через 1 міс.

Дорослим з АГ 2 ступеня призначається сполучення нефармакологічної терапії та АГП (два препарати різних класів). Лікарю первинної ланки слід повторно оглянути таких пацієнтів та оцінити їхній АТ впродовж 1 міс після постановки діагнозу.

Дорослим з дуже високим АТ (САТ ≥180 мм рт. ст. чи ДАТ ≥110 мм рт. ст.) слід негайно провести оцінку клінічного стану та призначити АГТ.

Для дорослих з нормальним АТ рекомендована повторна оцінка АТ щороку.

Швидка оцінка клінічного стану та негайне лікування пацієнтів з АГ 2 ступеня за допомогою комбінації АГП та нефармакологічної терапії необхідна у зв'язку з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій у цій підгрупі пацієнтів, особливо за наявності множинних факторів ризику чи пошкодження органів-мішеней. За умов дуже високого АТ лікування спрямоване на зниження ризику пошкодження органів-мішеней. Термін призначення ліків залежить від стану пацієнта та наявності ускладнень ССЗ, але терапію слід розпочати щонайбільше через 1 тиж.

Загальні принципи фармакотерапії АГ

Рекомендації. Одночасне застосування інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатора рецепторів до ангіотензину II (БРА) та/або прямого інгібітора реніну є потенційно шкідливим та не рекомендованим для лікування осіб з АГ.

Значна частина сучасних клінічних досліджень продемонструвала, що антигіпертензивна фармакотерапія не тільки знижує АТ, а й зменшує ризик ССЗ, цереброваскулярних ускладнень та смерті. Основними групами АГП є тіазидні діуретики, ІАПФ, БРА та блокатори кальцієвих каналів (БКК). Багато пацієнтів можуть розпочати лікування з одного препарату, однак за умов АГ 2 ступеня слід стартувати одразу з двох препаратів різних класів. При виборі цих засобів варто врахувати такі фактори, як вік, прийом інших медикаментів, рівень комплаєнсу, міжлікарська взаємодія, загальний план лікування, фінансові витрати, коморбідні стани.

Вагома кількість пацієнтів, що стартували з монотерапії, у подальшому можуть потребувати двох препаратів для досягнення цільового АТ. При додаванні у план лікування другого АГП потрібно врахувати механізм дії, призначаючи препарат, що блокує компенсаторні відповіді на стартовий АГП чи впливає на інший пресорний механізм. Наприклад, тіазиди стимулюють ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, тому додавання ІАПФ чи БРА до тіазиду дозволяє отримати додатковий антигіпертензивний ефект.

Застосування комбінованої терапії у вигляді фіксованих комбінацій покращує прихильність до лікування, однак варто зазначити, що велика кількість потрійних комбінацій містить дозу тіазидного діуретика, меншу за оптимальну.

Слід уникати поєднання препаратів з подібним механізмом дії чи клінічним ефектом, наприклад двох АГП одного класу. Винятками є сполучення тіазидних, К-зберігаючих та/або петльових діуретиків, а також дигідропіридинового та недигідропіридинового БКК.

Цільовий АТ

Рекомендації. Для дорослих з підтвердженою АГ та наявним ССЗ чи 10-річним ризиком атеросклеротичних ССЗ ≥10% цільовий АТ становить <130/80 мм рт. ст.

Для дорослих з підтвердженою АГ без чинників підвищеного КВР також може бути доцільним досягнення АТ <130/80 мм рт. ст.

Вибір препарату першої лінії

Препарати першої лінії лікування АГ включають тіазидні діуретики, БКК, ІАПФ та БРА. Переважна більшість осіб, що потребують фармакотерапії АГ, досягають найкращих результатів за умов стартової терапії двома препаратами. Якщо ж можливе лікування одним засобом, слід обирати його з огляду на коморбідні стани. Наприклад, пряме порівняння показало, що хлорталідон є кращим, ніж амлодипін та лізиноприл, у запобіганні серцевій недостатності (СН), а ІАПФ та бета-адреноблокатори (БАБ) менш дієві, ніж тіазидні діуретики та БКК, у запобіганні інсульту.

У високоякісних рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) було встановлено, що ССЗ здатні запобігати 5 класів АГП: діуретики, ІАПФ, БРА, БКК та БАБ. Згідно з деякими дослідженнями, оптимальною стартовою терапією є діуретики, зокрема тіазидоподібний препарат тривалої дії хлорталідон. Дещо гірші результати стосовно ефективності БАБ у порівнянні з іншими чотирма класами АГП можуть бути пояснені включенням до метааналізів РКД за участю БАБ, що більше не рекомендуються для профілактики ССЗ.

Вибір стартового лікування: монотерапія чи комбінація

Рекомендації. Початок АГТ з двох препаратів першої лінії двох різних класів у вигляді окремих медикаментів чи фіксованої комбінації рекомендований дорослим з АГ 2 ступеня та середнім АТ, що більш ніж на 20/10 мм рт. ст. перевищує їхній цільовий показник.

Початок АГТ з одного АГП з подальшою титрацією дози та поступовим додаванням інших засобів (за потреби) є доцільним у дорослих з АГ 1 ступеня та цільовим АТ <130/80 мм рт. ст.

Поступовий покроковий підхід, що полягає у початку АГТ з одного препарату з подальшою титрацією дози та додаванням інших АГП, може бути доцільним для осіб похилого віку, людей з анамнезом гіпотензії чи побічних ефектів АГП.

Контрольна оцінка стану пацієнта

Рекомендації. Особи, що розпочали АГТ чи змінили план лікування, мають щомісяця звертатися до лікаря для контролю комплаєнсу та відповіді на терапію до досягнення контролю АТ.

Спостереження за пацієнтом після початку АГТ має передбачати системний підхід, у т. ч. домашнє моніторування АТ, догляд за участю мультидисциплінарної команди, підключення телемедичних технологій.

Контрольна оцінка стану пацієнта має включати оцінку контролю АТ, виявлення ортостатичної гіпотензії, побічних ефектів АГТ, комплаєнсу стосовно препаратів та способу життя, потреби у корекції доз, лабораторні дослідження (у т. ч. електроліти, функція нирок) та інші способи оцінки пошкодження органів-мішеней.

АГ у пацієнтів з коморбідними станами

Деякі коморбідні стани впливають на прийняття рішень стосовно лікування АГ. Серед них – ішемічна хвороба серця (ІХС), СН зі зниженою та збереженою фракцією викиду (ФВ), хронічні хвороби нирок (ХХН), цереброваскулярні хвороби (ЦВХ), фібриляція передсердь (ФП), хвороби периферійних артерій, цукровий діабет (ЦД), метаболічний синдром.

Стабільна ІХС (СІХС)

Рекомендації. Цільовим тиском для дорослих з СІХС та АГ є <130/80 мм рт. ст.

Дорослим з СІХС та АГ (АТ ≥130/80 мм рт. ст.) у ролі терапії першої лінії слід призначати медикаменти (БАБ, ІАПФ, БРА) в залежності від супутніх показань (перенесений інфаркт міокарда (ІМ), стабільна стенокардія) з додаванням інших АГП (дигідропіридинові БКК, тіазидні діуретики та/або антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів) для подальшого контролю АГ.

Дорослим з стенокардією та стійкою неконтрольованою АГ рекомендовано додавання до БАБ дигідропіридинових БКК.

Дорослим, що перенесли ІМ чи гострий коронарний синдром, доцільно продовжувати довготермінове лікування АГ рекомендованими БАБ впродовж 3 та більше років.

БАБ та/або БКК можуть бути розглянуті як засоби для контролю АГ у пацієнтів з ІХС без СН зі зниженою ФВ, які перенесли ІМ більше 3 років тому та мають стенокардію.

Серцева недостатність

Рекомендації. У дорослих з підвищеним ризиком розвитку СН оптимальний АТ має складати <130/80 мм рт. ст.

Дорослим з СН зі зниженою ФВ та АГ слід призначати рекомендовані сучасними вказівками АГП та титрувати дозу до досягнення АТ <130/80 мм рт. ст.

Недигідропіридинові БКК не рекомендовані для лікування АГ у дорослих з СН зі зниженою ФВ.

Дорослим з СН зі збереженою ФВ та симптомами перевантаження рідиною для контроля АГ слід призначати діуретики.

Дорослим з СН зі збереженою ФВ та стійкою АГ після лікування перевантаження рідиною слід призначити ІАПФ чи БРА та БАБ і титрувати дози до досягнення САТ <130 мм рт. ст.

ХХН

Рекомендації. Дорослим з АГ та ХХН слід досягати цільового АТ < 130/80 мм рт. ст.

У дорослих з АГ та ХХН (стадія ≥3 або стадія 1 чи 2 з альбумінурією ≥300 мг/добу чи співвідношенням альбуміну до креатиніну в першій ранковій порції сечі ≥300 мг/г) доцільним є лікування ІАПФ з метою сповільнення прогресування хвороби нирок.

У дорослих з АГ та ХХН (стадія ≥3 або стадія 1 чи 2 з альбумінурією ≥300 мг/добу чи співвідношенням альбуміну до креатиніну в першій ранковій порції сечі ≥300 мг/г) може бути доцільним лікування БРА, якщо пацієнт не переносить ІАПФ.

ЦВХ

Рекомендації. У дорослих з внутрішньомозковим крововиливом та САТ >220 мм рт. ст. доцільно застосовувати постійні внутрішньовенні інфузії медикаментів з метою зниження САТ та ретельне моніторування АТ.

Негайне зниження САТ до <140 мм рт. ст. у дорослих з спонтанним внутрішньомозковим крововиливом, що звернулися за медичною допомогою в межах 6 год після події та мають САТ у межах 150-220 мм рт. ст., не знижує смертність чи ймовірність тяжкої інвалідності і може бути потенційно шкідливим.

У дорослих з гострим ішемічним інсультом та підвищеним АТ, які відповідають критеріям для лікування внутрішньовенним тканинним активатором плазміногену, слід повільно знижувати АТ до <185/110 мм рт. ст. до початку тромболітичної терапії.

У дорослих з гострим ішемічним інсультом слід довести АТ до <185/110 мм рт. ст. до призначення внутрішньовенного введення тканинного активатора плазміногену та підтримувати його на такому рівні впродовж щонайменше першої доби після початку медикаментозної терапії.

Початок або продовження АГТ під час стаціонарного лікування у пацієнтів з АТ >140/90 мм рт. ст., які є неврологічно стабільними, є безпечним та доцільним для довготермінового контролю АТ за відсутності протипоказань.

У пацієнтів з АТ ≥220/120 мм рт. ст., які не отримали альтеплазу внутрішньовенно чи не підлягали ендоваскулярним втручанням і не мають коморбідних станів, що вимагають невідкладної АГТ, переваги початку чи продовження лікування АГ протягом перших 48-72 год після події з'ясовані нечітко. Може бути доцільним зниження АТ на 15% впродовж перших 24 год після початку інсульту.

У пацієнтів з АТ <220/120 мм рт. ст., які не підлягали внутрішньовенному тромболізису чи ендоваскулярним втручанням і не мають коморбідних станів, що вимагають невідкладної АГТ, початок чи продовження лікування АГ протягом перших 48-72 год після гострого ішемічного інсульту неефективне для запобігання смерті чи узалежнення від догляду.

Дорослим, що попередньо лікувалися АГП, які перенесли інсульт чи транзиторну ішемічну атаку (ТІА), слід продовжити АГТ через кілька днів після події для зниження ризику повторного інсульту та інших судинних подій.

Для дорослих, що перенесли інсульт чи ТІА, корисним є лікування тіазидним діуретиком, ІАПФ чи БРА, або комбінацією тіазидного діуретика з ІАПФ.

Дорослим, що раніше не лікувалися з приводу АГ, які перенесли інсульт чи ТІА та мають встановлений АТ ≥140/90 мм рт. ст., слід призначати АГТ через кілька днів після події для зниження ризику повторного інсульту та інших судинних подій.

Для дорослих, що перенесли інсульт чи ТІА, вибір АГП має бути індивідуалізованим та відбуватися з урахуванням коморбідних станів та фармакологічного класу засобу.

Для дорослих, що перенесли інсульт чи ТІА, доцільним може бути цільовий тиск <130/80 мм рт. ст.

Для дорослих з лакунарним інсультом доцільним може бути цільовим САТ <130 мм рт. ст.

У дорослих, що раніше не лікувалися з приводу АГ, які перенесли ішемічний інсульт чи ТІА та мають САТ <140 мм рт. ст. та ДАТ < 90 мм рт. ст., користь початку АГТ добре не встановлена.

Хвороби периферійних судин

Рекомендації. Дорослих з АГ та хворобами периферійних судин слід лікувати так само, як і дорослих з АГ без хвороб периферійних судин.

Цукровий діабет

Рекомендації. У дорослих з ЦД та АГ медикаментозну АГТ слід розпочинати при АТ ≥130/80 мм рт. ст. до досягнення цільового АТ <130/80 мм рт. ст.

У дорослих з ЦД та АГ корисними та ефективними є всі класи АГП першої лінії (діуретики, ІАПФ, БРА, БКК).

За наявності альбумінурії у дорослих з ЦД та АГ варто розглянути застосування ІАПФ чи БРА.

Фібриляція перед сердь

Рекомендації. Лікування АГ за допомогою БРА може запобігати розвитку ФП.

Клапанні ураження серця

Рекомендації. У дорослих з асимптоматичним стенозом аортального клапана АГ слід лікувати фармакотерапією, розпочинаючи з низьких доз та поступово нарощуючи дозу за потреби.

У пацієнтів з хронічною недостатністю аортального клапана доцільним є лікування систолічної АГ за допомогою засобів, що не сповільнюють частоту серцевих скорочень, тобто варто уникати БАБ.

Хвороби аорти

Рекомендації. Пацієнтам з АГ та хворобами грудного відділу аорти для АГТ перевагу слід надавати БАБ.

Окремі групи пацієнтів

Жінки

У дослідженні SPRINT не було виявлено доказів зв'язку ефекту лікування зі статтю, що було підтверджено і у великому метааналізі 31 РКД за участю ≈100 тис. чоловіків та ≈90 тис. жінок з АГ. БКК демонструють дещо більшу перевагу у запобіганні інсульту в порівнянні з ІАПФ у жінок, ніж у чоловіків, однак зменшують смертність від усіх причин у порівнянні з плацебо у чоловіків, але не у жінок. Прийом БАБ асоціювався зі зниженою смертністю у чоловіків, але не у жінок, хоча цей результат може бути наслідком низької частоти серцево-судинних подій у жінок. Згідно з результатами дослідження TOMHS, побічні ефекти АГТ вдвічі частіше зустрічаються у жінок, ніж у чоловіків. У жінок частіше виникає ІАПФ-індукований кашель та набряки внаслідок прийому БКК, ніж у чоловіків. На тлі вживання діуретиків у жінок частіше розвивається гіпокаліємія та гіпонатріємія, але рідше – подагра.

Вагітні

Рекомендації. Жінок з АГ, що завагітніли чи планують вагітність, слід перевести на лікування метилдопою, ніфедипіном та/або лабеталолом під час вагітності.

Жінок з АГ, що завагітніли, не слід лікувати ІАПФ, БРА чи прямими інгібіторами реніну.

Особи похилого віку

Рекомендації. Лікування АГ з цільовим показником САТ <130 мм рт. ст. рекомендовано амбулаторним пацієнтам ≥65 р., що не проживають у закладах догляду за пристарілими, з середнім САТ ≥130 мм рт. ст.

Для осіб ≥65 р. з АГ та помірною кількістю коморбідних станів і обмеженою очікуваною тривалістю життя при прийнятті рішень стосовно інтенсивності зниження АТ та вибору АГП слід врахувати клінічний стан пацієнта і його побажання та застосувати мультидисциплінарний підхід для оцінки співвідношення ризиків та переваг.

Лікування підвищеного АТ у осіб похилого віку є складним у зв'язку з різноманітністю коморбідних станів, поліпрагмазією, сильною слабкістю, когнітивними порушеннями та варіабельною очікуваною тривалістю життя. Однак протягом останніх 3 декад РКД АГТ включали великі кількості осіб похилого віку, і в кожному випадку, у т. ч. тоді, коли цільовий САТ був <120 мм рт. ст., інтенсивніше лікування безпечно знижувало ризик ССЗ для осіб віком 65, 75 та 80 р. Також було показано, що покращений контроль АТ не загострює ортостатичну гіпотензію та не має негативного впливу на кількість падінь. Слід зазначити, що, наприклад, дослідження SPRINT не включало учасників з АТ <110 мм рт. ст. у стоячому положенні. Загалом, незважаючи на складність догляду та лікування осіб похилого віку з АГ, РКД продемонстрували, що у багатьох таких осіб, що не проживають у закладах догляду за пристарілими, навіть від 80 р., цільові показники АТ не мають відрізнятися від аналогічних показників у осіб <65 р. Однак клініцистам слід вкрай обережно титрувати АГП та моніторувати АТ у пацієнтів з великою кількістю коморбідних станів. Варто зауважити, що великі РКД виключали осіб, що проживають у закладах догляду за пристарілими, а також пацієнтів з домінуючою в клінічній картині деменцією та значною СН.

Інше

Резистентна (РезАГ) та рефрактерна (РефАГ) АГ

РезАГ діагностується в разі, якщо пацієнт приймає три АГП з взаємодоповнюючими механізмами дії, одним з яких є діуретик, однак не досягає контролю АТ, або у разі контролю АТ за допомогою ≥4 медикаментів. За умов діагностики АГ при АТ >140/90 мм рт. ст. частота РезАГ серед дорослого населення становить близько 13%. Факторами ризику РезАГ є похилий вік, ожиріння, ХХН, приналежність до негроїдної раси, ЦД. Вважається, що при РезАГ ризик ІМ, інсульту, термінальних стадій ХХН в 2-6 разів вище, ніж у гіпертоніків без РезАГ. До встановлення діагнозу РезАГ слід розглянути ймовірність псевдорезистентності внаслідок помилок вимірювання АТ, гіпертензії білого халата, низької прихильності до лікування, а також провести скринінг вторинних АГ.

Термін «РефАГ» застосовується, щоб охарактеризувати екстремальний варіант невдачі АГТ. РефАГ – це неможливість контролювати АТ, незважаючи на застосування щонайменше 5 АГП різних класів, у т. ч. тіазидоподібного діуретика тривалої дії, наприклад хлорталідону, та антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів, наприклад спіронолактону.

Лікування РезАГ передбачає покращення прихильності до лікування, виявлення та корекцію вторинних АГ, вплив на інші важливі характеристики пацієнта. Фармакотерапія цього стану повинна включати комбінації медикаментів з взаємодоповнюючими механізмами дії, що дозволяє покращити контроль АТ на тлі пом'якшення небажаних супутніх ефектів (затримка рідини, рефлекторна тахікардія). Звичний трикомпонентний режим лікування включає БКК, інгібітор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та хлорталідон. Вагомі докази свідчать, що додавання спіронолактону до багатокомпонентної АГТ супроводжується значним зниженням АТ у порівнянні з плацебо. Також є підтвердження того, що у резистентних до звичних комбінацій пацієнтів дієвим є додавання гідралазину чи міноксидилу.

Деякі дослідження вивчали пристрої, що перешкоджають активності симпатичних нервів (стимуляція каротидних барорецепторів, катетерна абляція симпатичних нервів нирок); однак ці випробування не забезпечили достатньої доказової бази для того, щоб рекомендувати ці пристрої для лікування РезАГ.

Гіпертензивні кризи (ГК)

Рекомендації. Для осіб з ускладненим ГК рекомендована госпіталізація до відділення інтенсивної терапії для постійного моніторування АТ та пошкодження органів-мішеней, а також для парентерального введення необхідних засобів.

У осіб з вагомим ускладненням ГК (наприклад тяжка прееклампсія чи еклампсія, криз феохромоцитоми) САТ слід знижувати до <140 мм рт. ст. під час першої години кризу, а за умов розшарування аорти – до <120 мм рт. ст.

У дорослих без вагомого ускладнення ГК САТ слід знижувати на не більш ніж 25% впродовж першої години; далі – за умов стабільного стану, до 160/100 мм рт. ст. протягом наступних 2-6 год; далі – обережно до нормальних рівнів протягом наступних 24-48 год.

На противагу цьому неускладнені ГК не передбачають гострих чи прогресуючих змін у органах-мішенях і часто наслідком відміни чи недотримання режиму АГТ. Цих пацієнтів слід лікувати шляхом відновлення чи інтенсифікації АГТ та за потреби коригувати тривожні розлади. Для таких хворих немає показань для госпіталізації у відділення невідкладної терапії чи будь-яке інше, а також для невідкладного зниження АТ.

Зниження когнітивних здібностей та деменція

Рекомендації. У дорослих з АГ зниження АТ є доцільним для запобігання зниженню когнітивних здібностей та розвитку деменції.

Пацієнти, що підлягають хірургічним втручанням

Рекомендації. Пацієнти з АГ, які приймають БАБ, що підлягають великим хірургічним втручанням, мають продовжити лікування БАБ.

У пацієнтів з АГ, які підлягають плановим хірургічним втручанням, доцільно продовжувати фармакотерапію АГ до операції.

У пацієнтів з АГ, що підлягають великим хірургічним втручанням, можна розглянути припинення вживання ІАПФ чи БРА.

У пацієнтів з запланованими великими хірургічними втручаннями та САТ ≥180 мм рт. ст. чи ДАТ ≥110 мм рт. ст. можна розглянути відкладення операції.

Для пацієнтів, що підлягають хірургічним втручанням, швидке преопераційне припинення вживання БАБ чи клонідину є потенційно небезпечним.

Не треба розпочинати терапію БАБ у день операції у осіб, які раніше ніколи не приймали цих АГП.

Пацієнтів з інтраопераційною АГ треба лікувати за допомогою внутрішньовенних засобів до того часу, коли можна буде продовжити пероральну АГТ.

Стратегії покращення прихильності до АГТ

Рекомендації. У дорослих з АГ прийом АГП один раз на день є більш сприятливим для підвищення прихильності до АГТ, ніж кількаразовий прийом.

Застосування комбінованих засобів є більш сприятливим для підвищення прихильності до АГТ, ніж прийом окремих їх компонентів.

Інформаційні технології в покращенні контролю АГ

Рекомендації. Застосування електронних історій хвороби та реєстрів пацієнтів сприяє виявленню пацієнтів з недіагностованою чи недолікованою АГ.

Застосування електронних історій хвороби чи реєстрів пацієнтів сприяє вибору правильних напрямів у стратегіях, спрямованих на покращення контролю АГ.

Методики телемедицини можуть бути корисними допоміжними технологіями у зниженні АТ у дорослих з АГ.

Методики телемедицини, системи «цифрового здоров'я» та застосування мобільного зв'язку в цій галузі є новими інструментами, здатними покращити ведення пацієнтів з АГ. До того ж важливими компонентами контролю маси тіла та інших аспектів модифікації способу життя можуть бути соціальні мережі та різноманітні електронні технології.

Рекомендації. Кожен дорослий з АГ повинен мати чіткий деталізований та заснований на доказах план лікування та профілактики, який забезпечує досягнення цілей терапії, заохочує до ефективного лікування коморбідних станів, допомагає у регулярному контролі та підтримці прихильності до фармакотерапії ССЗ.

Стаття друкується в скороченні.

Whelton P.K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018;71: e127-248.

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

Н.В. Бездетко, д.м.н., профессор, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Оригинальные и генерические лекарства в кардиологии: актуальные вопросы взаимозаменяемости препаратов бисопролола

Н.В. Бездетко

Современную фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) невозможно представить без β-адреноблокаторов (БАБ). Войдя в клиническую практику в начале 1960-х годов, БАБ до сих пор остаются фундаментом лекарственной терапии таких тяжелых и социально значимых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

За более чем полувековую историю клинического применения в этой группе препаратов появились более эффективные и безопасные лекарства – селективные блокаторы β_1-адренорецепторов. Благодаря высокой селективности в отношении β_1-адренорецепторов миокарда они обладают более благоприятной переносимостью при длительном применении и убедительной доказательной базой в аспекте долгосрочного прогноза жизни при лечении АГ, ИБС и ХСН.

Одним из представителей кардиоселективных БАБ является бисопролол. С учетом мощной доказательной базы эффективности и безопасности применения в качестве средства для лечения ИБС, ХСН, АГ и аритмий бисопролол входит в Перечень важнейших лекарств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и занимает достойное место в арсенале лечебных средств каждого кардиолога и семейного врача.

Как фармакологически активная субстанция бисопролол был запатентован в 1976 г., а спустя 10 лет, в 1986-м, был одобрен для медицинского использования. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики бисопролола (выраженная кардиоселективность, возможность применения у коморбидных пациентов, высокая биодоступность, отсутствие значимых лекарственных взаимодействий, двойной механизм элиминации) и положительный опыт клинического применения оригинального препарата способствовали появлению на фармацевтическом рынке многочисленных копий. Начиная с 2002 г. количество генериков бисопролола постоянно увеличивается. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) рекомендует к применению 16 лекарственных препаратов (ЛП) бисопролола от 8 производителей. В Украине бисопролол доступен под 29 торговыми наименованиями (ТН), которым соответствует 70 ЛП (20 отечественных и 50 зарубежного производства), из них 48 представлены в последнем выпуске Государственного формуляра лекарственных средств. Такое количество аналогов, содержащих одно и то же действующее вещество, чрезвычайно усложняет задачу выбора оптимального препарата для конкретного больного. Как у врача, так и у пациента возникает закономерный вопрос: чем различаются эти препараты? Есть ли между ними отличия в эффективности и безопасности или разница только в цене?

Безусловно, определенные различия имеются. **Конкор – оригинальный препарат бисопролола**. Все остальные – генерические копии. Чтобы сделать обоснованный выбор между оригинальным препаратом и его копиями, врач должен четко понимать различия между ними. Начнем с определения.

Согласно нормативным документам Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, оригинальный (инновационный) лекарственный препарат – препарат, впервые в мире зарегистрированный на основе полной документации, касающейся его эффективности, безопасности и качества (полного регистрационного досье).

Генерический лекарственный препарат (генерик) – лекарственный препарат, который имеет тот же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный препарат, и взаимозаменяемость которого с референтным препаратом доказана соответствующими исследованиями. Различные соли, простые и сложные эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества (ДВ) считаются одним и тем же действующим веществом при условии, что они существенно не отличаются с точки зрения безопасности и эффективности. Различные лекарственные формы орального применения с немедленным высвобождением действующего вещества считаются одной и той же лекарственной формой. Эти определения полностью согласуются с международными документами – положениями ВОЗ, FDA, лекарственным законодательством других стран. **Наличие полного комплекса доклинических (in vitro и in vivo на лабораторных животных) и клинических (на здоровых добровольцах и различных контингентах пациентов) исследований – основное отличие оригинального бисопролола (препарат Конкор)**.

Клинико-фармакологические особенности бисопролола, его эффективность и безопасность применения изучены в 72 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) II и III фазы. В настоящее время проводится еще 11 РКИ IV фазы (углубленное пострегистрационное исследование препарата). Все эти исследования проведены с использованием оригинального препарата Конкор.

Безопасность применения и переносимость бисопролола после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), сахарным диабетом (СД), идиопатической легочной гипертензией изучались с применением конкретно препарата Конкор. Также именно на Конкоре показан благоприятный профиль метаболической безопасности бисопролола, изучены особенности фармакокинетического взаимодействия бисопролола и розувастатина, доказано отсутствие влияния на сексуальную функцию у мужчин.

Для генерических ЛП действующим законодательством (как украинским, так и международным) проведение доклинических и клинических пред- и пострегистрационных исследований не требуется. Это позволяет существенно снизить затраты на создание генерических копий. Таким образом, доказательная база эффективности и безопасности бисопролола – это доказательная база Конкора, которая не может быть автоматически перенесена на любой из его генериков.

Для регистрации на фармацевтическом рынке генерики должны подтвердить фармацевтическую, биологическую и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. Остановимся немного подробнее на моментах, которые могут влиять на эффективность и безопасность воспроизведенных лекарств.

Фармацевтическая эквивалентность

Фармацевтическая эквивалентность предполагает, что оригинальный и генерический препараты содержат одно и то же ДВ в одинаковом количестве. Не требуется, а соответственно, не определяется эквивалентность изомерного состава ДВ в оригинальных препаратах и генериках, хотя явление изомерии – внутримолекулярное изменение структуры химического вещества при сохранении постоянства его состава – имеет большое значение для фармакологической активности.

Хорошо известно, что молекулы лекарственных веществ взаимодействуют с четко определенными, специфическими именно для этого лекарственного вещества биомолекулами организма человека. При этом для взаимодействия необходимо полное структурное соответствие («подходят, как ключ к замку»).

Изомеры одного и того же ДВ за счет различной пространственной структуры обладают неодинаковым сродством к соответствующим молекулам организма человека («ключ не соответствует замку») и, как следствие, оказывают неодинаковое терапевтическое воздействие, обладают различной эффективностью и безопасностью.

Это положение особенно важно для лекарственных средств медиаторного действия, к которым относится БАБ бисопролол. Специфичность активного центра β-рецептора в отношении стереоизомеров блокаторов – его важнейшая биологическая характеристика. Общей закономерностью фармакологических свойств БАБ является различная фармакологическая активность их изомеров – (S)-изомеры по β-блокирующим свойствам, как правило, в 50-100 раз превосходят (R)-формы, а так называемые неспецифические свойства (например, внутренняя симпатомиметическая активность) свойственна (R)-стереоизомеру. Следует подчеркнуть, что у молекулы бисопролола, как у всех БАБ, существует несколько стереохимических изомеров, которые имеют различия как в фармакодинамике, так и в метаболизме в организме человека.

Не менее значимо в процессе создания лекарств и явление полиморфизма кристаллов. Полиморфизм – это способность веществ существовать в разных кристаллических структурах. Классический пример полиморфизма – углерод, который имеет две полиморфные модификации: кубическую (алмаз) и гексагональную (графит). **На сегодня явление полиморфизма показано для более чем 80% фармацевтических субстанций, в том числе для бисопролола**. Каждая из известных модификаций является стойкой и образуется при соответствующих термодинамических условиях в процессе синтеза действующей субстанции, а в дальнейшем в процессе производства таблетированной лекарственной формы.

Вклад явления оптической изомерии и полиморфизма в терапевтическую неэквивалентность генериков весьма значителен. Разные производители в зависимости от способа синтеза получают ДВ бисопролола в виде смеси с различным соотношением изомеров. Вполне вероятно, что это может влиять на фармакологическую активность произведенных на их основе ЛП. Способ и условия синтеза ДВ, а также технология производства таблетированной лекарственной формы оказывают принципиальное влияние на кристаллическую структуру ДВ. Молекула оригинального препарата **Конкор состоит из (S)- и (R)-изомеров в строго определенных пропорциях, имеет строго определенную кристаллическую структуру. Именно с этой точки зрения становится понятным, почему доказанной высокой кардиоселективностью и безопасностью обладает только оригинальный препарат бисопролола**.

Отличия в способе синтеза ДВ могут также приводить к получению медикамента, обладающего более высоким, чем в оригинальном препарате, содержанием продуктов деградации и технологических примесей.

Генерическим препаратам разрешается отличаться от оригинальных ЛП составом вспомогательных компонентов (ВК), хотя эти вещества могут оказать существенное влияние на фармакологическую активность готового лекарственного средства. От ВК зависят необходимая твердость и прочность, растворимость, время высвобождения, стабильность ДВ при хранении. Многие ВК производят химическим путем, поэтому, как и любые другие синтезируемые вещества, они могут содержать примеси, образовавшиеся в процессе производства, транспортировки, хранения, а также перешедшие в готовый продукт из сырья и материалов. Уровень таких примесей может существенно различаться. Таким образом, изменения в составе ВК способны повлиять на биодоступность ДВ, стабильность препарата при хранении, частоту нежелательных побочных реакций, развитие проявлений аллергии. В таблетке Конкора ВК составляют более 98% от состава. С учетом этого факта важность состава ВК в генериках бисопролола становится очевидной.

Биологическая эквивалентность

Биологическая эквивалентность предусматривает, что фармацевтически эквивалентные препараты имеют сравнимую биодоступность – скорость и степень всасывания ДВ в системный кровоток. Биоэквивалентность устанавливается в экспериментальных исследованиях с участием

ограниченного количества здоровых добровольцев. При этом по регламенту ВОЗ и ЕС допускается различие в показателях биодоступности оригинального препарата и его генерика в пределах 20% (соответственно, разница между отдельными препаратами может достигать 40%). Оценка биоэквивалентности является достаточно сложным и дорогостоящим исследованием, поэтому далеко не для всех генерических препаратов бисопролола она проводилась.

Доказанная биоэквивалентность генерика оригиналу с высокой степенью вероятности позволяет предполагать, но не гарантирует равную терапевтическую эквивалентность. **Биоэквивалентность изучается в исследованиях с участием здоровых добровольцев при однократном введении максимальной терапевтической дозы**. У пациентов с хроническими заболеваниями, особенно с ССЗ, на показатели биодоступности (а значит, и на активную дозу препарата в общем кровотоке) могут влиять многочисленные факторы.

Терапевтическая эквивалентность

Терапевтическая эквивалентность – равная клиническая эффективность и безопасность ЛП, содержащих одно и то же ДВ, – устанавливается при проведении прямых сравнительных клинических исследований.

В США и ЕС по результатам таких исследований генерикам, показавшим терапевтическую эквивалентность с оригиналом, присваивается код А. Генерики, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными оригинальным препаратам, имеют код В. Генерики с кодом А признаются взаимозаменяемыми препаратами и вносятся в специальный справочник, известный как «Оранжевая книга». В настоящее время в справочнике FDA соответствующий код имеют только 7 препаратов бисопролола, более половины которых не зарегистрированы в Украине. В Украине в настоящее время существует аналог «Оранжевой книги» – «Довідник еквівалентності лікарських засобів». Это первое в Украине издание, которое на основании документации, поданной в Фармцентр МЗ, информирует о том, для каких генерических ЛП, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, доказана биоэквивалентность оригиналу.

Фармакоэкономические аспекты генерической замены

Основное и единственное преимущество генерических препаратов перед оригинальными – более низкая цена. Однако цена препарата – это не одно и то же, что цена курса лечения. Более дешевые генерики могут отличаться от оригинального ЛП по клинической эффективности (многочисленные причины этого описаны выше). Для достижения необходимого терапевтического эффекта приходится увеличивать дозу генерика, что, в свою очередь, сказывается на стоимости терапии. Это положение подтверждается рядом клинических исследований.

В исследовании С.Н. Толпыгиной и С.Ю. Марцевича проводилось сравнение терапевтической эффективности и затрат на лечение оригинальным бисопрололом Конкор и одним из его генериков. При одинаковой переносимости препаратов Конкор проявил большую клиническую эффективность: через 2 нед терапии в группе Конкора целевого уровня артериального давления (АД) достигли 62% больных, тогда как в группе генерика – лишь 43%; через 6 нед – 84 и 62% соответственно. Для достижения равного эффекта дозу генерика пришлось увеличить в 1,2 раза, 35% пациентов для должного гипотензивного эффекта был добавлен второй препарат (в группе Конкора – только 13%). В итоге суммарные затраты на обеспечение эквивалентного гипотензивного эффекта при применении Конкора оказались ниже по сравнению с использованием его генерических копий.

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения в течение 6 нед оригинального бисопролола (Конкор) и двух его генериков у пациентов с ИБС проведен Е.И. Тарловской и Т.И. Чудиновских. Установлено, что Конкор значимо превосходит генерические препараты по пульс-урежающему эффекту. **Средняя доза Конкора для достижения целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) была достоверно меньше, чем генериков, за счет чего фармакотерапия оригинальным бисопрололом оказалась экономически более выгодной**.

Н.Ю. Григорьева и соавт. провели сравнение клинической эффективности оригинального бисопролола и генерического ЛП у больных стабильной стенокардией в сочетании с ХОЗЛ. Результаты исследования показали, что целевой диапазон ЧСС и улучшение функции эндотелия достигаются только при назначении оригинального бисопролола (Конкор). Генерический препарат не оказывал влияния на функцию эндотелия: отсутствовали значимые изменения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), а также концентрации в сыворотке метаболитов оксида азота. Через 12 нед у пациентов, принимавших Конкор, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) не изменились, что обусловлено доказанной высокой кардиоселективностью (1:75) оригинального бисопролола. У обследованных, принимавших генерик бисопролола, через 12 нед зарегистрировано статистически значимое ухудшение показателей ФВД.

В продолжение данного исследования Н.Ю. Григорьевой и соавт. проводилась сравнительная оценка терапевтической эквивалентности Конкора и 3 его генериков. Показано, что Конкор оказывал более выраженное действие на ЧСС и показатель ЭЗВД по сравнению с генериками ($p<0,001$). Снижение уровня окислительного стресса было зарегистрировано только в группе больных, принимавших оригинальный бисопролол ($p<0,001$). На основании полученных результатов авторы рекомендуют с целью предупреждения развития нарушений бронхиальной проходимости больным ИБС, имеющим сопутствующее ХОЗЛ, назначать оригинальный бисопролол.

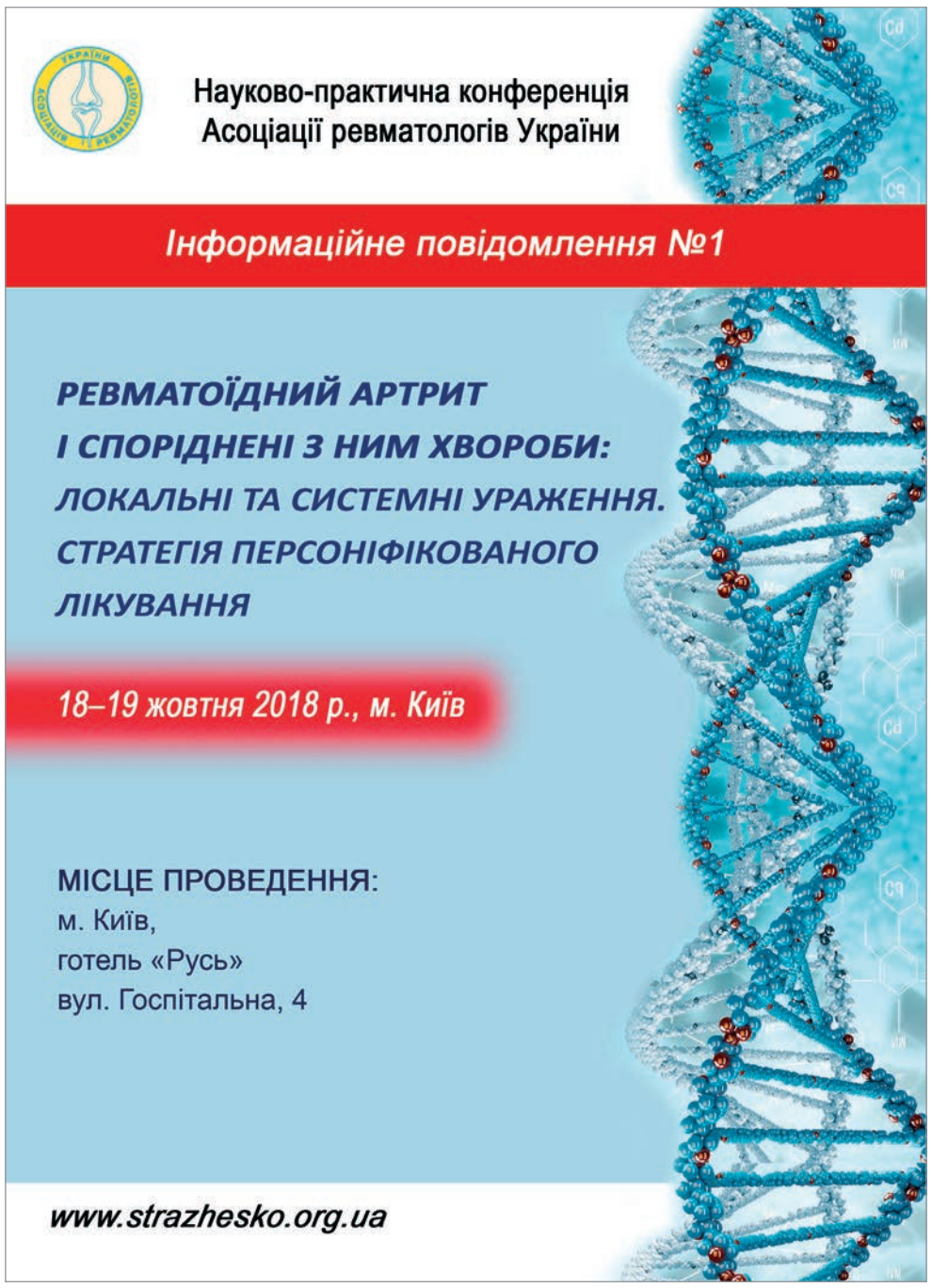
Все вышеизложенное свидетельствует, что оригинальные и генерические препараты не являются полностью идентичными и переносить данные об эффективности и безопасности оригинальных препаратов на их генерические копии можно только при наличии соответствующих сравнительных исследований.

Результаты приведенных выше работ позволяют утверждать, что оригинальный бисопролол Конкор в отличие от генериков обеспечивает пациентам с ССЗ эффективную кардио- и вазопротекцию, контроль ЧСС и АД, высокую безопасность применения, доказанную в многочисленных РКИ. Экономия средств при замене оригинального бисопролола на генерик может оказаться кажущейся за счет увеличения дозы препарата, необходимости назначения дополнительных лекарственных средств для достижения целей терапии.

Список литературы находится в редакции.

UA-CONC-PUB-082018-006

RUS-CIS/CONCO/0818/0063



Доверие к препаратам КРКА — это доверие к европейским инновациям и высокому качеству

ПРЕНЕСА® периндоприл

КО-ПРЕНЕСА® периндоприл и индапамид

БОЛЬШЕ, ЧЕМ ПРОСТО ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

НОВОЕ

1 упаковка №90 для 3 месяцев лечения

95 грн/1 мес*

131 грн/1 мес*

73 грн/1 мес*

115 грн/1 мес*

Более доступная цена – возможность увеличить длительность терапии

ПОКАЗАНИЯ для препарата ПРЕНЕСА

Артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, предотвращение возникновения повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с документально подтвержденной стабильной ИБС. Длительное лечение снижает риск возникновения инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (по результатам исследования «EUROPA»).

Пренесса®. **Состав:** действующее вещество: периндоприла терт-бутиламин; 1 таблетка содержит 4 мг или 8 мг периндоприла в виде соли терт-бутиламина. Пренесса в упаковках № 30, 3 блистера по 10 таблеток. **Фармакотерапевтическая группа**. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Периндоприл. Код АТХ С09А А04. **Клинические характеристики. Показания.** Артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, предотвращение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с документально подтвержденной стабильной ишемической болезнью сердца. Долгосрочное лечение уменьшает риск возникновения инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (по результатам исследования «EUROPA»). Предотвращение повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. **Фармакодинамика.** Периндоприл проявляет активность при слабой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии. Он снижает систолическое и диастолическое АД как в положении лежа, так и в положении стоя. Периндоприл снижает общее периферическое сопротивление, что приводит к уменьшению системного артериального давления. **Побочные реакции:** нарушение сна и перепады настроения, головная боль, головокружение, парестезия. Очень редко: помутнение сознания, нарушение зрения, шум в ушах, артериальная гипотензия, аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, васкулит, кашель, диспноэ, бронхоспазм, эозинофильная пневмония, ринит, тошнота, рвота, боль в животе, дисгевзия, расстройство пищеварения, диарея, запор, сухость во рту, панкреатит, цитолитический или холестатический гепатит, сыпь, зуд, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели, гортани, крапивница, полиморфная эритема, мышечные судороги, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, астения, повышенное потоотделение, снижение уровня гемоглобина, гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, случаи агранулоцитоза и панцитопении, увеличение уровней мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, возникновение обратной гиперкалиемии, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, тяжелой сердечной недостаточностью, реноваскулярной гипертензией. Повышение уровня печеночных трансаминаз и уровня билирубина в сыворотке крови отмечались редко.

Ко-Пренесса®, **показание:** лечение эссенциальной гипертензии.
Состав: действующие вещества: периндоприла терт-бутиламин, индапамид; 1 таблетка содержит 2 мг периндоприла терт-бутиламина и 0,625 мг индапамида, или 4 мг периндоприла терт-бутиламина и 1,25 мг индапамида, или 8 мг периндоприла терт-бутиламина и 2,5 мг индапамида, или 8 мг периндоприла терт-бутиламина и 2,5 мг индапамида. Ко-Пренесса® в упаковках № 30, 3 блистера по 10 таблеток. **Фармакотерапевтическая группа.** Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Периндоприл и диуретики. Код АТХ С09В А04. **Клинические характеристики. Показания:** эссенциальная гипертензия. **Фармакологические свойства. Фармакодинамика.** Ко-Пренесса® — это комбинация периндоприла терт-бутиламиновой соли, ингибитора АПФ и индапамида, сульфонамидного диуретика. Его фармакологическое действие обусловлено свойствами каждого компонента (периндоприла и индапамида) и их аддитивным синергизмом. Характеристика антигипертензивного действия связана с препаратом Ко-Пренесса®: у пациентов с артериальной гипертензией, невзирая на возраст, препарат оказывает, в зависимости от дозы, антигипертензивный эффект на диастолическое и систолическое артериальное давление в положении лежа или стоя. Этот антигипертензивный эффект длится 24 часа. Снижение артериального давления достигается менее чем за один месяц без тахифилаксии; прекращение лечения не вызывает повышения артериального давления.**Эффект, связанный с периндоприлом:** периндоприл проявляет активность при слабой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии. Он снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как в положении лежа, так и в положении стоя. Максимальный гипотензивный эффект достигается через 4–6 часов после одноразового приема препарата и длится не менее 24 часов; окончательные эффекты составляют примерно 80%. У пациентов с обратной реакцией стабилизация артериального давления происходит, в среднем, в течение одного месяца лечения. **Эффект, связанный с индапамидом:** индапамид как монотерапия имеет антигипертензивный эффект, который длится 24 часа. Это происходит при дозах, при которых диуретический эффект является слабым. Его антигипертензивное действие пропорционально улучшению соответствия артерий и снижению общей и артериолярной сосудистой резистентности. Индапамид снижает гипертрофию левого желудочка. **Побочные реакции:** тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия. Об анемии сообщалось во время лечения ингибиторами АПФ при особых обстоятельствах (у пациентов с пересаженной почкой, у пациентов, которые проходили сеансы гемодиализа); нарушение сна или перепады настроения, головная боль, головокружение, парестезия, помутнение сознания, нарушение зрения, шум в ушах, ортостатическая или артериальная гипотензия, аритмия, включая брадикардию, желудочковая тахикардия, дрожь предсердий, стенокардия и инфаркт миокарда вследствие внезапного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска, о сухом кашле сообщалось при применении ингибиторов АПФ, одышка, бронхоспазм, эозинофильная пневмония, ринит, запор, сухость во рту, тошнота, эпигастральная боль, абдоминальная боль, расстройства вкуса, рвота, диспепсия, диарея, панкреатит, цитолитический или холестатический гепатит, в случае печеночной недостаточности возможно возникновение печеночной энцефалопатии, зуда, сыпи, макулопапулезной сыпи, ангионевротический отека лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели, гортани, крапивницы; реакции повышенной чувствительности, главным образом дерматологические, у пациентов с предрасположенностью к этому; аллергические и астматические реакции; пурпура; возможное ухудшение уже существующей острой диссеминированной красной волчанки; полиморфная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, мышечные судороги, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, астения, повышенное потоотделение, повышение уровня кальция в плазме.

Gosse P. Perindopril/indapamide combination in the first-line treatment of hypertension and end-organ protection. Expert Rev Cardiovasc Ther 2006; 4: 319-33.
De Leeuw PW. Combination perindopril/indapamide for the treatment of hypertension: A review. Expert Opin Pharmacother. 2011; 12 (11): 1827-33.
Elliott WJ. Cyclic and circadian variations in cardiovascular events. Am J Hypertens 2001, 14: 291S-295S.

* ООО «Проксима Рисерч» Украина, г. Киев, пр-т Бажана,10-а Тел. +38 044 585-97-22. Средневзвешенная розничная цена (июль 2018 г) цена за упаковку Пренеса 4 мг 219, 85 грн; Пренеса 8 мг 283, 62 грн; Ко-Пренеса 4/1,25 мг 346,05 грн; Ко-Пренеса 8/2,5 мг 392,08 грн.

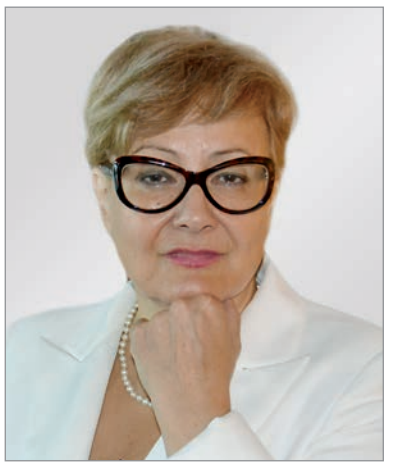
www.krka.ua

ООО "КРКА УКРАИНА", ул. Старонаводницкая, 13, секция В-Г, офис 127, а/я 42, 01015, г. Киев. Тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua

KRKA

М.М. Долженко, д.м.н., професор, **І.В. Давидова**, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ;
О.В. Шершнева, Запорізький державний медичний університет

Європейські рекомендації з ведення хворих на артеріальну гіпертензію 2018: фокус на ішемічну хворобу серця


М.М. Долженко

Враховуючи певні зміни в підході до діагностики та лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), назріла необхідність в оновленні практикуючими лікарями методичних рекомендацій щодо ведення таких хворих, особливо з коморбідними станами. Зазначені рекомендації були представлені у червні 2018 року на конгресі ESH, а в серпні – на конгресі ESC (табл. 1).

Поширеність АГ серед хвороб системи кровообігу (ХСК) у дорослих (≥18 років) в Україні становить 46,8%, тобто майже половина пацієнтів із ХСК має підвищений рівень артеріального тиску (АТ). З практичної точки зору найбільше значення має поєднання АГ з ішемічною хворобою серця (ІХС) та цереброваскулярною хворобою. Отже, рівень АТ – це провідний фактор ризику розвитку кардіальної та цереброваскулярної патології, який суттєво впливає на тривалість життя в Україні.

Стратифікація серцево-судинного ризику у хворих на АГ

Ступені АГ, як і раніше, встановлюються залежно від рівня АТ. До вже існуючих факторів кардіоваскулярного ризику додано частоту серцевих скорочень >80 уд./хв у спокої.

До демографічних характеристик і лабораторних параметрів, які впливають на кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з АГ, належать:

- стать (чоловіки > жінки);
- вік;
- куріння: курить чи курив у минулому;
- рівні загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності;
- підвищений рівень сечової кислоти;
- цукровий діабет (ЦД);
- надмірна вага чи ожиріння;
- передчасні серцево-судинні захворювання у родичів (чоловіки віком до 55 років і жінки віком до 65 років);
- рання гіпертензія в батьків або інших близьких родичів;
- ранній початок менопаузи;
- малорухливий спосіб життя;
- психосоціальні та соціально-економічні фактори;
- частота серцевих скорочень (значення в спокої >80 уд./хв).

У зазначених рекомендаціях також зауважено, що збільшення рівня сечової кислоти в сироватці крові навіть до рівня, який нижчий, ніж зазвичай виявляється у хворих на подагру, є незалежним асоційованим фактором кардіоваскулярного ризику як в загальній популяції, так і в пацієнтів з АГ. Тому визначення рівня сечової кислоти в сироватці крові рекомендується як частина скринінгу хворих на АГ.

Відповідно до системи SCORE виділяють підгрупи з дуже високим 10-річним кардіоваскулярним ризиком, високим ризиком, помірним і низьким.

Таблиця 1. **Зміни в рекомендаціях з АГ ESC/ESH 2018 року порівняно з рекомендаціями 2013 року [1]**

2013	2018
Діагностика	**Діагностика**
Для скринінгу та діагностування АГ рекомендовано визначати офісний АТ	Діагноз АГ має ґрунтуватися на: • повторних вимірюваннях офісного АТ або • вимірюванні АТ поза офісом лікаря за допомогою амбулаторного або домашнього моніторингу АТ (якщо наявні логістичні та економічні можливості)
Граничний рівень АТ для початку лікування **Високий нормальний АТ (130-139/85-89 мм рт. ст.):** поки не отримано необхідні докази, не рекомендовано починати антигіпертензивну фармакотерапію при високому нормальному АТ	**Граничний рівень АТ для початку лікування** **Високий нормальний АТ (130-139/85-89 мм рт. ст.):** фармакотерапію можна розглядати в разі дуже високого кардіоваскулярного ризику внаслідок наявного кардіоваскулярного захворювання, зокрема ІХС
Граничний рівень АТ для початку лікування **Пацієнти низького або помірного ризику з АГ 1 ступеня:** початок антигіпертензивної фармакотерапії слід розглядати тоді, коли АТ залишається в цьому діапазоні під час багатьох повторних візитів або є підвищеним за критеріями амбулаторного АТ, незважаючи на зміну способу життя упродовж прийнятного періоду	**Граничний рівень АТ для початку лікування** **Пацієнти низького або помірного ризику з АГ 1 ступеня:** у пацієнтів без ураження органів-мішеней, зумовленого АГ, антигіпертензивна фармакотерапія рекомендована у випадку збереження підвищеного АТ після періоду зміни способу життя
Граничний рівень АТ для початку лікування **Пацієнти похилого віку:** антигіпертензивна фармакотерапія може розглядатись у пацієнтів похилого віку (принаймні в осіб віком до 80 років), якщо САТ перебуває в діапазоні 140-159 мм рт. ст. та за умови гарної переносимості лікування	**Граничний рівень АТ для початку лікування** **Пацієнти похилого віку:** антигіпертензивна фармакотерапія та зміна способу життя рекомендовані пацієнтам похилого віку (>65 років, але не >80 років) без тяжких супутніх захворювань, якщо САТ перебуває в діапазоні АГ 1 ступеня (140-159 мм рт. ст.) та за умови гарної переносимості лікування
Цільові рівні АТ	**Цільові рівні АТ**
Рекомендовано досягати цільового САТ <140 мм рт. ст.	• В усіх пацієнтів початковою метою терапії є зниження АТ <140/90 мм рт. ст. Якщо лікування добре переноситься, більшості пацієнтів рекомендовано подальше зниження АТ до 130/80 мм рт. ст. або нижче • У більшості пацієнтів віком <65 років САТ рекомендовано знижувати до 120-129 мм рт. ст.
Цільові рівні АТ у пацієнтів похилого віку (65-80 років): цільовий САТ – 140-150 мм рт. ст.	**Пацієнти похилого віку (65-80 років):** цільовий САТ – 130-139 мм рт. ст.
Цільові рівні АТ у пацієнтів старше 80 років: при початковому САТ ≥160 мм рт. ст. рекомендовано досягати цільового САТ 140-160 мм рт. ст. за умови гарного фізичного та психічного стану	**Цільові рівні АТ у пацієнтів старше 80 років:** цільовий САТ – 130-139 мм рт. ст. за умови гарної переносимості лікування
Цільовий рівень ДАТ	**Цільовий рівень ДАТ**
Цільовий рівень ДАТ: <90 мм рт. ст. в усіх пацієнтів, крім хворих на діабет (<85 мм рт. ст.)	Цільовий рівень ДАТ: <80 мм рт. ст. в усіх пацієнтів незалежно від ступеня кардіоваскулярного ризику та супутніх захворювань
Початок фармакотерапії	**Початок фармакотерапії**
Початок антигіпертензивної терапії комбінацією двох препаратів може розглядатись у пацієнтів зі значно підвищеним вихідним АТ або високим кардіоваскулярним ризиком	Початок лікування двома препаратами, краще у формі фіксованої комбінації, рекомендований всім пацієнтам з АГ. Винятком є пацієнти похилого віку з поганим загальним станом здоров'я та пацієнти низького ризику з АГ 1 ступеня (зокрема, якщо САТ <150 мм рт. ст.)
Резистентна гіпертензія	**Резистентна гіпертензія**
Якщо відсутні протипоказання, слід розглянути призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, амілориду та альфа-блокатора доксазозину	Рекомендованим лікуванням резистентної гіпертензії є додавання до існуючої терапії спіронолактону в низькій дозі, а в разі непереносимості спіронолактону – додавання еплеренону, амілориду, тіазидного/тіазидоподібного/петльового діуретика в більш високій дозі, бісопрололу або доксазозину
Інвазивна терапія гіпертензії	**Інвазивна терапія гіпертензії**
Якщо фармакотерапія неефективна, можна розглянути інвазивні процедури, як-от ниркова денервація або стимуляція барорецепторів	Застосування інвазивних процедур у рутинному лікуванні АГ не рекомендоване. До отримання надійних доказів стосовно безпеки та ефективності такі процедури можуть використовуватися лише в умовах клінічних випробувань або рандомізованих контрольованих досліджень
Клас рекомендації	
I	IIa / IIb / III

Примітки: САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ.

Тактика ведення пацієнтів з АГ

Ведення пацієнтів з АГ передбачає нормалізацію АТ, попередження ускладнень або зменшення негативного впливу на органи-мішені, лікування супутньої патології. Завдання фармакотерапії – продовжити життя індивідуума при збереженні його якості – стає особливо важкодосяжним у разі коморбідності.

Подальша стратегія ведення пацієнтів залежить від виявленого рівня АТ, наявності факторів кардіоваскулярного ризику та супутніх захворювань, а також від віку хворого. Європейські рекомендації з ведення пацієнтів з АГ 2018 передбачають необхідність початку лікування АГ при офісному значенні АТ >140/90 мм рт. ст., крім хворих віком >80 років (табл. 2).

Особливостями зазначених рекомендацій є також нові цільові діапазони АТ при лікуванні пацієнтів (табл. 3).

Ґрунтуючись на цих завданнях, можна зробити висновок, що важливим моментом є правильний вибір препарату, який буде основою антигіпертензивної терапії.

Призначення антигіпертензивних препаратів залежить від початкових значень АТ, наявності факторів кардіоваскулярного ризику та супутніх захворювань (табл. 4).

В Європейських рекомендаціях з ведення пацієнтів з АГ 2018 року перевага надається поєднанню кількох лікарських засобів (ЛЗ) в одній таблетці. Комбінована терапія та лікування комбінованими антигіпертензивними ЛЗ показані більшості пацієнтів, оскільки це покращує прихильність до лікування, є більш спрощеним і зручнішим алгоритмом, що підтверджується більш широким застосуванням. Однак не слід розпочинати комбіновану антигіпертензивну терапію у випадках, якщо початковий АТ знаходиться у високому нормальному діапазоні та в пацієнтів старших вікових груп через можливість різкого зниження АТ.

Як зазначалося вище, при лікуванні АГ в арсеналі лікаря залишаються всі попередні класи ЛЗ, оскільки вони довели

Таблиця 2. **Порогове значення офісного АТ для початку лікування**

Вікові групи	Порогове значення офісного САТ (мм рт. ст.)					Порогове значення ДАТ (мм рт. ст.)
	АГ	+ ЦД	+ ХХН	+ ІХС	+ інсульт / ТІА	
18-65 років	≥140	≥140	≥140	≥140	≥140	≥90
65-79 років	≥140	≥140	≥140	≥140	≥140	≥90
≥80 років	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Порогове значення ДАТ (мм рт. ст.)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

Примітки: ХХН – хронічна хвороба нирок; ТІА – транзиторна ішемічна атака.

Продовження на стор. 36.

М.М. Долженко, д.м.н., професор, **І.В. Давидова**, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ; **О.В. Шершнева**, Запорізький державний медичний університет

Європейські рекомендації з ведення хворих на артеріальну гіпертензію 2018: фокус на ішемічну хворобу серця

Продовження. Початок на стор. 35.

в плацебо-контрольованих дослідженнях свою здатність не лише знижувати АТ, але й кількість кардіоваскулярних подій. Їм притаманна достатня еквівалентність зі зниження кардіоваскулярної та загальної захворюваності/смертності; доведено також, що позитивні зміни пов'язані переважно з безпосереднім зниженням АТ. Ці висновки були зроблені в попередніх рекомендаціях і останнім часом знову підтверджені проведеними метааналізами.

Це 5 основних класів: блокатори РАС (інгібітори АПФ та БРА), дигідропіридинові антагоністи кальцію; тіазидні та тіазидоподібні діуретики, бета-адреноблокатори. При цьому зазначається, що бета-адреноблокатори повинні призначатися при певних клінічних ситуаціях, а комбінація двох блокаторів РАС (інгібітора АПФ та БРА) шкідлива.

При недостатньому контролі або недосягненні цільового рівня АТ можуть додатково рекомендуватися інші антигіпертензивні ЛЗ, зокрема антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон), альфа-адреноблокатори (доксазозин), препарати центральної дії (моксонідин) та з комбінованим механізмом дії (урапідил).

Отже, в Європейських рекомендаціях з ведення пацієнтів з АГ 2018 можна виділити нові положення:

- вимірювання АТ: підвищення ролі неофісних методів вимірювання АТ;
- менш консервативне лікування дуже літніх людей: САТ <140-130 мм рт. ст.;
- стратегія однієї таблетки, спрощення терапії;
- нові цільові значення АТ;
- виявлення низької прихильності до лікування;
- підвищення ролі медсестер, фармацевтів у довгостроковому лікуванні АГ. Слід відзначити, що у Великій Британії розпочато навчання медичних сестер на 3-місячних курсах для призначення антигіпертензивної терапії.

Стратегія лікування АГ у хворих на ІХС

У повсякденній клінічній практиці дуже часто трапляється саме таке поєднання. Обидві ці патології за поширенням, наслідками для серцево-судинної системи і ризиком розвитку ускладнень є найбільш значущою соціальною проблемою. Епізоди ішемії міокарда, розвиток дифузного та вогнищевого міокардіофіброзу можуть призводити до діастолічного варіанту хронічної серцевої недостатності (ХСН). У разі істотної втрати скорочувальної зони міокарда, патологічного ремоделювання тканини з переважною дилатацією порожнини серця розвивається ХСН зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка.

Контроль АТ у хворих на ІХС має важливе значення, оскільки ризик розвитку повторних коронарних подій значною мірою залежить від його показників. Слід особливо зауважити, що існуючі схеми медикаментозної терапії цього коморбідного стану базуються здебільшого на даних доказової медицини.

Залежно від віку хворого потрібно досягати цільового рівня офісного АТ. Так, у віці 18-65 років САТ повинен сягати рівня 130 мм рт. ст. або нижче при хорошій переносимості, але не менше 120 мм рт. ст. (ІА). Якщо вік пацієнта >65 років, то цільовий рівень офісного САТ буде <140 до 130 мм рт. ст. при хорошій переносимості (ІА). Цільовий рівень ДАТ для хворих будь-якого віку з АГ та ІХС повинен перебувати в діапазоні від 80 до 70 мм рт. ст. (ІС).

У пацієнтів з ІМ в анамнезі в складі терапії рекомендуються ББ та блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС; ІА).

Хворим на симптомну стенокардію радять ББ і/або АК.

Наявність двох взаємно обтяжуючих захворювань диктує необхідність особливих підходів до вибору адекватної терапії.

Крок 1. Починати лікування з подвійної комбінації в 1 таблетці. Інгібітор АПФ або БРА + ББ чи АК; або АК + діуретик; або ББ + діуретик.

Розглянути монотерапію в групі низького ризику з АГ 1 ступеня або в літніх пацієнтів (≥80 років) чи ослаблених хворих.

Крок 2. Потрійна комбінація ЛЗ з вищезгаданих в 1 таблетці.

Почати терапію, якщо САТ ≥130 мм рт. ст. у пацієнтів з високим ризиком виникнення серцево-судинних захворювань.

Крок 3 (резистентна АГ). До потрійної комбінації ЛЗ додати спіронолактон (25-50 мг), інший діуретик, альфа-блокатор чи ББ. Розглянути направлення до спеціалізованого центру для подальшого обстеження.

Докази сприятливого впливу ББ на серцево-судинний прогноз, протиішемічна, антигіпертензивна й антиаритмічна дія, досить хороша переносимість визначили ББ препаратами вибору в лікуванні хворих на АГ та ІХС. Після перенесеного ІМ раннє призначення ББ, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), а при їх непереносимості – БРА знижує ризик смерті.

Активація РААС відіграє важливу роль у виникненні та прогресуванні АГ, формуванні атерогенезу, розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, ІХС, ремоделюванні серця та судин, порушенні ритму, аж до розвитку термінальної ХСН та МІ.

Саме тому у хворих з високим і дуже високим ризиком препаратами вибору слід вважати ІАПФ або БРА, які є блокаторами РААС.

Широко відомим представником ІАПФ є периндоприл, який характеризується значною доказовою базою ефективності при АГ та ІХС.

Як зазначено в огляді ефективності ІАПФ, периндоприл знижує ризик смерті та тяжких серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД на 18%, з ІХС – на 20%, із серцевою недостатністю – на 20%, після ІМ – на 23%, після інсульту – на 27% [2].

У дослідженні PREAMI доведено ефективність периндоприлу в запобіганні ускладненням після ІМ [3].

У дослідженні EUROPA продемонстровано зниження відносного кардіоваскулярного ризику на 20% у хворих на ІХС та ІМ, які отримували периндоприл [4].

За даними клінічних досліджень АК не лише допомагають контролювати рівень АТ, але й поліпшують прогноз у пацієнтів з ІХС на тлі АГ. Одночасно були доведені судинно-протекторні ефекти цього класу препаратів. У дослідженні INVEST виявлено, що АК і ББ мають однакову клінічну ефективність щодо зниження ризику ускладнень у хворих на АГ у комбінації з ІХС, однак АК метаболічно більш вигідні. У дослідженні ASCOT відносний ризик розвитку ІМ при застосуванні комбінації амлодипіну, периндоприлу з додаванням аторвастатину знизився на 48%, а інсульту – на 44% [5, 6].

Проте фіксовані комбінації препаратів, як наголошено в нових Європейських рекомендаціях з лікування хворих на АГ, мають хороший комплаєнс. Як відомо, на 24% покращується прихильність до лікування у хворих при застосуванні фіксованих комбінацій препаратів [7].

У дослідженні STRONG при використанні фіксованої комбінації амлодипіну/периндоприлу цільовий рівень АТ був досягнутий у 66,1% від загальної кількості хворих, які брали участь у дослідженні, 68,3% нелікованих пацієнтів, 68,4% учасників недостатньо лікованих монотерапією і навіть 59,9% пацієнтів недостатньо лікованих комбінованою терапією. При цьому 94% учасників завершили дослідження [8].

В іншому дослідженні через 4 міс лікування фіксованою комбінацією амлодипін/периндоприл – препаратом Амлесса – цільового значення АТ досягли 76% хворих [9].

Отже, в Україні зареєстровані сучасні комбінації антигіпертензивних препаратів для лікування хворих на АГ з ІХС з доказовою базою міжнародних досліджень, які відповідають рекомендаціям з ведення хворих на АГ ESC/ESH 2018 року.

Препарат Амлесса варто рекомендувати передусім пацієнтам з високими цифрами АТ (та/або тим, хто не досяг цільових цифр при попередньому лікуванні), а також хворим, які приймають вільну комбінацію з амлодипіном, пацієнтів з АГ та/або ІХС.

Амлесса має широкий спектр дозувань і представлена в зручній блістерній упаковці, що забезпечує низку вагомих переваг. Для лікарів це спрощення підбору необхідної дози і корекції терапії, для пацієнтів – можливість легко здійснювати візуальний контроль дотримання режиму прийому препарату, що сприяє мінімізації кількості пропусків і покращенню прихильності до терапії. Високий комплаєнс дозволяє досягти кращих результатів лікування АГ у кожного конкретного хворого і гнучко змінювати дозування залежно від клінічної ситуації. Важливо, що доступна ціна Амлесси надає можливість здійснювати тривалу антигіпертензивну терапію препаратом європейської якості і таким чином максимізувати позитивний вплив на прогноз.

Список літератури знаходиться в редакції.

Таблиця 3. **Цільові рівні АТ залежно від віку та коморбідної патології**

Вікові групи	Цільовий діапазон лікування офісного АТ (мм рт. ст.)					Цільовий діапазон ДАТ при лікуванні (мм рт. ст.)
	АГ	+ ЦД	+ ХХН	+ ІХС	+ інсульт / ТІА	
18-65 років	Цільовий ≤130, при переносимості **Не <120**	Цільовий ≤130, при переносимості **Не <120**	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий ≤ 130, при переносимості **Не <120**	Цільовий ≤ 130, при переносимості **Не <120**	70-79
65-79 років	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий <140 до 130, при переносимості	70-79
≥80 років	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий <140 до 130, при переносимості	70-79
Цільовий діапазон ДАТ при лікуванні (мм рт. ст.)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

Таблиця 4. **Стратегія призначення лікарських засобів при АГ**

Рекомендації	Клас	Рівень
Серед усіх антигіпертензивних препаратів інгібітори АПФ, БРА, ББ, АК та діуретики (тіазидні та тіазидоподібні, такі як хлорталідон та індапамід) продемонстрували ефективне зниження АТ і відсутність поширених побічних ефектів у рандомізованих клінічних дослідженнях, тому вони є основою антигіпертензивної стратегії лікування	I	A
Комбіноване лікування рекомендується для більшості пацієнтів з АГ як початкова терапія. Більшість комбінацій повинні включати блокатор РАС (інгібітор АПФ або БРА) з АК або сечогінним засобом. Інші комбінації з п'яти основних класів можуть використовуватися	I	A
Рекомендується, щоб бета-адреноблокатори поєднувалися з будь-яким іншим основним класом ЛЗ, якщо існують певні клінічні ситуації, наприклад стенокардія, у пацієнтів після ІМ, серцева недостатність або необхідність контролю серцевого ритму	I	A
Рекомендується ініціювати антигіпертензивну терапію комбінацією з двох ЛЗ, переважна стратегія – в 1 таблетці. Винятки становлять літні пацієнти та хворі низького ризику з АГ 1 ступеня (зокрема, якщо САТ становить <150 мм рт. ст.)	I	B
Рекомендується у випадках недостатнього контролю АТ за допомогою комбінації з двох ЛЗ збільшувати комбінації до трьох ЛЗ: зазвичай блокатор РАС + АК + тіазидний / тіазидоподібний діуретик, переважна стратегія – в 1 таблетці	I	A
Рекомендується у випадках відсутності контролю АТ за допомогою комбінації з трьох ЛЗ інтенсифікувати лікування шляхом додавання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів або (при непереносимості) іншими діуретиками, такими як амілорид, або більш високими дозами інших діуретиків, ББ чи додаванням альфа-блокаторів	I	B
Поєднання двох блокаторів РАС не рекомендується	III	A

Примітки: АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; ББ – бета-блокатори; АК – антагоніст кальцію; ІМ – інфаркт міокарда; РАС – ренін-ангіотензинова система.

До уваги лікарів!

Нещодавно в Україні з'явилися препарати Пренеса та Ко-Пренеса у зручній упаковці по 90 таблеток. Завдяки новій упаковці 1 день лікування якісними європейськими препаратами стає ще більш доступним для пацієнтів.

Переваги еноксапарину в лікуванні гострого коронарного синдрому

Термін «гострий коронарний синдром» (ГКС) увійшов у широкий вжиток в еру появи активних методів відновлення коронарного кровотоку, які передбачають вирішення питання лікарської тактики ще до встановлення остаточного діагнозу інфаркту міокарда (Крикунова О.В., Стрюк Р.И., 2018).

Основне лікування при ГКС визначається положенням сегмента ST відносно ізолінії: за умов його підйому необхідна термінова коронарна ангіопластика, а при неможливості її проведення у відповідний термін – тромболізис, який є неефективним за відсутності підйому сегмента ST (Руда М.Я. і співавт., 2017). Крім коронарного втручання та тромболізису, пацієнти з ГКС обов'язково потребують антикоагулянтної терапії, спрямованої на швидке пригнічення згортальної системи крові. Одним з найбільш часто застосовуваних антикоагулянтів є низькомолекулярний гепарин (НМГ) еноксапарин.

Є чіткі переваги застосування НМГ замість нефракціонованого гепарину (НФГ). НМГ властива більш прогнозована антикоагулянтна відповідь, покращена біодоступність при підшкірному введенні, незалежний від дози кліренс, довший період напіввиведення, менша частота розвитку тромбоцитопеній та, відповідно, геморагічних ускладнень (Dipiro J.T. et al., 2014; Hirsh J. et al., 2001). Застосування НМГ не потребує лабораторного контролю, а доза підбирається на основі маси тіла пацієнта. Також для цих двох груп антикоагулянтів характерні різні механізми виведення: НМГ в основному виводяться нирками, тоді як НФГ передусім метаболізуються в печінці та ретикулоендотеліальній системі (Boneu B. et al., 1990).

Еноксапарин: механізм дії та контроль ефективності

Еноксапарин є одним з найбільш популярних НМГ, який реалізує антикоагулянтні властивості, зв'язуючись та посилюючи дію антитромбіну III. Останній у подальшому інактивує тромбін (фактор IIa) та фактор Xa. Важливо, що НМГ здійснюють більш потужний та більш специфічний вплив на фактор Xa, ніж на тромбін, тобто блокують каскад коагуляції на більш ранньому етапі, ніж НФГ. Це є наслідком коротшого пентасахаридного ланцюга та меншого розміру молекули (Duplaga B.A. et al., 2001).

Ефективність та безпечність еноксапарину були доведені у багатьох рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з різними клінічними показаннями до антикоагулянтної терапії (ГКС, ішемічний інсульт, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії, запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням після хірургічних втручань). Рутинний лабораторний моніторинг ефективності еноксапарину зазвичай не потрібний, однак контроль треба проводити за наявності ожиріння, ниркової недостатності, вагітності.

ГКС без підйому сегмента ST

Було продемонстровано, що антикоагулянтна терапія у поєднанні з антитромбоцитарною терапією покращує прогноз для пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST (NSTEMI) (Eikelboom J.W. et al., 2000). Європейське товариство кардіологів (2016) рекомендує проводити парентеральне введення антикоагулянтів пацієнтам з NSTEMI одразу при постановці діагнозу. Перевагу слід надавати фондапаринуксу, а за його відсутності користуватися еноксапарином чи НФГ. Треба також розглянути застосування еноксапарину при черезшкірному коронарному втручанні (ЧКВ) у пацієнтів, якім раніше підшкірно вводився цей засіб (Rotti M. et al., 2016). Дослідження довели, що еноксапарин асоціюється з нижчим ризиком побічних ефектів лікування, ніж НФГ (Blazing M.A. et al., 2004; Cohen M. et al., 2002; Goodman S.G. et al., 2003).

Класичним дослідженням еноксапарину при NSTEMI є випробування ESSENCE, яке виявило достовірне зниження сумарного ризику смерті, розвитку інфаркту міокарда та рецидивів стенокардії впродовж 30 днів за умов прийому еноксапарину у порівнянні з НФГ (19,8 проти 23,3%, p<0,016). Що стосується показників безпеки, частота значущих кровотеч між групами лікування не відрізнялась (6,5 проти 7,0%) (Cohen M. et al., 1997; Goodman S. et al., 2000). Ці результати були підтвердженні у дослідженні TIMI 11B, а метааналіз двох вищеназваних випробувань остаточно продемонстрував переваги еноксапарину над НФГ як за умов виконання ЧКВ, так і при медикаментозній терапії NSTEMI. Згідно з висновком цього метааналізу, еноксапарин знижує сумарну частоту головних негативних наслідків NSTEMI (смерті, повторного інфаркту міокарда та потреби у невідкладній реваскуляризації міокарда) приблизно на 20%. Цей ефект відзначається з перших 48 год після початку лікування та утримується не менше року (Antman E.M. et al., 1999; 2002). Аналогічний результат було отримано у ще масштабнішому метааналізі, що містив дослідження ESSENCE, TIMI 11B, ACUTE II, INTERACT, A to Z, SYNERGY (n=21946) (Petersen J.L. et al., 2004). Результати ESSENCE та TIMI 11B лягли в основу рекомендації застосовувати еноксапарин при NSTEMI, виданих Американською колегією кардіології / Американською асоціацією серця (2012) та Європейським товариством кардіології (2011) (Hamm C.W. et al., 2011; Jneid H. et al., 2012).

ГКС з підйомом сегмента ST

Отже, у хворих з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) призначення еноксапарину також супроводжується меншими показниками смертності, повторних інфарктів та екстрених реваскуляризацій, ніж прийом НФГ.

У дослідженні ATOLL за участю пацієнтів, що підлягали первинному ЧКВ, болюсна доза еноксапарину 0,5 мг/кг (з подальшим введенням 0,25 мг/кг у разі пролонгованої процедури) забезпечувала результат, аналогічний болюсній дозі НФГ (Montalescot G. et al., 2011).

У нещодавній роботі W. Sumaya та співавт. (2018) пропонують такий режим введення еноксапарину для пацієнтів зі STEMI, що підлягають первинному ЧКВ: болюс 0,75 мг/кг (до втручання) з подальшим введенням 0,75 мг/кг упродовж наступних 6 год. Це інноваційне введення еноксапарину дозволило підтримувати цільові концентрації анти-Xa упродовж 6 год інфузії та сприятливо впливало на властивості фібринового згустку, покращуючи його лізис. Оскільки неповноцінний лізис фібринового згустку є предиктором кардіоваскулярної смерті після інфаркту міокарда, ці результати відкривають нові можливості еноксапарину у зниженні смертності таких хворих (Sumaya W. et al., 2018). Автори відзначають відсутність будь-яких тромботичних чи геморагічних ускладнень даного режиму введення та стверджують, що подібне призначення еноксапарину здатне запобігти гострому тромбозу стента, зокрема у осіб, які отримували морфін, здатний сповільнювати дію прасугрелю та тикагрелору.

Якщо ж первинне ЧКВ не проводилося, методом вибору реперфузійної терапії у перші 12 год від початку захворювання залишається тромболізис. Усім хворим з STEMI призначається подвійна антитромбоцитарна терапія та антикоагулянт упродовж щонайменше 48 год після тромболізису, а оптимально – до 8 днів (середня тривалість стаціонарного лікування). Дослідження ExTRACT TIMI 25 (n=20506) продемонструвало ефективність еноксапарину після тромболізису за допомогою стрептокінази. Введення еноксапарину супроводжувалося зниженням сумарного ризику смерті та нефатального повторного інфаркту міокарда протягом наступних 30 днів на 17% у порівнянні з призначенням НФГ. Окремо підраховано, що ризик інфаркту знижувався на 33% (Antman E.M. et al., 2006).

Випробування ACCENT-3 показало, що після тромболізису за допомогою тенектеплази семиденне підшкірне введення еноксапарину було більш дієвим у зменшенні частоти рецидивів інфаркту міокарда та розвитку рефрактерної ішемії міокарда, ніж короткочасне внутрішньовенне введення НФГ (ACCENT-3 Investigators, 2001).

Висновки

Антикоагулянтна терапія є надзвичайно важливою складовою комплексного лікування ГКС (NSTEMI та STEMI як у разі проведення первинного ЧКВ, так і за умов медикаментозної терапії). Сучасні препарати НМГ характеризуються низкою переваг над НФГ (менша кількість геморагічних ускладнень, відсутність потреби в суворому лабораторному моніторингу, довший період напіввиведення). Крім того, Є.А. Коваль і співавт. (2002) відзначають, що добова вартість терапії НМГ є зіставною з вартістю лікування НФГ за стандартним протоколом.

Один з найпопулярніших НМГ еноксапарин успішно пройшов низку клінічних випробувань, що підтвердило його ефективність у зниженні смертності, частоти повторних інфарктів міокарда та потреби в екстреній реваскуляризації. Кількість значущих геморагічних ускладнень на тлі застосування еноксапарину є меншою, ніж аналогічні показники для НФГ.

Вітчизняним представником молекули еноксапарину є, зокрема, Еноксапарин-Фармекс (ТОВ «Фармекс Груп»). Еноксапарин-Фармекс випускається в дозуваннях 6000 анти-Xa МО/0,6 мл (еквівалентно 60 мг еноксапарину натрію); 8000 анти-Xa МО/0,8 мл (еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію); 10000 анти-Xa МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі, що дозволяє обрати найбільш зручний варіант для кожного пацієнта.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Ю.С. Рудык, д.м.н., профессор, **С.Н. Пивовар**, к.м.н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Гормоны щитовидной железы и миокард. Клиническое значение синдрома низкого трийодтиронина

Ю.С. Рудык

В настоящее время большинство молекулярных и клеточных механизмов влияния гормонов щитовидной железы (ГЩЖ) на сердечно-сосудистую систему (ССС) хорошо изучено. Среди основных выделяют эффекты, связанные с действием тиреоидных гормонов (ТГ) на уровне генома, негеномные, обусловленные прямым влиянием ТГ на миокард (включающим воздействие на мембраны, саркоплазматический ретикулум и митохондрии), а также воздействие ТГ на периферическую циркуляцию [13].

Основные продукты ЩЖ – тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) – синтезируются под воздействием тиреотропного гормона (ТТГ). ЩЖ преимущественно секретирует Т4 (80-85%). Около 80% циркулирующего Т4 превращается на периферии в результате дейодирования при помощи дейодиназы 1 и 2 типа (с удалением атома йода из внутреннего кольца молекулы) в активную форму Т3 (35%) или реверсивный Т3 (45%), и лишь 15-20% Т3 образуется в самой ЩЖ. Этот процесс является главным источником Т3. Реверсивный Т3 представляет собой очень слабый агонист, который образуется в относительно больших количествах при хронических болезнях, при углеводном голодании и в организме плода. Преобладающей метаболически активной молекулярной формой гормона является, по-видимому, Т3, поскольку он связывается с рецепторами клеток-мишеней со сродством, в 10 раз превышающим сродство Т4. В настоящее время процесс дейодирования в тканях считается важным механизмом, посредством которого сами клетки регулируют количество активного гормона. Имеющиеся данные демонстрируют, что уровень Т3 значительно снижается после инфаркта миокарда (ИМ) в модели у животных и у людей в связи с уменьшением превращения Т4 в Т3 и увеличением конверсии Т4 в реверсивный rT3 с помощью дейодиназы III.

Хотя синдром низкого трийодтиронина долгое время считался полезным адаптивным механизмом, активирующимся в условиях стресса, некоторые исследования показали, что низкий уровень Т3 за счет избыточного превращения Т4 в rT3 может оказывать неблагоприятное прогностическое влияние на различные острые и хронические нарушения ССС [23, 50]. Важно отметить, что многие изменения функции ССС, наблюдающиеся при субклиническом гипотиреозе, регрессируют в случае нормализации тиреоидного статуса [42].

На основании доказательств, полученных на клеточной модели (from cells), на модели у животных и у людей, кажется вероятным, что своевременное применение ТГ может способствовать регенерации поврежденного миокарда [41]. ГЩЖ играют важную роль в пренатальном развитии миокарда [39]. В неонатальном периоде повышение плазменного уровня Т3 модулирует трансформацию фетальных миокардиальных белков (тяжелые цепи миозина) в зрелую форму (изоформы α и β). На ранних этапах поражения миокарда происходит активация генов, ответственных за синтез фетальных протеинов, предлагающая дифференциацию клеток [39]. В этом контексте на раннем этапе патологии синдром низкого трийодтиронина может способствовать репарации миокарда, однако в долгосрочной перспективе может привести к непоправимому повреждению.

Существует гипотеза, согласно которой низкий уровень Т3, развивающийся вскоре после ишемии миокарда (т. е. гипотиреоз сердца), и заместительная терапия трийодтиронином могут противодействовать прогрессированию патологического ремоделирования миокарда, благотворно влияя на выживаемость миоцитов, уменьшение выраженности интерстициального фиброза в неишемизированном миокарде, предотвращение микрососудистых потерь и замедление патологической гипертрофии.

Митохондрии – посредники влияния ТГ на миокард

Гибель миоцитов в настоящее время признается важнейшим фактором в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17, 36]. Вместе с тем апоптоз миоцитов является важным событием после острого ИМ и может быть ответственным за гибель большей части последних во время острой ишемии, а также за прогрессирующее уменьшение их числа на протяжении подострой и хронической стадии. Апоптоз был выявлен в периинфарктой зоне. Ингибирование апоптоза миоцитов улучшает функцию левого желудочка (ЛЖ).

Трийодтиронин приводит к активации внутриклеточных сигнальных киназ. В эксперименте было продемонстрировано, что трийодтиронин уменьшает апоптоз клеток в условиях стресса. Один из основных механизмов кардиопротекторного эффекта включает активацию фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы (PI3K/Akt) и внеклеточной регулируемой киназы 1 и 2 типа (ERK1/2). Добавление Т3 в сыворотку культуры миоцитов предотвращало ишемически индуцированный апоптоз через Akt-опосредованный механизм. Таким образом, Т3 может подавлять апоптоз кардиомиоцитов после острого ИМ. В модели ишемии-реперфузии сердца крыс Лангендорфа использование Т3 значительно усиливало восстановление функции и снижение апоптоза миоцитов посредством активации PI3K/Akt и ERK1/2.

Предполагается, что кардиопротекторное влияние ГЩЖ осуществляется через регулирование функции митохондрий. Их вклад в биоэнергетические функции последних осуществляется за счет непосредственного участия в регулировании потока кальция в ишемизированном миоците, синтеза активных форм кислорода и антиоксидантных реакциях [22]. Неудивительно, что митохондриальная дисфункция играет решающую роль в возникновении и развитии сердечной недостаточности (СН) [1, 22]. Эти данные показывают важность новых терапевтических подходов, направленных на поддержание функционирования митохондрий.

ГЩЖ известны как модуляторы митохондриального биогенеза. Изменение статуса ЩЖ ассоциируется с биоэнергетическим ремоделированием миокардиальных митохондрий и глубокими модификациями в биохимических процессах кардиомиоцитов, что в конечном счете отражается на морфо-функциональном состоянии миокарда в целом. Недавнее исследование показало, что раннее применение Т3 предотвращает ремоделирование сердца и уменьшает интенсивность апоптоза кардиомиоцитов посредством восстановления функций митохондрий в модели постишемической СН. Предложенные механизмы, лежащие в основе этого кардиопротекторного эффекта Т3, обусловлены регуляцией митохондриального транскрипционного фактора (mtTFA), пролиферацией пероксисом через активацию γ-рецепторов коактиватора 1α (PGC-1α) и открытием защитных митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов (mitoK-АТФ) [17].

Продемонстрировано, что СН может также быть вызвана перегрузкой митохондрий кальцием во время ишемии [36]. Нарушение гомеостаза Ca2+ является универсальным механизмом СН у человека и других млекопитающих и в значительной степени зависит от снижения экспрессии кальциевой АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA) или ее ингибирования фосфоламбаном (PLB). Уменьшение активности SERCA при заболеваниях сердца приводит к перегрузке цитозоля кальцием с последующим снижением сократимости миоцитов, митохондриальной дисфункцией, что в конечном счете обусловливает гибель клетки.

Установлено, что ГЩЖ являются мощными регуляторами экспрессии SERCA2a-помпы и сократимости кардиомиоцитов. Существует тесная корреляция между скоростью поглощения кальция саркоплазматическим ретикулумом и соотношением PLB к SERCA2a в миоцитах при гипотиреозе, эутиреозе, что определяет инотропную функцию сердца. При этом низкая экспрессия SERCA при гипотиреозе может быть восстановлена коррекцией гормонального статуса посредством применения ГЩЖ.

Более того, исследования, проведенные с участием людей (биопсия миокарда), показали, что применение Т3 в физиологических дозах в острый период ИМ приводило к восстановлению уровня кальция в ишемизированной зоне, в отличие от пациентов, которые не получали экзогенный Т3 [17]. Вполне вероятно, что синдром низкого трийодтиронина, который наблюдается в ходе эволюции заболевания сердца, может способствовать патологическому ремоделированию миокарда за счет нарушения функционирования митохондрий и их кальциевой перегрузки.

В последнее время была доказана важная роль микроРНК в ингибировании митохондриально-опосредованного пути апоптоза кардиомиоцитов [49]. В частности, микроРНК-30 активно экспрессируется в кардиомиоците, однако ее уровень значимо снижается в ответ на окислительный стресс или во время ишемии/реперфузии [21, 30, 47]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в модели ишемии/реперфузии миокарда у крыс 3-дневное применение физиологических доз Т3 способно поддерживать сократительную способность миокарда и функцию митохондрий в приграничной области ишемического повреждения и что этот эффект связан с поддержанием уровней микроРНК-30a.

ГЩЖ и интерстиций миокарда и сосудов

Наряду с кардиомиоцитами сердце содержит много других «немиокардиальных» клеток, таких как фибробласты, эндотелиоциты, гладкомышечные миоциты и клетки иммунной системы, которые играют важную роль как в физиологическом, так и патологическом состоянии.

Во время повреждения миокарда кардиофибробласты подвергаются преобразованию от клеток покоя, участвующих в поддержании внеклеточного матричного гомеостаза, в активные клетки, которые играют центральную и динамическую роль в репарации зоны некроза. Этот метаморфоз кардиофибробластов ассоциируется с несколькими различными фенотипическими стадиями, включающими пролиферацию клеток, хемотактическую миграцию, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса. Данные процессы координируются продукцией специфических цитокинов: интерлейкинов (например, IL-1 и IL-6), хемокинов и факторов роста (к примеру, TNF-α и TGF-β) [5, 12, 43, 45].

Среди основных эффектов репарации экстрацеллюлярного матрикса выделяют непрерывный синтез и депонирование интерстициального коллагена, что связано с дерегулированием матричных металлопротеиназ (MMP) и тканевых ингибиторов (TIMPs). Указанные изменения ухудшают диастолическую функцию миокарда, что наряду со снижением сократительной способности ведет к прогрессированию СН [5, 7, 46]. Предполагается, что ГЩЖ играют важную роль в гомеостазе экстрацеллюлярного матрикса. Это было доказано в моделях с гипо-/гипертиреозом. Сообщалось, что синтез мРНК коллагена типа I, основного фибриллярного коллагена в сердце, подавляется ГЩЖ. В аналогичных опытах с индуцированной ГЩЖ миокардиальной гипертрофией было обнаружено увеличение активности MMP1, MMP2 и TIMP2 без признаков миокардиального фиброза или воспалительной реакции [24]. Т3 также может подавлять активацию некоторых факторов транскрипции, таких как активаторные протеины-1 (AP-1), которые индуцируют ММП и экспрессию гена коллагена. Гипотиреоидное состояние приводит к экспрессии предшественников коллагена в культуре кардиофибробластов крыс. Применение ГЩЖ инвертирует этот эффект только в присутствии рецепторов к тиреоидным гормонам α и β (TRβ и TRα) [59]. В целом экспериментальные данные показывают, что ГЩЖ могут избирательно подавлять кардиофиброз и имеют большое значение в регрессии фиброза. Однако о влиянии клинического использования физиологических доз ГЩЖ на ремоделирование экстрацеллюлярного

матрикса в условиях окислительного стресса никогда не сообщалось. G. Nicolini и соавт. (2013) предполагают, что изучение указанного вопроса может иметь решающее значение в аспекте нового терапевтического подхода в лечении СН ГЩЖ [38].

Недавние исследования продемонстрировали, что экспрессия некоторых типов микроРНК, которые прямо или косвенно влияют на регуляцию сердечного фиброза, меняется после ИМ или других патологий [47]. Так, семейство микроРНК-29 играет важную антифибротическую роль. Однако ее экспрессия снижается в условиях модели ишемии и гипертрофии миокарда [21]. МикроРНК-29 состоит из микроРНК-29a, -29b и -29c, которые преимущественно экспрессируются в кардиофибробластах. Блокирование микроРНК-29 приводит к повышению фиброзирования. Предполагается, что микроРНК-29 является ингибирующим фактором миокардиофиброза. Применение Т3 в модели ишемии/реперфузии миоцитов крыс индуцировало экспрессию микроРНК-29c [38].

Влияние ГЩЖ на коронарные артерии

Наряду с миокардиоцитами и кардиофибробластами эндотелиальные клетки микрососудов играют важную роль в регуляции и поддержании функции сердца. Недостаточность ангиогенеза является одной из причин дисфункции миокарда. Об этом свидетельствует уменьшение плотности капилляров в миокарде при таких заболеваниях человека, как аортальный стеноз, дилатационная и ишемическая кардиомиопатия [28]. Задокументирован эффект ангиогенеза ГЩЖ [11, 35, 44]. Индуцированное ГЩЖ прорастание эндотелиальных клеток было описано в различных моделях: на хорионаллантоисной мембране и в культуре ткани ЛЖ [8]. Молекулярные механизмы проангиогенного действия ГЩЖ обусловлены негеномным трансмембранным взаимодействием с интегрином $\alpha v\beta_3$. Трансдукция сигналов ГЩЖ опосредована митогенактивированной протеинкиназой ERK1/2, что приводит к потоку транскрипций нескольких ответственных за ангиогенез генов, таких как основной фактор роста фибробластов (BFGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [2]. Этот проангиогенный эффект может быть усилен при помощи перекрестного взаимодействия интегринов между рецептором ГЩЖ и рецепторами сосудистого эндотелиального ростового фактора (VEGF), а также основного фактора роста фибробластов (bFGF) [32]. Предполагается, что йодтиронины способны стимулировать ангиогенез через усиление экспрессии фактора индуцируемого гипоксией 1α (HIF-1α), транскрипционного фактора, имеющего большое значение для развития коллатералей в условиях ишемии [15, 17]. Предлагаемый механизм включает взаимодействие гормона с TRβ в цитозоле и активацию сигнальной PI3K [19].

ГЩЖ также оказывают влияние на сосудистые миоциты. Т3-индуцированная дилатация артериол негеномна и связана, очевидно, с повышением синтеза оксида азота. Локальное преобразование Т4 в Т3, по-видимому, – основной вазодилатирующий механизм тироксина [9]. Показано, что ГЩЖ также обладают TRα-зависимым релаксационным механизмом. Генетическая линия мышей с блокированным TRα-фактором демонстрирует повышенный коронарный тонус. In vitro во время ишемии гладкого миоцита мыши с блокированным TRα-фактором применение ГЩЖ приводило к снижению сократимости за счет повышения активности K+-каналов [34]. Кроме того, использование Т3 сопровождалось подавлением экспрессии цитокинов и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток в экспериментальной модели коронарного атеросклероза. Этот эффект, по крайней мере, частично зависит от ингибирования ангиотензина II [18].

Значение ГЩЖ в регуляции ССС подтверждается нарушениями коронарного кровотока, уменьшением плотности артериол и измененными параметрами эхокардиографии при гипотиреозе [31].

ГЩЖ и гипертрофия ЛЖ

Ремоделирование сердца прослеживается во время прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, включающих гипертрофию оставшихся миоцитов. Патологическая гипертрофия сердца описана как один из наиболее важных независимых факторов повышения смертности. Гипертрофия миокарда развивается как общий адаптивный ответ на стрессовое состояние. Сигнальные пути гипертрофии (например, нейрогормональная стимуляция и окислительный стресс) жестко регулируются для поддержания кардиального гомеостаза и предотвращения патологического ремоделирования сердца.

Патологическая гипертрофия ассоциируется с нарушением роста капилляров в миокарде, неблагоприятными изменениями в экстрамиокардиальном матриксе, развитием фиброза. Данное состояние поддерживается высокими уровнями ангиотензина II, TNF-α и катехоламинов в плазме и, возможно, связано со снижением активности C-Jun киназы и p38. Напротив, физиологическая гипертрофия миокарда характеризуется параллельным ростом сосудистой сети, отсутствием фиброза и перепрограммирования генов на фетальный путь метаболизма [33].

ГЩЖ индуцируют многие из сигнальных путей, которые активируются во время физиологической гипертрофии, в том числе такие, как PI3K/AKT/mTOR и GSK3β. Доказано, что ГЩЖ вызывают физиологическую гипертрофию миокарда посредством регуляции специфических генов, кодирующих структурные и функциональные белки. В кардиомиоцитах ГЩЖ активируют кальциевую АТФазу 2 типа саркоплазматического ретикулума (SERCA2), α-MHC, Na/K-АТФазы; подавляют активность K+-каналов, β-MHC, PLB, TRα1 и Na+/Ca2+ потоки [29].

Таким образом, ГЩЖ регулируют экспрессию специфических генов, оказывающих существенную роль в сократительной функции миокарда и предотвращают активацию фетальных генов, ответственных за патологическую гипертрофию.

Регулирование гена тяжелых цепей альфа-миозина (ТЦМ-α)

Механизм, при помощи которого ГЩЖ регулируют активность гена ТЦМ-α, интенсивно изучался. Было установлено, что трийодтиронин влияет на данный ген через эпигеномные факторы и микроРНК. В модели гипотиреоза крыс применение трихостатина (ингибитор гистонового деацетилирования) в сочетании с Т3 значительно увеличивало транскрипцию ТЦМ-α, тем самым демонстрируя потенциальную роль гистонов как кофакторов трийодтиронина в регуляции транскрипции кардиальных ТЦМ-α [10].

Недавно было выявлено, что представители семейства микроРНК (микроРНК-208a, микроРНК-208b, и микроРНК-499), локализованной в локусах генов тяжелых цепей β-миозина, образуют сложную регуляторную сеть, ответственную за гипертрофию миокарда. Физиологические уровни микроРНК-208a необходимы для правильной электрической проводимости в миокарде. Четырехкратное увеличение уровня микроРНК-208A ассоциируется с гипертрофией сердца у мышей, что сопровождается подавлением экспрессии белка миостатина-1, связывающегося с трийодтиронином. Миостатин-1 подавляет гипертрофические процессы [6]. Дерегулирование сигналов ГЩЖ при заболеваниях сердца приводит к снижению соотношения β-MHC/микроРНК-208a. Указанная величина нормализуется во время применения ГЩЖ in vitro [6].

Эти данные демонстрируют, что физиологические концентрации ГЩЖ необходимы для поддержания оптимальных уровней микроРНК и тяжелых цепей миозина. Трийодтиронин ассоциируется с физиологической гипертрофией миокарда и, возможно, будет положительно влиять на постинфарктное ремоделирование миокарда и течение ИМ [20].

Классическая нейрогормональная модель СН базируется на теории гиперэкспрессии нейрогормональных молекул. В дополнение к этой парадигме все больше доказательств, что уровень различных гормонов и метаболических сигналов может снижаться при этой патологии. Список гормонов, уровень которых снижается при СН, включает гормон роста, его тканевой посредник – инсулино-подобный фактор роста-1, ГЩЖ (в частности синдром низкого трийодтиронина) и анаболические стероиды. Кроме того, СН часто осложняется инсулинорезистентностью [14].

Клиническое значение синдрома низкого трийодтиронина при СН

Считается, что синдром низкого трийодтиронина – это не проявление или признак гипотиреоза. Характер сдвигов в гормональном статусе вторичен и определяется не природой заболевания, а его тяжестью. У больных с СН может быть снижен уровень Т3 одновременно с нормальными или почти нормальными уровнями Т4 и ТТГ. Предполагается, что данное состояние обусловлено дефектом конверсационного механизма Т4 в Т3. В условиях экспериментальной СН активность кардиальной дейодиназы III, конвертирующей Т4 в обратный (реверсивный) rT3 и Т3 в Т2, была повышена в 5 раз. По данным многих исследований ученых, синдром низкого Т3 определяет плохой прогноз пациентов с заболеваниями ССС.

Из 199 больных СН 31% тяжелых пациентов имели синдром низкого трийодтиронина, определяемый как уровень общего Т3 <80 нг/дл. Аналогичная распространенность (34%) была зарегистрирована в другом исследовании 132 больных СН. В выборке из 573 пациентов с СН (основной этиологический фактор – ишемическая болезнь сердца) синдром низкого трийодтиронина, определяемый как уровень свободного Т3 <2 пг/мл, был выявлен в 30%. На протяжении 12-месячного наблюдения кардиальная и общая смертность была выше в группе больных с синдромом низкого трийодтиронина. Уровень свободного Т3 был самым сильным и независимым предиктором смерти в многофакторном анализе. Значение низкого Т3, как предсказатель неблагоприятного прогноза, было подтверждено в более позднем исследовании с участием 311 пациентов с СН. Уровень Т3 также коррелирует с максимальным потреблением О2 и величиной фракции выброса ЛЖ.

23 пациента с СН (фракция выброса – 22%) получали Т3 инфузионно от 6 до 12 часов. Основные предполагаемые результаты этого наблюдения – снижение периферического сосудистого сопротивления и увеличение сердечного выброса. Было проведено контролируемое исследование, цель которого – оценить 3-дневную инфузию Т3 в группе пациентов с СН с синдромом низкого Т3 (базальный уровень свободного Т3-1,74 пг/мл) [40]. Инфузия Т3 привела к нормализации уровня трийодтиронина и к значимому увеличению ударного объема. Применение Т3 обусловливает снижение уровней циркулирующих нейрогормонов, таких как норадреналин, альдостерон и натрийуретический пептид. На сегодняшний день исследований с использованием Т3 у больных СН очень мало и они краткосрочны. Сдерживающим фактором для их проведения является опасение, что трийодтиронин может быть вредным у больных с СН из-за (1) увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), (2) аритмогенного воздействия и (3) повышения энергозатрат. Указанное объясняется тем, что Т3 действует на клетки синусового узла и приводит к активации β-адренорецепторов. На самом деле ни в одном исследовании, в котором пациенты с СН получали Т3 или Т4, не наблюдалось ни увеличения ЧСС, ни доказательств ишемии или клинически значимых аритмий, даже если уровень Т3 был выше верхней границы нормы. Напротив, в них было продемонстрировано, что снижение ЧСС и уровня норадреналина возможно за счет улучшения гемодинамики [40]. Краткосрочное применение Т3 увеличивает ударный объем, но не инотропную функцию сердца. Предполагается, что Т3 действует главным образом на периферическое сосудистое сопротивление и постнагрузку. При этом трийодтиронин не повышал работу сердца и потребление энергии [40]. При эмиссионно-позиционной томографии было доказано, что у больных с гипотиреозом периферическое сосудистое сопротивление и постнагрузка увеличены, в то время как функция сердца была снижена.

В экспериментальной модели изолированного перфузированного сердца использование Т3 улучшало работу сердца без повышения потребления кислорода. Способность Т3 уменьшать кислородную ценность каждого сокращения миокарда является важным клиническим аспектом взаимоотношения трийодтиронина и СН, учитывая, что энергетика миоцита играет важную роль в прогрессировании данной патологии. Этот своеобразный эффект Т3 – еще один убедительный аргумент в пользу применения трийодтиронина при синдроме низкого Т3 у больных с СН.

Альтернативный подход заключался в использовании аналогов трийодтиронина [4]. Один из них – это 3,5-дийодтиропропионовая кислота (DITPA), имеющая многие эффекты трийодтиронина на миокард, в том числе генный (например, оба активируют саркоплазматическую кальциевую АТФазу 2 типа (SERCA2), не влияя на ЧСС. В исследовании с участием 19 пациентов с умеренно тяжелой СН применение DITPA на протяжении 4 нед улучшало функцию сердца и уменьшало ОПСС. Однако результаты исследования II фазы применения DITPA были неутешительными, поскольку препарат ухудшал симптомы СН [25]. Причиной этого может быть высокая доза DITPA.

Выводы

Экспериментальные и клинические данные показывают, что ГЩЖ играют фундаментальную роль в обеспечении сердечно-сосудистого гомеостаза как в физиологических, так и в патологических условиях. Низкие уровни ГЩЖ ассоциируются с патологическим ремоделированием сердца и СН. Синдром низкого Т3 определяет плохой прогноз пациентов с заболеваниями ССС. Восстановление нормального уровня трийодтиронина может противодействовать прогрессированию патологического ремоделирования сердца, ингибированию апоптоза кардиомиоцитов, улучшению инотропной функции, а также перфузии миокарда.

Список литературы находится в редакции.

Оптимизация лечения пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца

По материалам научно-практической конференции по семейной медицине «От науки к практике», 26-27 апреля, г. Днепр

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (2013), около 45% смертей вследствие патологии сердца и около 51% летальных исходов в результате инсульта ассоциированы с артериальной гипертензией (АГ). Особенно часто встречается сочетание АГ и ишемической болезни сердца (ИБС). В связи с этим сегодня существует потребность в систематизации подходов к антигипертензивной терапии у пациентов с ИБС и лечения ИБС у пациентов с АГ. Этим вопросам посвятила свой доклад заведующая кафедрой педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Светлана Александровна Шейко.

– Основная цель лечения АГ состоит в снижении риска осложнений и фатальных событий от кардиоваскулярной патологии. В 2017 г. были опубликованы обновленные рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (American College of Cardiology / American Heart Association, ACC/AHA) по АГ, в которых предложена новая классификация АГ (табл.). Таким образом, в новых американских рекомендациях уровень САД 130-139 мм рт. ст. (ранее считалось целевым АД) рассматривают как первую степень АГ, которая требует лечения, в то время, когда ранее указанный уровень рекомендовали как целевой. Одним из поводов для пересмотра послужила публикация результатов американского исследования SPRINT (2015), в котором снижение АД ниже рекомендованных уровней ассоциировалось со значительным снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В группе интенсивного контроля АД, где среднее САД составило 121,5 мм рт. ст., общая смертность была на 27% ниже, чем в группе стандартного контроля (среднее САД 134,6 мм рт. ст.).

Таблица. Классификация АГ в клинических рекомендациях ACC/AHA (2017)

Категории	САД, мм рт. ст.	и/или	ДАД, мм рт. ст.
Оптимальное АД	<120	и	<80
Повышенное АД	120-129	и	>80
АГ 1 степени	130-139	или	80-89
АГ 2 степени	140-159	или	90-99

Результаты исследования SPRINT и других аналогичных работ уже сегодня становятся основой для новых подходов к контролю АГ.

Для лечения АГ на сегодняшний день существует пять равноценных групп антигипертензивных препаратов: диуретики, β-адреноблокаторы (ББ), антагонисты кальциевых каналов (АКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина.

В качестве препаратов второй линии могут быть назначены антагонисты минералокортикоидных рецепторов, агонисты имидазолиновых рецепторов, препараты центрального действия (клонидин, метилдопа), прямые ингибиторы ренина (алискирен), прямые (гидралазин) и периферические вазодилататоры.

В рекомендациях ESC/ESH 2013 г. у лиц с низким или средним риском сердечно-сосудистых событий, а также относительно невыским уровнем АД может быть назначена монотерапия. При значительном повышении АД, высоком или очень высоком кардиоваскулярном риске комбинированную антигипертензивную терапию следует назначать уже на старте лечения.

Препаратами выбора для лечения АГ у больных с ИБС являются ББ, позволяющие эффективно контролировать АД, снижать потребность миокарда в кислороде и улучшать прогноз у данного контингента больных. В большинстве случаев предпочтение отдается комбинированной антигипертензивной терапии, при этом из рациональных комбинаций у больных с сочетанием АГ и ИБС можно назначать комбинацию ББ и дигидропиридинового АКК, потенцирующая антигипертензивный и антиишемический эффекты.

Именно такую фиксированную комбинацию представляет собой препарат Алотендин, который содержит бисопролол (5 или 10 мг) и амлодипин (5 или 10 мг). Обе молекулы в комбинации имеют обширную доказательную базу эффективности и безопасности. Бисопролол – селективный ББ, эффективность которого была подтверждена в исследованиях CIBIS II, CIBIS III, BISOMET, BIMS. Амлодипин – эталонный на сегодняшний день АКК, который продемонстрировал влияние на прогноз у пациентов с кардиоваскулярной патологией в исследованиях ALLHAT, VALUE, CAPE, TOMHS, PREVENT, CAMELOT.

В фиксированной комбинации препарата Алотендин амлодипин и бисопролол дополняют действия друг друга, что обеспечивает синергичный гипотензивный эффект. Бисопролол снижает тонус симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, амлодипин имеет прямое вазодилатирующее влияние на гладкие мышцы сосудов. Эти механизмы способствуют снижению общего периферического сопротивления сосудов, обеспечивают взаимодополняющее снижение АД и риска кардиоваскулярных осложнений. В исследованиях показано, что фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина была достоверно более эффективной в отношении влияния на переносимость физических нагрузок, чем амлодипин и бисопролол по отдельности в монотерапии у пациентов с ИБС. Как бисопролол, так и амлодипин относятся к первой линии препаратов для лечения АГ, поэтому их комбинация оптимальна для лечения коморбидных пациентов, имеющих АГ и ИБС.

На клинической базе нашей кафедры мы провели собственное исследование, целью которого стало изучение клинической эффективности комбинированного препарата Алотендин у пациентов с АГ в сочетании с ИБС при стабильной стенокардии напряжения.

В исследование включили 78 пациентов с эссенциальной АГ II стадии в сочетании с ИБС, стенокардией напряжения II-III функционального класса в возрасте 52-78 лет (средний возраст составил 69,3±4,1 лет).

Пациенты были разделены на три группы – основную и две контрольные. Пациенты основной группы (n=26) получали терапию препаратом Алотендин 5 мг / 5 мг, в контрольной группе № 1 (n=26) – бисопролол 5 мг/сут, в контрольной группе № 2 (n=26) – амлодипин 5 мг/сут.

В рамках исследования всем пациентам проводили общеклиническое обследование, электрокардиографию (ЭКГ) и суточный мониторинг ЭКГ (с обязательной оценкой маркеров ишемии – амплитуды и продолжительности депрессии сегмента ST), суточный мониторинг АД, эхокардиографию, лабораторные исследования.

Критериями исключения служили атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, синоатриальная блокада, брадикардия, гемодинамически значимый митральный или аортальный стеноз, гиперчувствительность к препарату по данным анамнеза,

СПРАВКА «ЗУ»

Согласно рекомендациям Рабочей группы по лечению АГ Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2018 года, артериальное давление (АД) классифицируется на оптимальное (120/80 мм рт. ст.), нормальное (120-129/80-84 мм рт. ст.), высокое нормальное (130-139/85-89 мм рт. ст.). При значениях АД выше 140/90 мм рт. ст. имеет место АГ (1 стадия – 140-159/90-99 мм рт. ст., 2 стадия – 160-179/100-109 мм рт. ст., 3 стадия – >180/110 мм рт. ст.).

У пациентов с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых событий рекомендуется начинать медикаментозную терапию даже при высоком нормальном АД.

В соответствии с новыми рекомендациями пациентам моложе 65 лет целесообразно снижать уровень систолического АД (САД) до 130 мм рт. ст. и ниже (при хорошей переносимости, но не ниже 120 мм рт. ст.), диастолического АД (ДАД) – до 70-80 мм рт. ст. Пациентам старше 65 лет САД следует снижать до 130-140 мм рт. ст., ДАД – до 70-80 мм рт. ст.

СПРАВКА «ЗУ»

В новых рекомендациях ESH и ESC (2018) монотерапия может быть рекомендована только пациентам с АГ 1 степени с низким риском сердечно-сосудистых событий, лицам старше 80 лет или очень ослабленным больным. Во всех других случаях целесообразно сразу рекомендовать фиксированную комбинацию двух антигипертензивных препаратов.

выраженная печеночная и почечная недостаточность по данным лабораторных тестов, психические расстройства, острые инфекционные заболевания, а также острые формы ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия).

В результате проведенной терапии у всех пациентов сократилось количество ангинальных приступов (рис. 1). До лечения среднее количество приступов загрудинной боли составляло 5,3 р/сут. После лечения у пациентов контрольной группы № 1 этот показатель составил 2,4; контрольной группы № 2 – 2,7; основной группы – 1,07. Отличия между группами были статистически достоверны. Количество эпизодов депрессии сегмента ST, по данным мониторирования ЭКГ, также различалось. До терапии этот показатель составлял в среднем 8,7 р/сут. После проведенного лечения количество эпизодов ишемии в контрольной группе № 1 снизилось до 4,2; в контрольной группе № 2 – до 4,1; в основной группе – до 2,2. Положительная динамика на фоне проводимой терапии отразилась и на суммарной суточной продолжительности ишемических эпизодов, которая до лечения составляла в среднем 320,5 с/сут. Так, после лечения бисопрололом этот показатель снизился до 139,2, амлодипином – до 144,1, фиксированной комбинацией Алотендин – до 101,2.

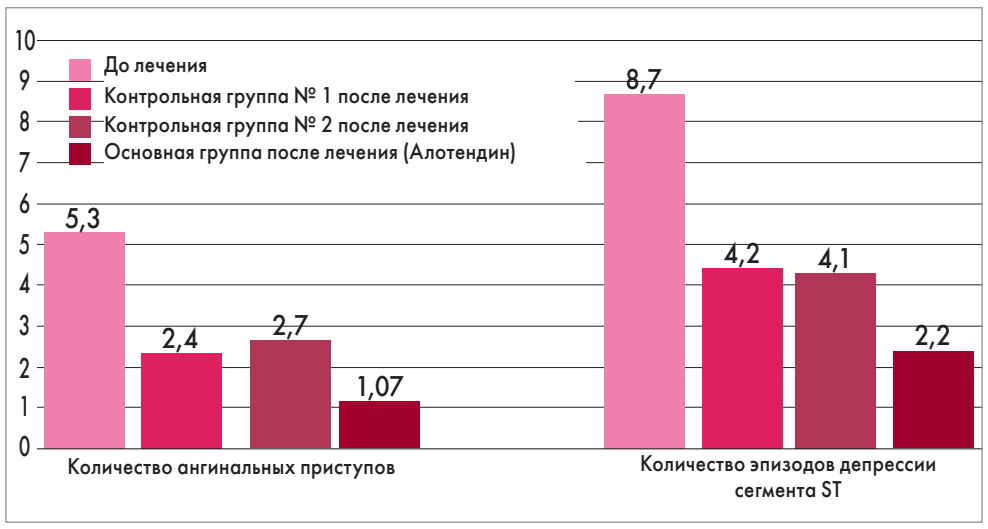


Рис. 1. Динамика показателей суточного мониторинга ЭКГ

Рис. 2. Динамика АД

После проведенного лечения у всех пациентов достоверно снизились уровни САД и ДАД. Достижение целевых цифр АД было зарегистрировано во всех группах, однако наиболее высоким этот показатель был в группе Алотендина. Целевого уровня САД достигли 64,1% пациентов, принимавших бисопролол, 62,3% – амлодипин, 68,7% – Алотендин. Целевого ДАД достигли 94% лиц, принимавших амлодипин, 95% – бисопролол и Алотендин. По данным суточного мониторинга АД среднесуточное САД снижалось на 25,4% у пациентов, принимавших бисопролол, 24,3% – амлодипин; на 35,4% – Алотендин. Индекс времени (ИВ) САД и ДАД снижался во всех исследуемых группах: в группе бисопролола (на 43,4 и 40,7%), амлодипина (на 44,1 и 41,3%) и Алотендина (на 54,1 и 52,1% соответственно) (рис. 2).

Результаты проведенного нами исследования указывают на то, что применение препарата Алотендин у пациентов с АГ и ИБС с высоким кардиоваскулярным риском обладает существенным антиишемическим эффектом в сочетании с выраженным антигипертензивным действием. Нормализация показателей суточного мониторирования АД у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений является значимым положительным результатом, что отражается на отдаленном прогнозе заболевания и на вероятности развития осложнений. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина (Алотендин) обеспечивает высокую приверженность к лечению и благодаря нескольким вариациям дозировок дает возможность подбора индивидуального лечения каждому пациенту.

Подготовила ***Мария Марчук***

М.І. Лутай, д.м.н., професор, **О.М. Пархоменко**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, **А.Ф. Лисенко**, к.м.н., **І.П. Голікова**, к.м.н., ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Український пацієнт зі стабільною ІХС: результати 5-річного реєстру CLARIFY

М.І. Лутай

О.М. Пархоменко

Українські лікарі (n=52) та пацієнти зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) (n=747) взяли участь у масштабному всесвітньому проекті CLARIFY (The prospeCtive observational LongitudinAl RegIstry oF patients with stable coronary arterY disease). Загалом учасниками реєстру стали майже 33 тис. хворих з підтвердженим діагнозом ІХС з 45 країн Європи, Азії, Африки, Латинської Америки, а також з Австралії та Канади. Термін спостереження становив 5 років (2009-2014). Дослідження було присвячене вивченню основних характеристик сучасного амбулаторного пацієнта зі стабільною ІХС, включно з демографічними та клінічними показниками, методами лікування та прогнозами захворювання. Планувалось також оцінити різницю між реальною клінічною практикою та чинними рекомендаціями, що базуються на даних доказової медицини. Дослідження передбачало проведення стандартного обстеження хворих один раз на рік і було суто обсерваційним без будь-якого втручання у процес ведення пацієнтів-учасників.

Актуальність проблеми, піднятої у реєстрі CLARIFY, пов'язана з тим, що ІХС залишається домінуючою причиною смерті наших дорослих співвітчизників і формує другу за чисельністю (після артеріальної гіпертензії (АГ) популяцію кардіологічних хворих. Такий діагноз мають близько 20% дорослих мешканців України, що потребує відповідних медичних та соціальних ресурсів. Враховуючи європейські прагнення більшості українців, зокрема у сфері охорони здоров'я, доцільно проаналізувати основні характеристики українських пацієнтів зі стабільною ІХС за даними незалежного світового дослідження та порівняти їх з аналогічними європейськими даними.

Пацієнти і методи

Дизайн дослідження

Реєстр CLARIFY – це п'ятирічне міжнародне проспективне обсерваційне дослідження із залученням амбулаторних пацієнтів зі стабільною ІХС. Хворі обстежувались та лікувались, як було звичайно прийнято у кожному клінічному центрі. Протокол дослідження не передбачав використання якихось особливих діагностичних тестів чи терапевтичних стратегій.

Діагноз стабільної ІХС виставлявся за наявності:

- обструктивного ураження хоча б однієї з коронарних судин серця за даними ангіографії (>50% діаметра);
- проведених процедур з реваскуляризації міокарда;
- задокументованого інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі;
- болю у грудях з ішемією міокарда, підтвердженою за допомогою стрес-електрокардіограми (ЕКГ), стрес-ехокардіографії або інших методів візуалізації міокарда.

Реєстр включав такі дані пацієнтів-учасників: демографічні та антропометричні параметри, анамнез хвороби, відомості щодо факторів ризику та клінічної симптоматики, а також результати об'єктивного обстеження, показники артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС – пальпаторно і за даними ЕКГ), лабораторні аналізи (глюкоза крові, HbA1c, холестерин, тригліцериди, креатинін і гемоглобін – по можливості), а також перелік лікарських засобів, які приймались регулярно.

Збір та аналіз отриманих даних проводив незалежний статистичний центр з Великої Британії (The Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow, UK).

Демографічні показники, фактори серцево-судинного ризику

Більшість учасників CLARIFY і у Європі, і в Україні складають особи чоловічої статі (~80%), білої раси, проте середній вік амбулаторного українського пацієнта зі стабільною ІХС на момент завершення дослідження становив 57,5+9,5 року, тоді як європеєць був приблизно на 6 років старшим. Дві третини наших співвітчизників – це люди працездатного віку і тільки ~30% пенсіонери. Серед європейської популяції спостерігалась прямо протилежна пропорція: пенсіонери складали 60% на початку і 70% – наприкінці дослідження. Більшість українців, залучених до реєстру, мали вищу освіту (до 70%), у європейців цей показник був майже утричі меншим (~25%).

Певні, хоча не дуже значні, відмінності українська та європейська популяції мали стосовно показників здорового способу життя. Так, загально визнано, що регулярна фізична активність має суттєвий вплив на перебіг захворювання і прогноз пацієнтів з ІХС. Міжнародні настанови щодо ведення таких хворих рекомендують регулярно займатись аеробними вправами у режимі ≥30 хвилин ≥3 разів на тиждень. Після попередньої оцінки толерантності до фізичного навантаження відповідні тренування рекомендовані всім пацієнтам зі стабільною ІХС, зокрема після перенесеного ІМ, аортокоронарного шунтування (АКШ) або стентування коронарних судин. Проте фізкультура не користувалась великою популярністю поміж учасників CLARIFY. Серед європейців регулярними тренуваннями, >3 разів на тиждень, як рекомендовано, займались тільки 16% хворих. В Україні цей показник був у чотири рази меншим (приблизно 4%), причому вподовж 5 років дослідження він навіть мав тенденцію до зниження. Близько 13% пацієнтів у Європі та 6% – в Україні фізичними вправами не займались взагалі (табл. 1).

Пацієнтам з ІХС рекомендовано контролювати масу тіла, оскільки надлишкова вага та ожиріння асоціюються з несприятливим прогнозом. Окрім того, корекція маси тіла має позитивний вплив на рівень АТ, ліпідний та вуглеводний обміни. Проте, судячи з отриманих результатів, більшість українських та європейських учасників CLARIFY не дуже опікувались цими питаннями. Середні значення індексу маси тіла (ІМТ) на останньому візиті становили 29,5 та 28,6 кг/м^2 відповідно. Окружність талії (ОТ) в обох популяціях ~99 см. Протягом 5 років спостереження зазначені показники суттєво не мінялись (табл. 1). Враховуючи цільові значення ІМТ – 20-25 кг/м^2 та ОТ <94 см для чоловіків / <80 см для жінок, які на теперішній час рекомендуються міжнародними експертами з профілактичною метою щодо серцево-судинних захворювань (ССЗ), можна говорити, що середньостатистичні учасники реєстру і у Європі, і в Україні мали суттєву надлишкову вагу тіла і ознаки абдомінального ожиріння.

Тютюнокуріння вважається одним з потужних незалежних факторів ризику ССЗ, включаючи ІХС. Важливо, що відмова від куріння має беззаперечний позитивний ефект і є чи не найбільш перспективним профілактичним заходом, який, наприклад, призводить до зниження смертності пацієнтів після перенесеного гострого інфаркту міокарда на 36%. Чинні вітчизняні та європейські настанови щодо ведення хворих зі стабільною ІХС підкреслюють, що усі лікарі повинні звертати увагу на цей фактор ризику, пояснювати пацієнтам його значення, а також позитивні наслідки відмови від куріння. Наприкінці реєстру CLARIFY Україна не відрізнялась від Європи за чисельністю курців – 11,4% та 11,3% (p=0,771) відповідно. Причому в обох популяціях упродовж 5 років спостереження тільки 2,3 та 1,3% пацієнтів кинули курити і приблизно стільки ж, більше 2%, включаючи хворих з клінічними проявами захворювання (стенокардією), почали курити вперше чи повернулись до цього після перерви (табл. 1).

За даними доказової медицини, для хворих зі стабільною ІХС та супутньою АГ цільові значення АТ становлять <140 мм рт. ст. для систолічного та <90 мм рт. ст. для діастолічного АТ. Враховуючи результати досліджень останніх років, оптимальними показниками АТ для таких пацієнтів вважають 130-139/80-85 мм рт. ст. Нижчі значення АТ, особливо діастолічного <70 мм рт. ст., можуть погіршувати перфузію міокарда, що має принципове значення у разі обструктивного ураження коронарних судин. Слід зазначити, що в українській популяції CLARIFY ~80% хворих мали діагноз АГ і за даними анамнезу регулярно приймали антигіпертензивні препарати. Водночас, незважаючи на лікування, на старті дослідження тиск, вищий за цільові показники, реєструвався у ~60% пацієнтів. У європейській популяції частка хворих з лікованою АГ приблизно така сама, як в Україні, але пацієнтів з адекватним контролем АТ на початку дослідження було суттєво більше: 56,4% проти 40,6% в Україні (p<0,001). Протягом періоду спостереження чисельність українських хворих із відкоригованим тиском (<140/90 мм рт. ст.) зросла на 19,4% (табл. 2). Проте, незважаючи на можливості сучасної фармакотерапії та за умови регулярного медичного нагляду, приблизно 40% хворих з ІХС та АГ в Україні та більше третини (34,7%) у Європі потребують додаткової корекції лікування щодо контролю АГ.

Серед європейської популяції було більше хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу (26,5% проти 18,4% відповідно (p<0,001) Показники вуглеводного

Таблиця 1. **Динаміка показників щодо здорового способу життя у пацієнтів зі стабільною ІХС: за даними 5-річного реєстру CLARIFY**

Показники	Україна		Δ за 5 років	Європа		Δ за 5 років	p-значення (для показників в Україні та Європі)	
	Початок дослідження	Завершення дослідження		Початок дослідження	Завершення дослідження		Початок	Завершення дослідження
Фізична активність (>30 хв > 3 р/тиж)	4,7%	4,0%	- 0,7%	15,8%	15,9%	0,1%	<0,001	<0,001
ІМТ (середні значення; кг/м^2)	29,5	29.5	0	28,3	28,6	0,3	0,004*	0,493*
Куріння	13,7%	11,4%	-2,3%	12,6%	11,3%	-1,3%	0,423	0,974

**Розраховані в припущенні про нормальний розподіл даних і однакові дисперсії.*

Таблиця 2. **Результати вторинної профілактики у пацієнтів зі стабільною ІХС: за даними реєстру CLARIFY**

Показники	Україна		Δ за 5 років	Європа		Δ за 5 років	p-значення (для показників в Україні та Європі)	
	Початок дослідження	Завершення дослідження		Початок дослідження	Завершення дослідження		Початок дослідження	Завершення дослідження
Цільовий АТ (<140/90 мм рт. ст.)	40,6%	60,0%	19,4%	56,4%	65,3%	8,9%	<0,001	0,018
Контроль ЧСС у хворих зі стенокардією (<70 уд./хв)	47,1%	59,6%	12,5%	52,3%	70,5%	18,2%	0,014	<0,001
Цільові значення холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) (<1,8 ммоль/л)	14,0%	6,6%	-7,4%	16,2%	20,1%	3,9%	0,362	<0,001
Наявність стенокардії	86,5%	74,0%	-12,5%	24,3%	16,9%	-7,4%	<0,001	<0,001
Стенокардія III ФК	41,8%	31,4%	-10,4%	16,9%	12,4%	-4,5%	<0,001	<0,001

обміну, зокрема підвищений рівень HbA1c >7%, в обох згаданих популяціях суттєво не відрізнялись – 22,4% та 18,9% (p=0,425).

Близько 40% українських учасників реєстру, що завершили дослідження, мали сімейний анамнез передчасного розвитку ССЗ, серед європейців таких було на ~10% менше. У переважної більшості пацієнтів CLARIFY (близько 80%) як в Україні, так і в Європі, були порушення ліпідного обміну і у ~10% в обох популяціях – захворювання периферичних артерій. Частота порушень мозкового кровообігу (інсульти та транзиторна ішемічна атака (ТІА) серед українців та європейців суттєво не відрізнялась, відповідно 7,9 проти 6,6% (p=0,262); при цьому кількість випадків діагностованого ураження сонних артерій була удвічі меншою – 4,3%, (у європейській популяції – 10,3%; (p<0,001).

ІХС: клінічні характеристики

Більшість українських пацієнтів до початку дослідження перенесли інфаркт міокарда (80,5%). Такий показник можна пояснити особливостями відбору учасників CLARIFY, для яких наявність ІМ в анамнезі була одним з критеріїв включення до реєстру. Серед європейських хворих післяінфарктний кардіосклероз зустрічався також більш ніж у половині випадків (61,5%). Проте показовою була чисельність пацієнтів в Україні та Європі, яким до моменту включення у реєстр була проведена реваскуляризація міокарда. Так, черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ) пройшли ~20% українців та 57,1% європейців (p<0,001), АКШ відповідно 15,3 та 25,8% хворих (p<0,001). Отже, можна припустити, що в Європі практично кожному хворому з ІМ проводились втручання щодо реваскуляризації міокарда (ЧКВ). Така сучасна міжнародна практика значно покращує прогноз і перебіг захворювання при гострому ІМ, зменшує смертність та розвиток відповідних ускладнень. В Україні ЧКВ проводилось приблизно кожному 4-му хворому з ІМ, тому не дивно, що серед наших пацієнтів у три з половиною рази більше осіб з клінічними проявами серцевої недостатності (СН), відповідно 73,8 проти 22,1% у європейській популяції. За такої умови тяжкий перебіг СН з необхідністю у стаціонарному лікуванні виникав приблизно у однакової кількості пацієнтів (5,2% – в Україні та 4,3% – у Європі).

Особливості пацієнтів із синдромом стенокардії, враховуючи фактори ризику та клінічні характеристики

До завершення дослідження українські хворі зі стабільною ІХС, які мали стенокардію, практично не відрізнялись від загальної популяції своїх співвітчизників. Близько 80% з них чоловічої статі; середній вік 57,4 року; ~80% з післяінфарктним кардіосклерозом; ті самі 40% – із сімейним анамнезом передчасного ССЗ; 13,5% залишилися курцями до кінця періоду спостереження. Незважаючи на наявність ангінальних нападів, перенесений ІМ і відповідні лікарські рекомендації, кинули курити протягом дослідження не більше 1% хворих. Так само, як і в загальній групі, ці пацієнти здебільшого вели малорухливий спосіб життя (тільки ~4% з них регулярно займались фізичними вправами >3 разів на тиждень), мали надлишкову вагу (середній показник ІМТ – 29,6 кг/м^2) та ознаки абдомінального ожиріння (середні значення ОТ – 99,3 см) без змін протягом 5 років спостереження.

Європейські пацієнти зі стенокардією були в середньому на 4 роки старші за українців, з більшою часткою жінок (на 10% більше, ніж у відповідній загальній популяції). Серед них частіше зустрічались випадки перенесеного ІМ, на 5% було більше осіб з обтяженим за ССЗ сімейним анамнезом. Дещо вищим, хоча і недостовірно, серед пацієнтів зі стенокардією, порівняно з загальною європейською популяцією, був відсоток курців (14,1%), і протягом 5 років цей показник зменшився тільки на 1,8%. Ймовірно, що через наявність клінічної симптоматики менша кількість хворих (10,6%), у порівнянні із загальною групою (16%), регулярно займалась фізичними вправами, але цей, хоча і відносно невисокий показник, все ж таки у 2,5 раза перевищував український. Європейці зі стенокардією, як і українці, здебільшого мали надлишкову вагу тіла (середній ІМТ – 29,5 кг/м^2) і ознаки абдомінального ожиріння (середні значення ОТ – 98, 6 см).

Стенокардія є класичним клінічним проявом ІХС, що суттєво обмежує фізичні можливості пацієнтів, впливає на прогноз і критично погіршує якість життя. За результатами CLARIFY, наявність ангінальних нападів мала значний вплив на прогноз хворих з достовірним зростанням ризику інфаркту міокарда та смерті від серцево-судинних причин – на ~45% (p=0,01), навіть за відсутності ішемічних змін під час проведення відповідних діагностичних досліджень. З огляду на ці дані оцінка тяжкості клінічної симптоматики у наших співвітчизників, учасників реєстру, потребує особливої уваги, оскільки 74% з них наприкінці дослідження мали напади стенокардії, незважаючи на щорічний диспансерний нагляд і лікування. Слід особливо підкреслити, що протягом 5 років спостереження кількість хворих, у яких клінічний статус значно покращився і ангінальні напади взагалі припинились, склала всього 12,5%. У третини хворих наприкінці дослідження стенокардія напруження за класифікацією Канадського товариства кардіологів відповідала ІІІ функціональному класу (ФК), що свідчить про тяжкий перебіг захворювання зі значними обмеженнями фізичної активності, а різниця за часткою таких пацієнтів на початку та наприкінці реєстру склала тільки 10,4% (41,8 та 31,4%, відповідно). Стенокардія ІІ ФК наприкінці дослідження визначалась у половини українських учасників (54,8%), протягом 5-річного терміну їхня кількість зросла на 7,1%. Чисельність хворих з IV ФК залишалась на рівні ~1% протягом усього періоду спостереження (табл. 2).

У Європі кількість учасників реєстру, у яких зберігались напади стенокардії до кінця дослідження, становила всього 16,9%, тобто у 4,4 раза менше, ніж в Україні (p<0,001). Причому більшість європейських хворих мали стенокардію І (24%) та ІІ (63,3%) ФК і тільки 12,4% хворих – тяжку стенокардію ІІІ ФК та 0,4% – IV ФК.

Незважаючи на достатньо тяжку клінічну симптоматику, що спостерігалась у наших співвітчизників (нагадаємо, що третина з них мали стенокардію напруження на рівні ІІІ ФК, а ~80% перенесли ІМ), протягом 5 років дослідження тільки 1,5% з них додатково пройшли ЧКВ і 1,1% – АКШ. Загалом після закінчення реєстру реваскуляризація міокарда була проведена 17,9% хворих – ЧКВ і 13,5% – АКШ.

Європейська кардіологія суттєво відрізнялась від української за кількісними показниками щодо використання ендоваскулярних та хірургічних методів лікування ІХС. Наприклад, стосовно хворих зі стенокардією та перенесеним ІМ, а саме: 70,5% пацієнтів мали післяінфарктний кардіосклероз і 63,5% була проведена реваскуляризація (40,4% – ЧКВ і 23,1% – АКШ).

Медикаментозна терапія

На теперішній час існують чітко визначені стандарти лікування стабільної ІХС. Оптимальна медикаментозна терапія (ОМТ) для таких пацієнтів передбачає призначення як мінімум одного антиангінального препарату для контролю клінічної симптоматики та засобів для покращення прогнозу захворювання, до яких відносяться статини, ацетилсаліцилова кислота (АСК) і за показаннями – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Важливе значення у сучасній антиангінальній терапії мають лікарські засоби, які впливають на ЧСС хворих. ЧСС є однією з найважливіших детермінант потреби міокарда у кисні, окрім того вона визначає тривалість діастоли, тобто періоду, протягом якого відбувається кровопостачання/перфузія серцевого м'яза. Зростання ЧСС сьогодні вважають незалежним фактором ризику для пацієнтів з ІХС. Так, за результатами дослідження BEAUTIFUL (n>10000), у пацієнтів з пульсом >70 уд./хв частота фатальних і нефатальних випадків ІМ збільшувалась на 46% (відносний ризик (ВР) 1,46; довірчий інтервал (ДІ) 1,11-1,91; p=0,066), а ризик смерті від серцево-судинних причин – на 34% ВР 1,34; ДІ 1,10-1,63; p=0,0041). Завдяки впливу на ЧСС, особливо під час фізичних навантажень, до антиангінальних препаратів І ряду відносять блокатори бета-адренорецепторів (ББ). Досі тривають дискусії щодо прогностичного значення ББ для пацієнтів зі стабільною ІХС / стенокардією без ІМ (спеціальні сучасні великі дослідження з використанням цих засобів не проводились), проте препарати сприяють покращенню прогнозу післяінфарктних хворих і мають доведену високу антиангінальну/антиішемічну ефективність. Загально визнано, що при використанні ББ у терапевтичних дозах рекомендована ЧСС у хворих зі стабільною стенокардією становить 55-60 уд./хв, у тяжких випадках показник може бути ще нижчим (до 50 уд./хв) за відсутності симптомів, викликаних брадикардією. Слід зазначити, що за існуючими даними тільки ~10% хворих не можуть приймати ББ у зв'язку з об'єктивними причинами (індивідуальна гіперчутливість, наявність ХОЗЛ / бронхіальної астми тощо).

Результати дослідження CLARIFY свідчать, що українські лікарі сумлінно виконували чинні рекомендації щодо лікування ІХС і призначали ББ ~85% своїх пацієнтів, у підгрупі зі стенокардією показник був таким самим. У європейській популяції – подібна ситуація: ББ приймали >75% учасників реєстру у загальній популяції і ~80% хворих, які страждали від ангінальних нападів.

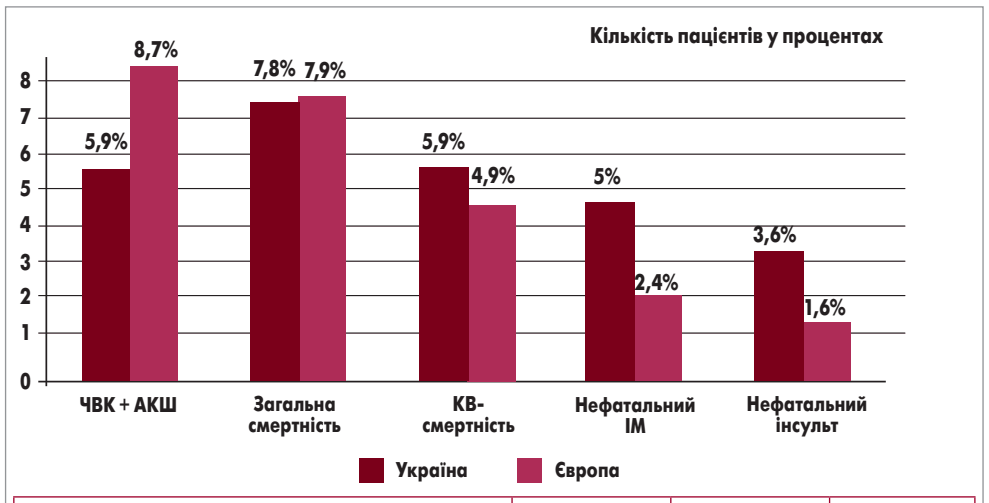
Іншими рекомендованими антиангінальними засобами для контролю ЧСС є недигідропіридинові антагоністи кальцієвих каналів (АКК – верапаміл і дилтіазем) та інгібітори If-току синусового вузла (івабрадин). Недигідропіридинові АКК в Україні не користувались особливим попитом, їх приймав тільки 1% хворих. Івабрадин, на противагу АКК, у даному дослідженні виявився популярним препаратом, який призначався у середньому кожному другому пацієнту протягом усього періоду спостереження. Оскільки переважна більшість українських учасників CLARIFY мали стенокардію, не дивно, що і у цій підгрупі до 60% хворих приймали івабрадин. Європейські показники для недигідропіридинових АКК та івабрадину були у загальній популяції 3,8 та 21,7% відповідно і дещо вищими щодо івабрадину – 34,3% серед хворих з ангінальними нападами.

Проте ефективність антиангінальної терапії в українській популяції CLARIFY, навіть за найпростішими статистичними показниками, не може вважатись задовільною. Більше 70% українських хворих, незважаючи на лікування, мали напади стенокардії, причому у третини з них, як уже зазначалось, клінічна симптоматика впродовж усіх 5 років спостереження залишалась тяжкою – на рівні стенокардії ІІІ ФК.

Не був оптимальним в Україні і контроль ЧСС у таких пацієнтів. Навіть показник <70 уд./хв наприкінці дослідження мали тільки ~60% хворих українців (протягом 5 років спостереження кількість таких осіб збільшилась усього на 12,5%). Отже, 40%, тобто кожен 2-3-й амбулаторний пацієнт з ІХС в Україні, який приймав ББ, а у деяких випадках ще й івабрадин, мав частоту пульсу вищу за 70 уд./хв.

Серед європейців зазначені показники були в середньому кращими на ~10%. Так, пульс, нижчий за 70 уд./хв, реєструвався у 70,5% хворих (p<0,001 порівняно з Україною). Протягом дослідження кількість таких пацієнтів збільшилась на ~20% (p<0,001). Треба також зазначити, що чисельність хворих, яким призначали відповідні препарати для контролю ЧСС, серед європейської популяції була нижчою. Наприклад, як уже згадувалось, ББ приписувались приблизно 85% українців та 75% європейців (табл. 2).

Різниця у 10% на користь європейських лікарів зберігалась у підгрупах



Реваскуляризація міокарда (ЧКВ + АКШ)	5,9%	8,7%	p=0,0017
Загальна смертність	7,8%	7,9%	p=0,4417
КВ-смертність	5,9%	4,9%	p=0,5285
Нефатальний ІМ	5,0%	2,4%	p=0,0001
Нефатальний інсульт	3,6%	1,6%	p=0,0001

Рис. Кінцеві точки у пацієнтів зі стабільною ІХС: за даними реєстру CLARIFY

Продовження на стор. 44.

М.І. Лутай, д.м.н., професор, **О.М. Пархоменко**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, **А.Ф. Лисенко**, к.м.н., **І.П. Голікова**, к.м.н., ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Український пацієнт зі стабільною ІХС: результати 5-річного реєстру CLARIFY

Продовження. Початок на стор. 42.

пацієнтів зі стенокардією щодо цільових значень пульсу (<60 уд./хв). Так, серед українців з ангінальними нападами в кінці CLARIFY такі показники ЧСС реєструвались у 15,3%, причому вподовж 5-річного періоду спостереження відкоригувати цей показник вдалося тільки у 2,5% пацієнтів. У Європі на початку дослідження такий пульс мали ~24% учасників реєстру, наприкінці – 26%.

Приблизно 20% українців та 40% європейців зі стенокардією користувались дигідропіридиновими БКК. Значній підгрупі українських хворих (60%) призначались інші антиангінальні засоби, здебільшого триметазидин (>50% у популяції), у Європі подібну терапію приймали всього 15,3%.

У всьому світі існує проблема прихильності пацієнтів до лікування, далеко не завжди хворі усвідомлюють необхідність ретельного виконання всіх призначень. Проте це не знімає з лікаря обов'язку надавати пацієнту детальну інформацію про сутність його клінічного стану, важливість відповідних діагностичних і терапевтичних заходів, а також щодо наслідків відмови від рекомендованого лікування. Окрім можливої недостатньої прихильності до терапії учасників CLARIFY, отримані результати частково пов'язані з недостатніми дозами лікарських засобів, які зазвичай призначали спеціалісти. За даними реєстру, ББ рекомендували здебільшого у дозах, що становлять $^1/_2$ і менше від визначених максимальних терапевтичних. Вражає також і той факт, що очевидна неефективність лікування, зокрема в Україні (клінічна симптоматика, значення ЧСС і т. д. під час щорічних візитів протягом 5 років), не спонукала медиків шукати інші можливості та шляхи допомоги своїм пацієнтам.

Щодо прогнозмодифікуючих препаратів

Наприкінці дослідження більшість українців, як і європейців, користувались АСК >85 та 80,5%, відповідно. Приблизно така сама ситуація спостерігалась у підгрупах хворих зі стенокардією. Не було суттєвої різниці між Україною та Європою щодо призначення тієнопіридинів (14,1 та 17,3% відповідно), а також подвійної антитромбоцитарної терапії з АСК – 18,5 та 16,9% відповідно.

Рівень ХС ЛПНЩ є одним з визначальних прогностичних показників для хворого на ІХС, з цільовими значеннями <1,8 ммоль/л. Проте в українській популяції, наприкінці CLARIFY, тільки 6,6% хворих мали зазначені показники. Причому протягом дослідження частка таких пацієнтів скоротилась удвічі (на початку експерименту їх було 14,0% (p<0,001). Навіть межу 2,6 ммоль/л подолали менше половини (45%) українських учасників реєстру. Кількість пацієнтів з Європи з цільовими значеннями ХС ЛПНЩ також далека від оптимальної – ~20%, проте утричі більша, ніж в Україні (p<0,001). У 66% хворих на ІХС європейців значення ХС ЛПНЩ були <2,6 ммоль/л.

Українські пацієнти зі стенокардією, які повинні були б контролювати показники ліпідного обміну ще більш активно, практично не відрізнялись від основної групи. Тільки у 13,8% хворих на початку і у 6,2% наприкінці дослідження значення ХС ЛПНЩ були менші за 1,8 ммоль/л, тобто протягом 5-річного терміну спостереження кількість таких пацієнтів зменшилась у 2,2 раза. ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л мали 40,3% хворих зі стенокардією (табл. 2).

В Європі цільових значень ХС ЛПНЩ (<1,8 ммоль/л) наприкінці дослідження досягли 16,3% учасників реєстру з ангінальними нападами, що більше, порівняно з Україною, у 2,6 раза, а показник <2,6 ммоль/л реєструвався у 59,9% європейців, хворих на стенокардію. Причому протягом терміну спостереження відстежувалась тенденція щодо покращення ситуації: кількість хворих, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, збільшилась на 5%, а значень<2,6 ммоль/л – на 18,1%.

Отримані в українській популяції результати щодо гіполіпідемічної терапії також виглядають досить дивно з огляду на те, що більшості наших співвітчизників призначались відповідні лікарські засоби, зокрема статини (77,9%). Ще одне питання виникає з приводу доцільності використання у 15% хворих інших гіполіпідемічних препаратів з невизначеним для ІХС впливом на прогноз захворювання. Така ж ситуація спостерігалась у пацієнтів зі стенокардією, причому звертає на себе увагу той факт, що у цій підгрупі протягом дослідження частота призначення статинів знизилася на 13%; і приблизно 20% (тобто кожен п'ятий хворий з ангінальними нападами) приймали не статини, а інші гіпохолестеринемічні засоби. Європейські учасники реєстру користувались статинами у 88,5% випадків, і тільки ~2% застосовували інші медикаменти. За наявності стенокардії хворим призначались виключно статини, і рекомендації не мінялись протягом 5 років спостереження.

Наявність АГ, цукрового діабету, ознак СН у переважної більшості українських та європейських учасників реєстру робить зрозумілим часті призначення інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Отже, у загальних популяціях інгібітори АПФ приймали 73,9% українців та 53,1% європейців. Серед хворих із стенокардією в Україні інгібітори АПФ використовували 72,7%. Протягом 5 років дослідження їхня кількість зменшилась на 7%, зате відповідно виросла частота призначення блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) до 19,4%. У Європі пацієнтам з ангінальними нападами інгібітори АПФ призначали на 10% частіше, ніж у загальній популяції, їхня чисельність не змінилась протягом терміну спостереження, БРА використовували у 25,3% випадків.

Прогноз

Треба відзначити, що найважливіші прогностичні показники, такі як загальна і кардіоваскулярна смертність, в українській, європейській та загальній світовій популяціях реєстру CLARIFY суттєво не відрізнялись (рис.). Протягом 5 років вони відповідно становили:

- для загальної смертності – 7,8; 7,9 та 7,9% (p=0,4417) відповідно;
- для смертності від серцево-судинних причин – 5,9; 4,9 та 5,0% (p=0,5285/0,5232) відповідно.

Проте у вітчизняних учасників дослідження, порівняно з європейськими, у 2 рази частіше виникав ІМ, переважно нефатальний (5,0 vs 2,4% відповідно; ВР 1,95; ДІ 1,39-2,72). Подібна ситуація була з порушеннями мозкового кровообігу (інсульт + ТІА) – 3,6 vs 5,0% та 1,6 vs 2,7% відповідно. Майже вдвічі більше хворих в Україні за цей період потребували стаціонарного лікування у зв'язку з серцево-судинними причинами (52,1 vs 32,8%, p<0,0001) та у 3 рази більше – мали нестабільну стенокардію (29,2 vs 10,5% відповідно; ВР 2,97; ДІ 2,58-3,42; p<0,0001). Отримані дані частково можна пояснити тим, що наші співвітчизники, які взяли участь у реєстрі, з самого початку мали більш тяжкий клінічний стан (перенесений ІМ, тяжку стенокардію тощо). Як уже зазначалось, менш ефективною у пацієнтів з України була медикаментозна терапія. У дуже незначної кількості хворих до участі у дослідженні та протягом його проведення були виконані процедури щодо реваскуляризації міокарда (ЧКВ та АКШ).

Висновки

Дані незалежного світового дослідження CLARIFY засвідчили значні розбіжності між чинними міжнародними настановами щодо ведення хворих зі стабільною ІХС та реальною клінічною практикою. Навіть достатньо забезпечена та стабільна європейська медицина має проблеми з контролем таких показників, як рівень АТ <140/90 мм рт. ст. (неефективно лікується більше третини пацієнтів); значення ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (до 80% хворих, незважаючи на прийом статинів, не досягли цільових показників ліпідного обміну); та ЧСС (близько 30% учасників реєстру, які приймали ББ, а в деяких випадках ще й інші препарати, у результаті мали частоту пульсу >70 уд./хв). Не було значної динаміки у європейській спільноті і щодо модифікації способу життя. Більшість європейських хворих вели малорухливий спосіб життя, мали надлишкову вагу і ознаки абдомінального ожиріння, приблизно кожен 9-й з них курив, і тільки 1,3% відмовились від цієї шкідливої звички протягом дослідження. Наші співвітчизники у середньому були на 6 років молодшими за європейців, втім регулярними фізичними навантаженнями вони займалися в 4 рази менше (4 і 16%) та за габітусом практично не відрізнялись – також мали зайву вагу та ознаки ожиріння, 11,4% продовжували курити впродовж дослідження.

Набагато критичніше виглядає оцінка українських та європейських пацієнтів за клінічним статусом та результатами лікування. У переважної більшості наших хворих (74%) після 5 років спостереження у рамках дослідження зберігались ангінальні напади, причому кожен третій з них мав тяжку стенокардію на рівні III ФК, і тільки 12,5% впродовж цього часу позбавились клінічних симптомів захворювання. Для порівняння – наприкінці дослідження на стенокардію скаржились 16,9% європейських пацієнтів, що у 4,4 раза менше, ніж в Україні.

Можна багато говорити про безстроково тяжку економічну ситуацію в нашій державі, проблеми в галузі охорони здоров'я, значні прогалини у поінформованості хворих відносно їхньої патології, відсутність суспільного розуміння щодо необхідності вести здоровий спосіб життя і вчасно звертатись до лікаря у разі хвороби. Проте необхідно підкреслити, що і у загальній популяції CLARIFY, до якої увійшли пацієнти з держав Африки, Азії, Латинської Америки, тобто люди з дуже різних країн з дуже різними системами охорони здоров'я і матеріальним достатком, напади стенокардії після завершення реєстру мали тільки 12,7% його учасників. Причому загалом серед учасників CLARIFY чисельність пацієнтів з тяжкою стенокардією (III ФК) становила 24,1% в Україні, 2,2% у Європі та 1,6% у загальній світовій популяції.

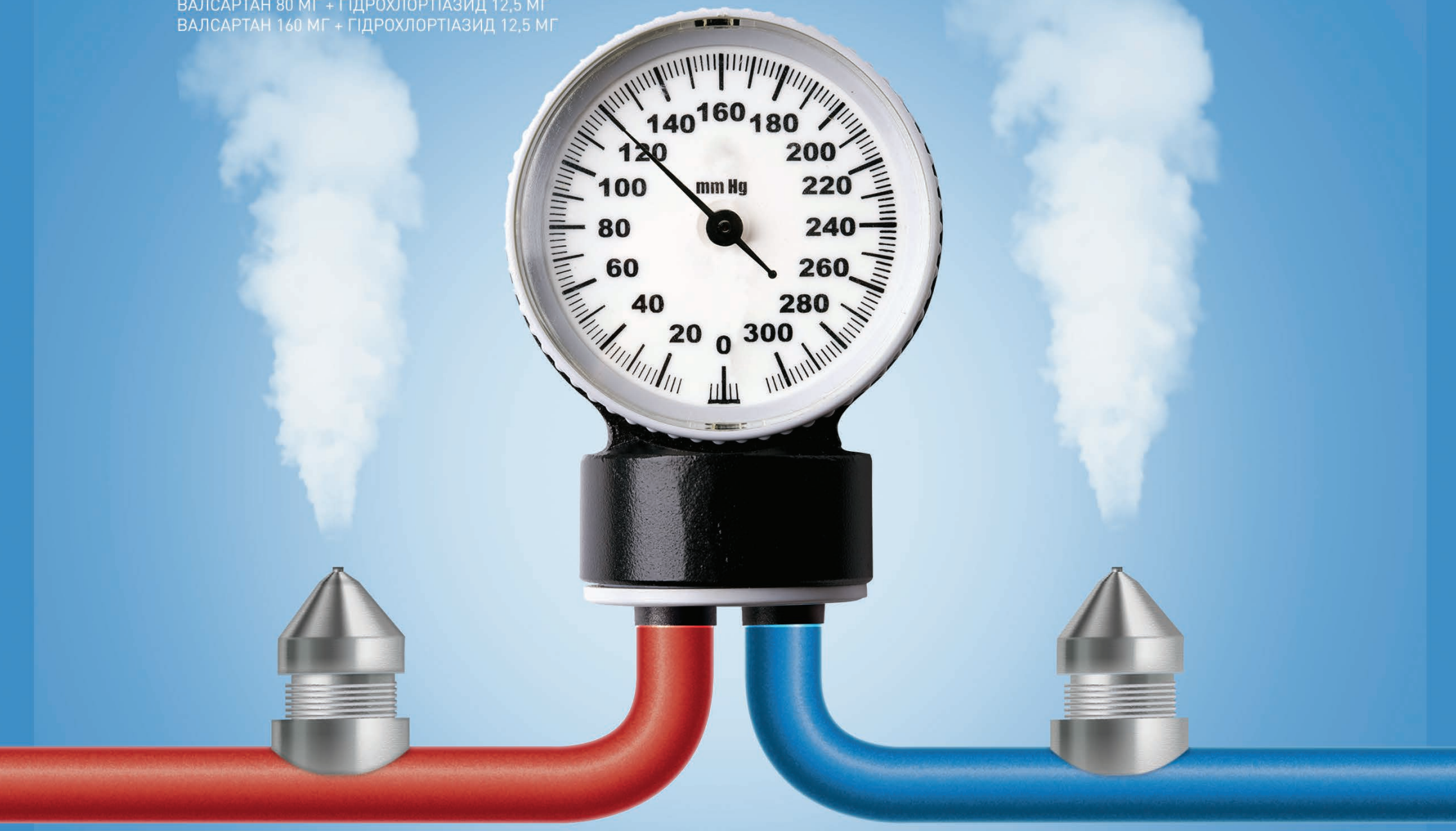
Варто також підкреслити, що українські лікарі активно призначали своїм хворим увесь перелік фармпрепаратів, рекомендованих при стабільній ІХС, включаючи АСК, статини, ББ, івабрадин, інгібітори АПФ. Проте контроль ефективності терапії був вкрай низьким, і не тільки стосовно симптомів захворювання. Так, більше 40% хворих мали АТ >140/90 мм рт. ст., близько 40% – підвищену ЧСС >70 уд./хв. Навіть за наявності ангінальних нападів адекватно контролювали ЧСС тільки ~15% пацієнтів. У Європі вказані параметри були приблизно на 10% кращими. Парадоксально у нашій країні виглядає ситуація з показниками ліпідного обміну: за умови призначення статинів ~78% учасників реєстру, цільові значення ХС ЛПНЩ були отримані тільки у ~7% хворих. Як уже зазначалось, незважаючи на клінічні прояви ІХС, частота хірургічних та ендоваскулярних втручань з метою реваскуляризації міокарда в Україні була дуже низькою – усього 5,9% за 5-річний період дослідження. У результаті серед наших співвітчизників, порівняно з європейськими учасниками реєстру, майже удвічі частіше виникала потреба у стаціонарному лікуванні, удвічі більше було випадків нефатального ІМ та гострих порушень мозкового кровообігу (інсульт + ТІА) та утричі – нестабільної стенокардії.

Підсумовуючи дані дослідження CLARIFY, можна зробити висновок щодо суттєвої оптимізації ведення хворих зі стабільною ІХС в Україні. Насамперед це стосується обов'язкового контролю якості терапевтичних заходів у пацієнтів з клінічними симптомами захворювання. Такий підхід передбачає не тільки коректне призначення ОМТ відповідно до сучасних стандартів, але й обов'язкову оцінку її ефективності щодо зменшення кількості ангінальних нападів аж до повного їх припинення, підвищення толерантності до фізичних навантажень, зниження функціонального класу стенокардії. Згідно з чинними настановчими документами, оцінка результатів медикаментозного лікування повинна проводитись протягом першого тижня після його призначення. У випадках недостатньої ефективності ОМТ необхідно розглянути можливість використання ендоваскулярних/хірургічних методів лікування. Подібний підхід щодо реваскуляризації міокарда, рекомендований хворим зі стенокардією >III ФК, а також враховуючи індивідуальні потреби (наприклад, професійні) чи побажання пацієнтів. Дуже важливим у роботі лікарів, починаючи з первинної ланки, є пропаганда здорового способу життя, корекція факторів серцево-судинного ризику (відмова від тютюнокуріння, підтримання цільових рівнів АТ і показників ліпідного обміну), а також заохочення пацієнтів до регулярного прийому призначених ліків, підвищення їх прихильності до терапії. Слід зазначити, що відповідні рекомендації щодо стабільної ІХС затверджені у 2016 році МОЗ України і чекають на реальне впровадження у клінічну практику.

ДІОКОР

ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

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



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

ПРЕПАРАТ РОКУ 2016 ПРЕПАРАТ РОКУ 2017

ПЕРЕМОЖЕЦЬ ЩОРІЧНОГО КОНКУРСУ ПРОФЕСІОНАЛІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ «ПАНАЦЕЯ» 2016-2017 РОКІВ

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

ЗАТВЕРДЖЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.05.2013, No 454; Реєстраційне посвідчення No UA/8318/01/02, No UA/8318/01/01. ЗМІНИ ВНЕСЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 04.09.2015 No 578. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 / ДІОКОР 160 (DIOCOR80) / (DIOCOR160). Діюча речовина: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160). Лікарська форма: таблетки. Фармакотерапевтична група: комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II, валсартан та діуретики. Код АТХ С09DA03. Фармакологічні властивості: діокор –антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тіазидний діуретик. Валсартан — активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу АТ1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових канальців. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення із сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання: артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонаміду. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м²). Побічні реакції: тахікардія, артеріальна гіпотензія, васкуліти, нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синкопе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертиго, середній отит, порушення зору, назофарингіт, кашель, закладеність носа, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, задишка, фаринголарингеальний біль, синусит, діарея, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, гастроентерит, нудота, гіперкаліємія, зневоднення, полакіурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж, реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судоми м'язів, розтягнення м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астенія, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівнів білірубіну, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показника гематокриту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом.
Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

acino

Швейцарська якість, українська ціна

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

ФАРМАСТАРТ

DIOC-PIM-022016-001

ПРЕС-РЕЛІЗ

Препарат Ксаврон: нові можливості в лікуванні інсульту та БАС

Міжнародна корпорація «Юрія-Фарм» повідомляє, що в Міністерстві охорони здоров'я України завершено процедуру реєстрації препарату Ксаврон (едаравон) – блокатора ішемічного каскаду.

Наразі у світовій практиці едаравон застосовується для лікування гострого ішемічного інсульту (ГІІ) і бічного аміотрофічного склерозу (БАС).

Едаравон (діюча речовина препарату Ксаврон) має потужну доказову базу: в Японії цей лікарський засіб 17 років вивчався в клінічних дослідженнях високого рівня доказовості.

У кожного третього пацієнта, який отримує препарат у перші 24 год від початку ішемії, відсутні постінсультні наслідки.

Едаравон – перший за останні 22 роки препарат, затверджений Управлінням з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) для лікування БАС.

Ксаврон (едаравон) випускається для внутрішньовенного застосування у вигляді інфузії у пацієнтів з ГІІ для зменшення неврологічних симптомів, проявів порушень діяльності в повсякденному житті і функціональних порушень; а також у хворих на БАС з метою сповільнення прогресування функціональних порушень.

За даними статистики, щороку в Україні трапляється близько 100 тис. випадків інсульту. Близько 60% пацієнтів, які перенесли ГІІ, мають стійкі неврологічні функціональні порушення, що перешкоджають нормальній життєдіяльності. Доступність тромболізису й ендоваскулярних судинних втручань для населення України залишається вкрай низькою, до того ж зазначені терапевтичні методики мають певні обмеження.

При застосуванні в ранні терміни Ксаврон сприяє зменшенню зони ішемічного ушкодження й дозволяє уникнути віддалених наслідків інсульту, тому претендує на роль емпіричної терапії для цієї категорії пацієнтів. Ксаврон – потужний акцептор вільних радикалів, який гальмує ранній і пізній етапи ішемічного каскаду і запобігає реперфузійному ушкодженню при ГІІ. Едаравон розроблений і виведений на японський ринок компанією Mitsubishi Tanabe Pharma у 2001 році. Препарат успішно призначається в Японії для лікування ішемічного інсульту, багато років входить в японський національний протокол лікування ГІІ (рівень рекомендацій В). Слід зазначити, що сьогодні в цій країні показники смертності від інсульту є одними з найнижчих у світі. Високу ефективність і безпеку едаравону в разі ГІІ доведено великою кількістю рандомізованих багатоцентрових досліджень. Його розробники вперше за історію японської фармацевтики отримали найвищу національну відзнаку – Премію інновацій.

За даним реєстраційного дослідження, у разі ГІІ при застосуванні едаравону в перші 24 години від початку захворювання у кожного третього пацієнта мала місце повна відсутність функціональних порушень внаслідок інсульту. Кокранівський огляд довів, що терапія ГІІ із застосуванням едаравону забезпечує значно кращий результат за шкалою Rankin в порівнянні з використанням лише базисного лікування. При поєднаному застосуванні едаравону з альтеплазою удвічі частіше досягається реканалізація судин мозку.

У 2015 році, після 13 років досліджень, едаравон був зареєстрований у Японії для лікування БАС – швидкопрогресуючого невиліковного нейродегенеративного захворювання, внаслідок якого більшість пацієнтів помирають протягом 2-5 років. У пацієнтів, які отримують едаравон, особливо на ранніх стадіях БАС, відзначається істотне сповільнення (в середньому на 33%) прогресування симптомів хвороби за шкалою оцінки функціонального стану хворих ALSFRS-R.

Відтоді увага світової медичної громадськості прикута до інноваційної розробки японських вчених. У травні 2017 року, вперше за 22 роки, FDA зареєструвало для лікування БАС нову молекулу – едаравон. «Дізнавшись про використання едаравону для лікування БАС у Японії, ми швидко зв'язалися з розробником препарату для подачі заявки в Сполучених Штатах»,– розповідає Ерік Бастінгс, заступник директора відділу неврологічних препаратів Центру FDA з оцінки та досліджень лікарських засобів. «Для пацієнтів з БАС і їхніх сімей поява нової терапії має особливе значення. Реєстрація едаравону знаменує початок нової ери лікування цього складного захворювання. Це дійсно важлива віха, особливо з урахуванням тривалого періоду відсутності нових лікувальних опцій»,– відзначає Джонатан Кац, директор клініки БАС дослідницького центру Forbes Norris MDA/ALS (США).

Найближчим часом українські медики і пацієнти отримають у своє розпорядження генеричний препарат Ксаврон (едаравон) виробництва міжнародної корпорації «Юрія-Фарм», який надасть нові можливості для лікування таких серйозних захворювань, як ГІІ та БАС.

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

С 1 по 7 августа с целью улучшения здоровья детей в мире ежегодно проводится Всемирная неделя грудного вскармливания. Эта неделя проходит в ознаменование Инноченти йской декларации, подписанной в августе 1990 г. государственными деятелями, ВОЗ, ЮНИСЕФ и другими организациями для защиты, стимулирования и поддержки грудного вскармливания, которое является наилучшим способом предоставить детям грудного возраста необходимые им питательные элементы. ВОЗ рекомендует начинать исключительное грудное вскармливание в течение первого часа после родов и продолжать его в течение 6 месяцев. Затем следует вводить питательный прикорм и продолжать грудное вскармливание до достижения ребенком возраста двух лет или более. В этом году ВОЗ вместе с ЮНИСЕФ и партнерами подчеркнула важность оказания содействия матерям в инициировании грудного вскармливания детей в решающий первый час их жизни. Контакт кожа к коже и прикладывание ребенка к груди стимулируют выработку грудного молока, в том числе молозива, так называемой первой вакцины ребенка, которое чрезвычайно богато питательными веществами и антителами.

НОВОСТИ ВОЗ

Трое из пяти младенцев не получают грудного молока в первый час жизни

Согласно оценкам, представленным в новом докладе ЮНИСЕФ и ВОЗ, 78 миллионов младенцев – или трое из пяти – не получают грудного молока в первый час жизни, что повышает для них риск смерти и заболеваний и снижает вероятность их дальнейшего грудного вскармливания. Большинство таких младенцев рождаются в странах с низким и средним уровнем доходов.

В докладе отмечается гораздо более высокая вероятность выживания новорожденных, получавших грудное молоко в первый час жизни. Даже промедление в несколько часов после появления ребенка на свет может иметь опасные для жизни последствия. Согласно докладу, показатели кормления грудью в первый час после рождения являются максимальными в Восточной и Южной Африке (65%) и минимальными в Восточной Азии и Тихоокеанском регионе (32%). Примерно девять из десяти младенцев, рождающихся в Бурунди, Вануату и Шри-Ланке, получают грудное молоко в течение первого часа жизни. В отличие от этого, в Азербайджане, Чаде и Черногории грудное молоко предоставляется лишь двум из десяти младенцев.

В докладе Capture the Moment («Не упустить момент») содержится анализ данных из 76 стран и делается вывод о том, что, несмотря на важность раннего начала грудного вскармливания, слишком многим новорожденным приходится подолгу ждать материнского молока вследствие различных причин, к числу которых относятся следующие:

- кормление новорожденных продуктами питания или напитками, включая молочную смесь;
- увеличение количества случаев кесарева сечения по желанию женщин;
- недостаточно высокое качество помощи, оказываемой матерям и новорожденным.

Более ранние исследования, упомянутые в данном докладе, свидетельствуют о том, что для новорожденных, начавших питаться грудным молоком в интервале от двух до 23 часов после рождения, риск смерти был на 33% выше, нежели для новорожденных, впервые получивших грудное молоко в течение часа после рождения. Угроза жизни для новорожденных, получивших грудное молоко через день после рождения или в более поздние сроки, была выше более чем в два раза.

Глобальное сообщество по грудному вскармливанию, действующее под руководством ВОЗ и ЮНИСЕФ, также обнародовало Глобальную систему показателей грудного вскармливания на этот год, предназначенную для отслеживания прогресса в сфере политики и программ по данному вопросу. В ней сообщество побуждает страны содействовать реализации политики и программ, которые помогают всем матерям начать грудное вскармливание в течение первого часа жизни ребенка и продолжать его столько, сколько они пожелают.

Официальный адрес ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило новое вагинальное кольцо для предупреждения беременности на протяжении одного года

10 августа FDA одобрило вагинальную систему Анновера/Annovera (сегестерона ацетат и этинилэстрадиол), которая представляет собой комбинированный гормональный контрацептив для женщин репродуктивного возраста. Это первый контрацептив в форме вагинального кольца, который может использоваться в течение года. Анновера – многоразовая, небиоразлагаемая, гибкая вагинальная система, которая вводится во влагалище на три недели, а затем изымается на одну неделю, в течение которой наступает менструация. Этот график повторяется каждые четыре недели в течение одного года (тринадцать 28-дневных менструальных циклов).

Вагинальную систему следует промыть и хранить в компактном контейнере в течение 7 дней, во время которых средство не используется. Кольцо выдерживает температуру хранения до 30 °C.

Эффективность и безопасность Анноверы изучали в трех открытых клинических исследованиях с участием здоровых женщин в возрасте от 18 до 40 лет. Исходя из результатов, риск забеременеть в течение первого года использования данной системы составляет от 2 до 4 на 100 женщин.

Вся гормональная контрацепция связана с возникновением серьезных рисков для здоровья. Анновера содержит на упаковке предупреждение, касающееся курения сигарет и серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Курящим женщинам в возрасте старше 35 лет применение данной вагинальной системы противопоказано. Курение сигарет повышает риск развития серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при одновременном использовании комбинированных гормональных контрацептивов.

Также Анновера противопоказана либо же ее использование ограничено при наличии: высоких рисков развития артериальных или венозных тромбозов; злокачественных опухолей молочных или других желез, эстроген- или прогестиночувствительных видов рака в анамнезе; опухолей печени, острого гепатита или декомпенсированного цирроза; недиагностированных аномальных маточных кровотечений; гиперчувствительности к любому из компонентов системы; в случае использования комбинаций препаратов для терапии гепатита С, содержащих омбитасвир/паритапревир/ритонавир с/без дасабувира.

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при использовании вагинальной системы аналогичны таковым при применении других комбинированных гормональных контрацептивов: головная боль / мигрень, тошнота/рвота, грибковые инфекции, боль в животе, дисменорея, чувствительность груди, нерегулярное кровотечение, диарея и зуд в области половых органов.

FDA требует проведения постмаркетинговых исследований для дальнейшей оценки рисков возникновения венозной тромбоэмболии, а также эффектов препаратов, модулирующих выработку цитохрома CYP3A4, и применения тампонов на фармакокинетику Анноверы.

Препарат производит компания The Population Council Inc.

Официальный адрес FDA: www.fda.gov

Подготовила ***Ольга Татаренко***

L-карнітин – передова молекула в терапії хронічної серцевої недостатності з багаторічною доказовою базою

Серцева недостатність (СН) – кардіологічна проблема, з якою щодня зустрічається як кардіолог, так і терапевт чи сімейний лікар. У практиці останніх частіше трапляється хронічна СН (ХСН) – складний клінічний синдром, що характеризується зниженням скоротливості міокарда, порушеннями гемодинаміки, активацією патологічних нейроендокринних механізмів. За приблизними оцінками, цей стан визначається у 26 млн людей у всьому світі (Ambrosy A.P. et al., 2014).

Наріжними каменями лікування ХСН є інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, бета-блокатори, блокатори рецепторів до ангіотензину II, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (Spinar J. et al., 2016; Yancy C.W. et al., 2013). Однак незважаючи на розвиток медикаментозної терапії, ХСН залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності у світі.

ХСН – метаболічна хвороба

Одним з провідних патогенетичних механізмів більшості серцево-судинних захворювань (ССЗ) є ішемія та гіпоксія органів-мішеней (передусім серця, головного мозку, сітківки ока, нирок). Основними шляхами боротьби з гіпоксією є оксигенація, розширення судин, зменшення потреби органів у кисні (бета-блокатори), підвищення ефективності використання кисню в ішемізованих тканинах (метаболічні препарати) (Приходько В.Ю., 2009).

У наш час відбувається все глибше розуміння та наукове визнання метаболічних процесів, що лежать в основі патофізіології та симптоматики ХСН (Doehner W. et al., 2014). Згідно з висловом S. Neubaher (2007), серце за умов ХСН – це мотор без палива, а відповідно до зауваження L.H. Opie (1999), ішемія як метаболічна хвороба в ідеалі має підлягати лікуванню засобами метаболічної терапії. Перевагами цього виду лікування є можливість використання як при гострих, так і при хронічних станах; універсальність дії; широкий спектр ефектів; потенціювання дії базових засобів для лікування ССЗ; низька частота побічних явищ або їх повна відсутність (Приходько В.Ю., 2009). Багатообіцяючим представником метаболічних препаратів, застосовуваним для вторинної профілактики та комплексного лікування ССЗ, є L-карнітин (левокарнітин) – біологічно активний стереоізомер харчового карнітину (β-гідрокси-γ-N-триметиламіномасляної кислоти) (Flanangan J.L. et al., 2010).

L-карнітин як засіб метаболічної терапії

L-карнітин являє собою амінокислоту, що відіграє важливу роль у підтримці метаболічних процесів в організмі. Ця амінокислота синтезується ендогенно з L-лізину та L-метіоніну, а також надходить з їжею (Pekala J. et al., 2011). Однак кардіоміоцити не здатні синтезувати L-карнітин de novo і тому повинні отримувати його з екзогенних джерел. Дефіцит L-карнітину чи його транспортерів може сприяти розвитку кардіоміопатії, аритмій, СН (Flanagan J.L. et al., 2010).

L-карнітин – це природний складник клітин людини, який відіграє важливу роль в обміні ліпідів, діючи як кофактор окиснення жирних кислот та сприяючи транспорту довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану з метою забезпечення достатньої кількості аденозину трифосфату (АТФ) для клітин міокарда (Wong A.P. et al., 2016). Існують дані, що високі концентрації L-карнітину володіють сприятливими ефектами при таких станах, як ХСН, ішемічна хвороба серця, хвороби периферійних судин, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія (Ferrari R. et al., 2004).

Гіпотеза енергетичного голодування стверджує, що в основі порушення скоротливої функції за умов СН лежить недостатня кількість АТФ (Katz A.M., 1998). Тому закономірно, що покращення енергетичного обміну в кардіоміоцитах під впливом L-карнітину трансформується в зростання механічної ефективності серцевого м'яза та зменшення вираженості клінічних симптомів СН. Важливо також, що L-карнітин здійснює кардіопротекторні ефекти множинними шляхами, серед яких ліквідація оксидативного стресу, покращення ендотеліальної функції, регуляція впливів оксиду азоту та припливу іонів кальцію до кардіоміоцитів, зниження артеріального тиску, мінімізація внутрішньоміокардіального запалення, фіброзу та ремоделювання інтерстицію. Екзогенне надходження L-карнітину внутрішньовенним та пероральним шляхом є захисною стратегією проти дисфункції шлуночків, феномена ішемії-реперфузії, аритмій та токсичного ураження міокарда. Сприятливі ефекти L-карнітину були продемонстровані для дітей, підлітків, дорослих осіб та пацієнтів похилого віку з гострою та хронічною СН (Wang Z.Y. et al., 2018; Flanagan J.L. et al., 2010; Koc A. et al., 2011; Blanca A.J. et al., 2016; Zambrano S. et al., 2013; Omori Y. et al., 2012; Orlandi A. et al., 2007; Dzugkoev S.G. et al., 2015).

Механізмами зменшення ішемії та покращення перфузії під дією L-карнітину є [1] запобігання накопиченню довголанцюгових молекул ацил-коензиму А, які сприяють виробітку вільних радикалів пошкодженими мітохондріями, [2] пришвидшення відновлення оксидативних уражень фосфоліпідів клітинних мембран; [3] зниження індукованого ішемією апоптозу та подальшого ремоделювання лівого шлуночка; [4] поліпшення обміну вуглеводів; [5] посилення коронарного кровотоку; [6] антиаритмічна дія (Lango R. et al., 2001; Ferrari R. et al., 2004)

Метааналіз X. Song та співавт. (2017) продемонстрував, що L-карнітин являє собою безпечний та дієвий ад'ювантний лікарський засіб, який, підвищуючи концентрацію АТФ у міокарді, щоб поліпшити як систолічну, так і діастолічну функції, може володіти синергетичним з іншими ліками впливом. Аналіз баз даних Pubmed, Ovid Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, CBM та Chinese Science and Technology Periodicals, проведений цими авторами, виявив 17 відповідним чином виконаних рандомізованих клінічних досліджень (n=1625), у яких застосовувався L-карнітин у дозі 1,5-6 г/добу. Період спостереження складав від 7 днів до 3 років. X. Song та співавт. виявили, що сприятливими ефектами L-карнітину є збільшення фракції викиду лівого шлуночка, ударного об'єму, серцевого викиду, а також зменшення кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного діаметрів лівого шлуночка, зниження сироваткового рівня мозкового натрійуретичного пептиду та N-термінального фрагмента промозкового натрійуретичного пептиду на тлі задовільних показників безпеки.

СН після ГІМ

Дилатація лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда (ГІМ) є потужним предиктором прогресування функціонального погіршення стану серця, що зрештою призводить до СН та смерті. Додавання до реперфузійної терапії та блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи метаболічних препаратів, а саме L-карнітину, запобігає дилатації лівого шлуночка, у такий спосіб сприяючи збереженню функції серця (Colonna P., Iliceto S., 2000). Дослідження показали, що L-карнітин діє як антиангінальний засіб, який зменшує депресію сегменту ST та кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку (Ferrari R. et al., 2004). M.A. Arsenian та співавт. (1996) продемонстрували зменшення смертності та частоти розвитку недостатності кровообігу в пацієнтів з ГІМ, яким було призначено 15-годинну інфузію L-карнітину з глюкозою, інсуліном, калієм та магнієм. Цей метаболічний розчин добре переносився та не викликав серйозних побічних ефектів. Згідно з метааналізом J.J. DiNicolantonio та співавт. (2013), вживання L-карнітину як засобу вторинної профілактики ССЗ у пацієнтів після ГІМ призводило до зниження смертності від усіх причин на 27%, зменшення кількості шлуночкових аритмій на 65%, падіння частоти нападів стенокардії на 40% у порівнянні з плацебо. Ті ж автори у роботі 2014 р. вказують, що L-карнітин зменшує розмір інфаркту, знижує ймовірність аритмій, дилатації лівого шлуночка та частоту розвитку СН, покращуючи показники виживаності.

У рандомізованому мультицентровому дослідженні Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) за участю 472 пацієнтів відзначалося, що одразу після ГІМ-лікування L-карнітином (9 г/добу шляхом внутрішньовенних інфузій протягом перших п'яти днів з переходом на 6 г/добу перорально протягом подальших 12 міс) зменшувалася вираженість дилатації лівого шлуночка та запобігалося його ремоделювання. У пацієнтів, що лікувалися L-карнітином, також спостерігалася тенденція до зниження частоти виникнення комбінованої кінцевої точки (смерть + ХСН) після виписки. Автори стверджують, що раннє та довготермінове призначення L-карнітину запобігає збільшенню кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного об'ємів лівого шлуночка у порівнянні з групою плацебо (Iliceto S. et al., 1995). У рандомізованому подвійному сліпому мультицентровому плацебо-контрольованому дослідженні CEDIM 2 (n=2330) включення до лікування пацієнтів з ГІМ передньої стінки лівого шлуночка L-карнітину призвело до зниження ранньої смертності (до 5-го дня) (співвідношення ризиків 0,61, 95% довірчий інтервал 0,37-0,98, p=0,041) (Tarantini G. et al., 2006).

Підґрунтя переваг внутрішньовенного застосування L-карнітину

Пул карнітину, що міститься у людському організмі, складається з вільного L-карнітину та його ефірів і підтримується за рахунок всмоктування цієї речовини з продуктів харчування, ендогенного біосинтезу з двох незамінних амінокислот у нирках, печінці та мозку та екстенсивної реабсорбції у нирках (98-99%). Біодоступність звичайних пероральних добавок L-карнітину становить лише 5-18%, що відображається на дозуванні цієї речовини для прийому per os (2-6 г/добу) (Evans A.M. et al.,2003). Однією з причин такої низької біодоступності є те, що значна частина отриманої у такий спосіб речовини метаболізується мікробіотою кишечника ще до всмоктування (Koeth R.A. et al., 2013; Rebouche C.J., Chenard C.A., 1991).

У дослідженні Н.Ю. Семиголовського (2013) L-карнітин призначався пацієнтам з ГІМ внутрішньовенно 1 р/добу по 5-10 мл (500-1000 мг) в 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду протягом 5 днів. Автори виявили у хворих групи L-карнітину швидше відновлення фракції викиду лівого шлуночка (з 35,5±0,9 до 45,4±1,2% проти з 35,8±0,7 до 40,1±0,9 у пацієнтів контрольної групи, p<0,05), меншу тривалість перебування у відділенні реанімації, швидше зниження рівня креатинфосфокінази-МВ. Автори не зареєстрували жодного випадку побічних явищ, у т. ч. і у хворих з цукровим діабетом. Також було підтверджено дозозалежність ефекту L-карнітину.

Додавання внутрішньовенного (9 г/добу протягом перших 5 днів) та перорального (4 г/добу протягом 6 міс) L-карнітину до стандартної терапії ГІМ з елевацією сегменту ST забезпечувало достовірне зниження показників смертності (9,7% у групі L-карнітину проти 12,3% у контрольній групі), а також меншу кількість повторних інфарктів та випадків СН (Kobulia B. et al., 2002).

Отже, ХСН – це патологічний стан, що вимагає багатоцільового та фазозалежного підходу. Крім базових способів лікування та стандартних препаратів, у сучасній медицині все більше укріплюються позиції метаболічної терапії, яка дозволяє покращити обмін речовин у міокарді та інших органах-мішенях ССЗ, пришвидшити відновлення ішемізованих ділянок і навіть активізувати роботу серця, тобто збільшити фракцію викиду. Треба пам'ятати, що основою механічної (скоротливої) функції міокарда є інтенсивність, повноцінність та адекватність метаболічних процесів у ньому. Відомим засобом метаболічної терапії, що успішно проходить клінічні випробування з 1980-х рр., є L-карнітин – природна речовина, що володіє багатогранним кардіопротекторним впливом. Включення внутрішньовенних інфузій L-карнітину до плану лікування ГІМ та загострень СН дозволяє скоротити тривалість стаціонарного лікування і покращити об'єктивні показники структури та роботи серця (кінцево-систолічний та кінцево-діастолічний розміри лівого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка).

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

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 H80: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор H160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор HD160: 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор H320: 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 C09C A03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг). Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Постінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестаз; анурія, порушення функції нирок [кліренс креатині ну <30 мл/хв.], гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія або симптоматична гіперурикемія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** Зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, зниження лібідо, вертимо, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубіну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну у сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астенія, підвищена втомлюваність. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів АТ1, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадикініну. Антагоністи ангіотензину II не спричинюють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукцію брадикініну та субстанції Р. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. В комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Валодіп Склад: *Валодіп валсартан* 80мг/*амлодипін 5мг № 28, Валодіп валсартан* 160*мг/амлодипін* 5 мг № 28 *Валодіп валсартан 160мг/амлодипін 10 мг №28*, **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ C09D B01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодипіну, 320 мг валсартану). **Побічні реакції :** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усьому діапазоні доз, становила 5,1 %. Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодипіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не були відмічені у ході проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період. *Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодипіну:* часто – блювання, нечасто – алопеція, порушення ритму роботи кишечнику, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична невропатія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння. *Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану* – зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення рівня азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.

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

Ukraine, 2016-0026887

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

KRKA

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

Хронотерапия артериальной гипертензии: в центре внимания – фиксированная комбинация валсартана/амлодипина

Одним из главных показателей, отражающих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, является артериальное давление (АД). Отсутствие адекватного изменения АД в ночные часы признано мощным фактором сердечно-сосудистого риска и поражения органов-мишеней. В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) считается ведущей причиной возникновения сердечно-сосудистых катастроф, а среднее ночное АД, в отличие от дневного АД,– значимым предиктором общей кардиоваскулярной смертности, инфаркта миокарда и инсульта. Снижение ночного АД ассоциируется с эффективной кардиопротекцией.

Измерение периферического АД (ПАД) на плечевой артерии при помощи метода, предложенного Н.С. Коротковым, является основным методом диагностики АГ. Однако оценка показателей центральной гемодинамики при помощи современных неинвазивных автоматизированных устройств – следующий шаг в своевременном выявлении АГ. Высказывается мнение, что снижение центрального АД (ЦАД) в ночное время более значимо для больных АГ, чем стабилизация ПАД.

На сегодняшний день активно изучается зависимость снижения ПАД и ЦАД от времени приема гипотензивных препаратов: вечером, перед отходом ко сну, или утром, сразу после пробуждения (хронотерапия). Элементы хронотерапевтического подхода к лечению АГ применялись в ряде крупных международных многоцентровых исследований, проводившихся на протяжении последних 20 лет: HOPE, Syst-Eur, CONVINCE, ASCOT. Одним из самых последних хронотерапевтических исследований является CPET (Chronotherapy for Ambulatory Central Pressure).

Данное наблюдение разрабатывалось специально для изучения влияния утреннего и вечернего приема антигипертензивного препарата, содержавшего фиксированную комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА, валсартана) и блокатора кальциевых каналов (БКК, амлодипина), на ночное ПАД и ЦАД у больных АГ.

Дизайн исследования CPET

CPET – 16-недельное проспективное многоцентровое рандомизированное открытое перекрестное клиническое исследование, которое проводилось в Японии. Набор больных АГ осуществляли в течение марта 2014 – июля 2015 года.

На протяжении вводной фазы (≥4 нед) участники получали монотерапию БРА или БКК в стандартной/максимальной дозе. В фазу рандомизации пациентов слепым методом распределяли в две группы: группу приема фиксированной комбинации валсартана/амлодипина (80/5 мг) утром, сразу после пробуждения, и группу с применением этого препарата перед сном на протяжении 8 нед (первый период). В течение следующих 8 нед (второй период) изменяли время приема гипотензивного препарата: больные, получавшие его утром, начинали принимать валсартан/амлодипин вечером, а участников, придерживавшихся вечерней схемы терапии, переводили на утренний режим употребления фиксированной комбинации.

Критериями включения являлись: эссенциальная АГ (определяли как повышение систолического АД (САД) ≥140 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) ≥90 мм рт. ст.), прием БРА/БКК до включения в исследование, возраст 20-80 лет. В исследование не включали пациентов, которые не переносили БРА/БКК или одновременно принимали ≥1 гипотензивного препарата, отличного от БРА/БКК, на протяжении вводной фазы, а также во время лечения комбинацией валсартана/амлодипина; участников с тяжелой сердечной недостаточностью III-IV ст. по классификации NYHA; больных с исходно высоким содержанием креатинина (≥3,0 мг/дл) или находившихся на гемодиализе, имевших сопутствующую цереброваскулярную патологию, страдавших злокачественными заболеваниями.

Согласно дизайну исследования для определения АД использовали суточное мониторирование АД, которое проводили трижды: на момент рандомизации (0 нед), при изменении времени приема гипотензивного препарата (8 нед), по завершении исследования (16 нед). Помимо суточного мониторирования АД, каждые 4 нед (в ходе каждого контрольного визита) определяли клиническое АД.

Первичная конечная точка включала определение динамики снижения ночного периферического и центрального САД на фоне утреннего и вечернего приема фиксированной комбинации валсартана/амлодипина.

Результаты

В исследование включили 26 пациентов; спустя 16 нед, согласно протоколу, его завершили 23 больных (1 участник выбыл до проведения рандомизации, 2 – после нее). Средний возраст участников составил 68,0±8,7 года, 65% больных имели хроническую болезнь почек, 35% пациентов являлись лицами мужского пола. Исходно в зависимости от степени снижения ночного АД участники распределились следующим образом: чрезмерное снижение АД (extreme dipper) – 17%, достаточное снижение (dipper) – 52%, недостаточное снижение (non-dipper) – 22%, устойчивое повышение (riser) – 9%.

По истечении 16 нед терапии фиксированной комбинацией валсартана/амлодипина получены следующие результаты (табл.).

Таблица. Динамика изменения ночного АД

Показатель	Утренний прием (n=23)		Вечерний прием (n=23)		Межгрупповое сравнение (p)
	Среднее изменение (95% ДИ)	p	Среднее изменение (95% ДИ)	p	
Ночное периферическое САД, мм рт. ст.	-6,1 (от -11,3 до -0,9)	0,023	-2,9 (от -8,0 до 2,3)	0,261	0,076
Ночное периферическое ДАД, мм рт. ст.	-3,8 (от -6,5 до -1,1)	0,008	-2,5 (от -5,3 до 0,2)	0,064	0,254
Ночное центральное САД, мм рт. ст.	-7,1 (от -11,9 до -2,3)	0,006	-3,1 (от -7,9 до 1,7)	0,196	0,33
Ночное центральное ДАД, мм рт. ст.	-4,3 (от -7,2 до -1,4)	0,006	-3,1 (от -6,0 до -0,2)	0,037	0,342

Примечание: ДИ – доверительный интервал, p – статистическая достоверность.

Утренний прием валсартана/амлодипина ассоциировался с достоверным снижением периферического и центрального САД и ДАД в ночное время по сравнению с исходными значениями, тогда как прием комбинированного препарата непосредственно перед отходом ко сну способствовал только статистически значимому уменьшению ночного центрального ДАД. Исследователи подчеркнули, что верхняя граница 95% ДИ для динамики ночного периферического САД в зависимости от утреннего или вечернего времени приема валсартана/амлодипина находилась ниже границы превосходства ночного приема и включала нулевое значение, что делало утренний прием не менее эффективным по сравнению с ночным (рис., А).

Верхняя граница 95% ДИ для динамики ночного центрального САД в зависимости от утреннего или вечернего времени приема валсартана/амлодипина располагалась возле нулевого значения, что также подтверждало, что эффективность утреннего применения валсартана/амлодипина не уступает таковой вечерней схемы приема этого гипотензивного препарата (рис., А).

В отношении ДАД зафиксированы следующие особенности. Верхняя граница 95% ДИ для динамики ночного плечевого и центрального ДАД в зависимости от времени употребления валсартана/амлодипина находилась ниже границы превосходства ночного приема и включала нулевое значение, что подтверждало сопоставимую эффективность утреннего и вечернего применения препаратов (рис., Б).

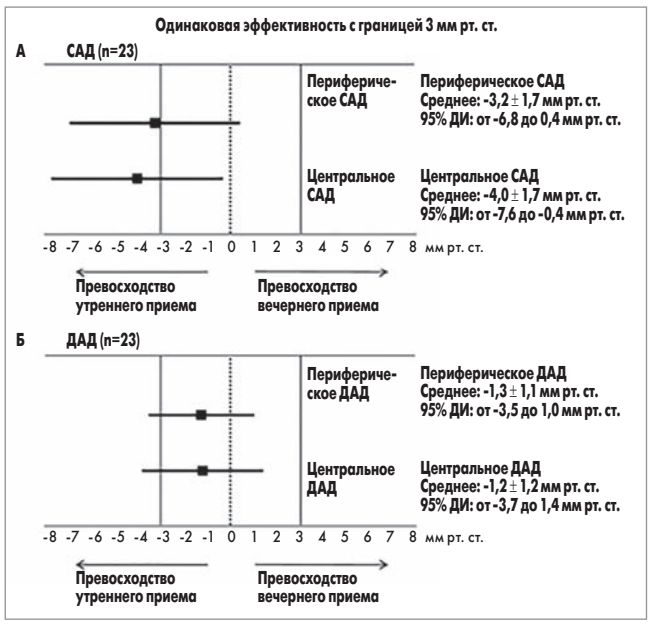


Рис. 95% ДИ для динамики ночного периферического и центрального САД и ДАД в зависимости от времени приема валсартана/амлодипина (утро, вечер) по сравнению с исходными значениями

Исследователи подчеркнули хорошую переносимость валсартана/амлодипина вне зависимости от времени его приема (только в одном случае потребовалась отмена препарата в связи с развитием почечной дисфункции). Не менее важным показателем являлась высокая приверженность к лечению: как утренний, так и вечерний прием валсартана/амлодипина ассоциировался с высокой приверженностью к применению препарата (≥70% пациентов строго соблюдали рекомендованную схему терапии).

Обсуждение

Исследование CPET является первым, в котором изучалось влияние хронотерапии валсартаном/амлодипином на ночное ПАД и ЦАД у больных АГ. В этой работе получены убедительные доказательства сопоставимой эффективности утреннего приема валсартана/амлодипина в снижении ночного ПАД и ЦАД по сравнению с вечерним. Еще одной сильной стороной исследования CPET можно считать отсутствие нежелательных реакций при проведении хронотерапии валсартаном/амлодипином. В данном исследовании использовалась комбинация длительно действующих компонентов, что позволило обеспечить стойкое, значимое и длительное снижение АД на протяжении всего 24-часового периода. Именно этот факт может объяснить сопоставимую эффективность утреннего приема валсартана/амлодипина в снижении ночного ПАД и ЦАД по сравнению с вечерним приемом.

Ранее в исследовании J-CORE было показано, что комбинация БРА/БКК превосходит БРА/диуретик в снижении центрального САД. В ряде других исследований также зафиксирован факт большей эффективности сочетания ингибитора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / БКК в уменьшении центрального АД по сравнению с другими антигипертензивными комбинированными препаратами. В работе EXPLOR продемонстрировано, что комбинация валсартана/амлодипина более эффективно снижала центральное САД, чем амлодипин/атенолол, несмотря на сопоставимое влияние на уровень периферического САД. Результаты исследования CPET впервые подтвердили, что утренний прием валсартана/амлодипина оказывает сопоставимое влияние на уровень ночного ЦАД по сравнению с вечерним применением.

Относительно недавно авторы исследования CPET опубликовали новые данные о влиянии изменения ночного периферического и центрального САД на показатели соотношения альбумин/креатинин в моче. Снижение ночного центрального САД в динамике лечения валсартаном/амлодипином приводит к падению значений индекса альбумин/креатинин (β=0,919; p=0,020) независимо от уменьшения периферического САД в ночное время. Зафиксированную особенность исследователи расценили как сильную сторону комбинации валсартана/амлодипина, поскольку снижение ночного центрального САД может стать одной из терапевтических целей у больных АГ.

Таким образом, эффективность гипотензивного действия комбинации валсартана/амлодипина не зависит от схемы терапии: утренний и вечерний прием препарата способствует аналогичному снижению ночного центрального САД. В ближайшее время планируется проведение масштабного проспективного исследования для подтверждения нефропротекторного свойства фиксированной комбинации валсартана/амлодипина.

Подготовила ***Лада Матвеева***

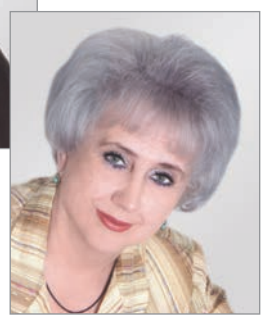
Справка «ЗУ»

Эффективность валсартана и амлодипина в отношении снижения артериального давления, защиты от кардиоваскулярных событий и инсульта продемонстрирована в масштабных клинических следованиях у широкого спектра пациентов с гипертензией. По сравнению с монотерапией фиксированная комбинация валсартана/амлодипина обеспечивает аддитивное и синергическое антигипертензивное действие, более эффективный контроль артериального давления на протяжении 24 ч и лучший профиль переносимости. Однократный прием в день валсартана/амлодипина – это рациональная и удобная терапевтическая опция для эффективного ведения пациентов с гипертензией, позволяющая улучшить приверженность антигипертензивной терапии, снизить риск кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий, улучшить долгосрочный прогноз пациентов при сохранении высокого качества жизни.
На рынке Украины фиксированная комбинация валсартана/амлодипина европейского качества и с доступной стоимостью представлена препаратом Валодип® компании KRKA (Словения). Преимущество Валодипа заключается в собственной разработке способа синтеза как валсартана, так и амлодипина, защищенных патентом.
Валодип® выпускается в таких дозах:
5 мг амлодипина/80 мг валсартана № 28;
5 мг амлодипина/160 мг валсартана № 28;
10 мг амлодипина/160 мг валсартана № 28.
Наличие трех вариантов соотношения действующих веществ позволяет оптимально подобрать дозировку для каждого пациента.

О.В. Солєйко, д.м.н., професор, кафедра внутрішньої медицини № 2, **Л.П. Солєйко**, к.м.н., кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Історія розвитку вчення про аневризму серця: шлях до істини крізь віки

О.В. Солєйко



Л.П. Солєйко

...Мені доводилось читати Цельса, коли я повторював латинь, і я зустрів у нього слово aneurismus. Цельс знав про існування такого поняття. І описав його детально. А це було за 13 століть до Амбруаза Паре...
Арчибальд Кронін, «Цитадель»

«Палаючи, світи іншим!» – саме це гасло, запропоноване відомим голландським медиком ван Тульпом як девіз лікарів, несли у своїх душах дослідники аневризми серця, які крок за кроком на шляху до істини протягом трьох століть поповнювали світову наукову скарбницю своїми знаннями, практичним і науковим досвідом.

Термін «аневризма серця» для визначення великого шароподібного розширення серця вперше запровадив у 1740 р. I. Lancini. Перший патолого-анатомічний опис постінфарктної аневризми лівого шлуночка серця належить вченим тих часів (Hunter J., 1757; Galeati D., 1757). C. Bailey в 1793 р. уперше розмежував поняття аневризми серця та розширення його порожнин. Так, аневризма серця, за C. Bailey, – це «часткове розширеня серця у вигляді тупого мішка, більшою чи меншою мірою заповненого згорнутою кров'ю». Упродовж наступних 150 років усі дослідження в цьому напрямі були присвячені клінічному описові аневризми серця. Зокрема, F. Aran (1847) вважав найсуттєвішими її симптомами значне збільшення розмірів серця, слабкий пульс, ослаблені серцеві тони, постійний біль і зростаючу дифузну пульсацію в ділянці серця. Кілька десятиліть потому, в 1887 р., M. Rendu описав «ритм галопу» над верхівкою серця, а в 1896 р. R. Marie – систолічний шум над верхівкою або біля мечоподібного відростка як складові клінічних проявів аневризми серця. Також R. Marie встановив, що утворення аневризми зумовлюють дегенеративні зміни міокарда, що виникають внаслідок облітерації вінцевих судин. У механізмі виникнення аневризми серця він виділив 3 фази: тромбоз коронарних артерій; дегенерація міокарда; утворення рубця й аневризми. Детальний опис клінічних симптомів та їх тлумачення 1896 року надав казанський клініцист О.М. Казем-Бек на підставі спостереження за двома хворими із патологічною пульсацією в ділянці серця та пресистолічним шумом над верхівкою, у яких на секції було виявлено аневризму серця. Виникнення пресистолічного шуму дослідник пояснював появою турбулентного руху крові з передсердя внаслідок роздвоєння її струменя у зв'язку з аневризматичним розширенням лівого шлуночка. О.М. Казем-Бек вказав на діагностичне значення невідповідності між

Д.Д. Плєтньов

Урок анатомії лікаря ван Тульпа. Рембрандт, олія, 1632. Мауріцхейс, Гаага

посиленою (розповсюдженою) пульсацією верхівки серця, нормальним (або зниженим) артеріальним тиском і пульсом малого наповнення. У подальшому на честь автора цей симптом став носити його ім'я. G. Strauch (1900) пов'язував виникнення систолічного шуму у хворих з аневризмою серця з відносною недостатністю мітрального клапана. Проте всі автори спиралися на ретроспективний аналіз, підтверджений після смерті хворих.

Перша прижиттєва діагностика аневризми серця належить P. Remlinger (1896) та A. Volcer (1902). Відтоді поширюється та зміцнюється погляд на коронарний генез аневризми серця, яка в більшості випадків є ускладненням інфаркту міокарда й розвивається внаслідок склерозу серцевого м'яза. У 1914 р. M. Sternberg відзначив зв'язок між аневризмами серця, ураженням коронарних артерій та інфарктом міокарда (Мягков И.И. і співавт., 1987; Борисов И.А. і співавт., 2002). В еволюції аневризми він виділив 4 стадії: ангінозну, яка проявляється різко вираженими, незвичайної сили й тривалості нападами стенокардії, що виникають внаслідок закупорки тієї чи іншої гілки вінцевої артерії; стадію інфаркту міокарда й міомаляції, що клінічно проявляється наявністю pericarditis epistenocardica, підвищеною температурою та вираженою серцевою слабкістю; латентну, коли починає утворюватися хронічна аневризма; фінальну, що закінчується або розривом серця, або зростаючою серцевою недостатністю. Також M. Sternberg описав розвиток невеликої аневризми, що не утворює зовнішнього випинання за лінією епікарда й візуалізується лише під час огляду порожнини лівого шлуночка у вигляді вдавлення його стінки і витончення останньої. Цей тип аневризми автор назвав прихованою або паріетальною. Д.Д. Плєтньов у 1926 р. до клінічних симптомів аневризми серця додав зростання недостатності серця, що погано піддається медикаментозному впливові, та перенесений в анамнезі інфаркт міокарда, розмежував можливість розвитку аневризми безпосередньо після перенесеного інфаркту та через деякий час після «періоду відносного затишшя». «Встановлення перенесених інфарктів, – писав він, – може стати вирішальним моментом у постановці діагнозу». Авторові цього революційного на той час висновку належить опис чотирьох (з-поміж восьми опублікованих у світовій літературі) прижиттєво розпізнаних аневризм серця.

Подальший період розвитку наукових уявлень про аневризму серця належить ері інструментальних досліджень, що дозволили об'єктивізувати цей діагноз. F. Kraus у 1919 р. встановив діагноз за допомогою рентгеноскопії на підставі випинання контуру лівого шлуночка. Д.М. Гротель 1929 року виявив у деяких хворих із цією патологією куполоподібний підведений до верху сегмет ST, що переходить до коронарного негативного зубця Т, та знижений вольтаж QRS-комплексу. Ці зміни електрокардіографічних (ЕКГ) комплексів Г.С. Зензінов (1949) назвав «застиглою» ЕКГ.

О.Л. М'ясников (1960) вказував на цінність ЕКГ-методу, що надає можливість разом з виявленням аневризми визначати перенесений у минулому інфаркт як її джерело, а також виявляти різні порушення ритму та провідності, притаманні постінфарктному серцю. За шістдесятирічний період широкого використання цього методу відбувалися різноманітні спроби його удосконалення. Наприклад, застосування в діагностиці постінфарктних аневризм векторкардіографії (Майлян С.Л., 1954; Шургая Ш.І., 1958; Кочетов О.М., Попов О.А., 1962.; Додашвілі М.І., 1967 та ін.), що мала переваги в диференціації задньодіафрагмальних та задньолатеральних інфарктів, ускладнених аневризмами. У плані історичного огляду необхідно згадати про запис ЕКГ, що здійснювався з місця патологічної пульсації; електрокардіотопографічну діагностику (Аміров Р.З., 1965); балістокардіографію (Токарева А.І., 1958); п'єзографію – графічне зображення патологічної пульсації на передній грудній стінці за рахунок аневризматичного випинання (Нестеров В.С., 1963 р.); апекскардіографію (Ahuja S., 1967), що реєструє окремо верхівковий поштовх і прекардіальну пульсацію; кінетокардіографію (Сергєєва З.В., 1966); сейсмокардіографію (Іллічова Н.С., 1968), що дає можливість проводити фазовий аналіз систоли й діастоли у хворих з аневризмою серця; полікардіографію (Zezed V., Sova I., 1961; Фельдман С.П., 1965; Міхньов А.Л., 1967).

Фердинанд Зауербрух

Відтоді з'являються й нові рентгенологічні симптоми аневризми серця: несинхронна із шлуночковою пульсація в ділянці випинання стінки міокарда; кутастий контур лівої межі серця, наявність вирізки між випинанням аневризми та нормальною частиною шлуночка, кальцинація аневризматичного мішка тощо (Lenk B., 1926; Kalisch C., 1927; Pinchin C., 1930; Fogel E., 1933; Steel D., 1934; Гейнрихсдорф Г.Я., Мироненко І.М., 1936; Волинський З.М., 1948; Іваницька М.А., 1950).

Проте верхівково-базальна та задня локалізації аневризми не візуалізувалися за допомогою рентгенологічного методу, що вимагало пошуку точніших засобів діагностики. Наступними етапами стали рентгенокімографія (Braunbehrren H., 1934), електрокімографія (Heckmann, 1936),

рентгенокінематографія (Рабкін І.Х., 1961), у тому числі й швидкісна імпульсна рентгенокімографія (Зарецький В.В., 1968). Ці методи дозволили виділити симптом парадоксальної пульсації, який більшою мірою характерний для мішкоподібних аневризм, а також виявити, що чим більшу частину систоли займає парадоксальна пульсація, тим менш активною в функціональному відношенні є рубцево-змінена ділянка міокарда. Швидкісна імпульсна рентгенокімографія дозволила диференціювати істинну й несправжню аневризми.

Дентон Кулі

Пізніше для діагностики постінфарктних аневризм серця почали застосовувати фазову рентгенокардіографію (М'ягков І.Г., 1974). За її допомогою можна було вивчати пульсаторний рух серця і магістральних судин упродовж циклічної діяльності, діагностувати як мішкоподібні, так і динамічні аневризми серця. Найвищим досягненням рентгенодіагностики аневризми серця є ангіокардіографія та вентрикулографія (Derra E., 1959; Петросян Ю.С., 1971).

Новим поштовхом до пошуку діагностичних критеріїв постінфарктної аневризми серця в 1971 р. стали наукові розробки В.С. Нестерова. Він, зокрема, відзначав, що своєрідність клінічної картини аневризми серця полягає в тому, що деякі риси коронарної недостатності начебто поєднані з клінічними ознаками аневризми крупної магістральної судини.

Запропонований у 1975 р. Б.В. Петровським комплексний підхід щодо встановлення діагнозу хронічної постінфарктної аневризми серця (ХПАС) за сукупністю анамнестичних даних та об'єктивних ознак (прекардіальної пульсації, сполученої з малим пульсовим наповненням; збільшення розмірів серця, загалом внаслідок зміщення назовні лівої межі серця; тахікардії; наявності «ритму галопу», особливо передсердного) знайшов продовження в роботах М.Г. Ілляш, І.К. Следзевської (1980), Є.І. Чазова (1982), які визначали, що на сучасному етапі розвитку кардіології прижиттєва діагностика аневризм серця є вельми реальною за умов використання нових методів досліджень.

Усі вищеописані методи діагностики допомагали з'ясувати присутність і топіку аневризми серця. Кардіологія сьогодення на сучасному інструментальному рівні може дозволити собі опрацювання широкого кола питань: характеристики кінезу аневризми, гемодинамічних наслідків аневризми в певного хворого, вплив цих порушень на якість його життя, контроль лікувальних програм для пацієнтів з такою патологією. Вирішення цих питань стало можливим завдяки впровадженню таких сучасних методів візуалізації, як ехокардіографія (ЕхоКГ), комп'ютерна і магнітно-резонансна томографії, сцинтиграфія міокарда. Найбільш доступним у клінічній практиці, економічним і водночас високоінформативним у діагностиці неінвазивним методом є метод ЕхоКГ. Його значення полягає в можливості візуалізації та вимірювання внутрішньосерцевих структур у динаміці, що дозволяє визначати швидкість руху стінок серця, здійснювати точну сегментарну діагностику ураження міокарда, топіку атеросклерозу вінцевих судин, наявність інфаркту міокарда. Ехокардіографічну діагностику аневризми задньої стінки лівого шлуночка уможливлює присутність збоченого характеру траєкторії руху задньої стінки відносно фаз серцевого циклу (Petersen I., 1972 р.) (Чернявский А.М. і співавт., 2000; Бокерия Л.А. і співавт., 2002). Вивчення геометричних особливостей постінфарктної аневризми серця дозволяє точніше діагностувати її наявність, локалізацію, розповсюдженість, визначати особливості рубцевого ураження міокарда, дати оцінку ремоделюванню лівого шлуночка у хворих із ХПАС. Ультразвуковий метод дозволяє вивчати вплив на функції серця фізіологічних навантажень, що є важливим у плані дослідження ефективності реабілітаційних програм і прогнозування перебігу захворювання в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою серця, оцінювати ефективність консервативних і хірургічних методів лікування.

Щоб оцінити стан коронарних артерій у хворих із ХПАС, виконують ангіографічне дослідження. Вивчення гемодинамічної суті постінфарктної аневризми серця не може існувати окремо, без оцінки гемодинаміки, архітектоніки, загального функціонального стану всього серцевого м'яза. Тому процеси, що відбуваються в постінфарктному міокарді, і, відповідно, методи діагностики цих перетворень актуальні й для хворих на ХПАС. Не стали винятком і такі форми дисфункції міокарда лівого шлуночка, як станінг і гібернація (описані ще у 80-ті роки минулого століття E. Braunwald та R. Kloner), що характеризували оборотну асинергію міокарда та суттєво впливали на геометрію скорочення серцевого м'яза. Діагностика «оглушеного» міокарда, або станінга, базується на методах визначення відповідності перфузії до скоротливості міокарда (контрастна й радіонуклідна вентрикулографія, двомірна Ехо-КГ, позитронно-емісійна томографія), а також на оцінці резервних можливостей скоротливості (стрес-ЕхоКГ).

Чарльз Бейлі

Останнім часом у клінічній практиці почали використовувати електромеханічне картування ендокарда лівого шлуночка (NOGA). Завдяки цьому з'явилася можливість проводити оцінку життєздатності міокарда в реальному часі із швидким і точним порівнянням електричних та механічних даних міокарда, складанням карт тримірного зображення міокарда з точними кількісними даними та візуалізацією серцевого циклу. Отримані карти ендокарда лівого шлуночка дозволяють проводити діагностику гібернованого міокарда, диференціацію його від некрозу та точно оцінити розповсюдженість і локалізацію ішемії.

Розвиток методів діагностики аневризми ще від першої половини XX ст. надихав і хірургічну науку на спроби щодо лікування хворих із цією нозологією та впродовж подальших неповних восьми десятиріч перетворив перший досвід на передові ефективні технології хірургічного лікування хворих на ХПАС. Честь першої операції при аневризмі серця належить Фердинанду Зауербруху (F. Sauerbruch), який, за літературними даними, в 1931 р. виконав резекцію аневризми правого шлуночка (Михеєв А.А. і співавт., 2001).

Клод Бек

У 1944 р. хірург Клод Бек запропонував зміцнювати стінку аневризматичного мішка плоскою широкою фасцією стегна. Справжнім піонером резекції постінфарктної аневризми став американський хірург Чарльз Бейлі, який у 1955 р. виконав першу «закриту» резекцію постінфарктної аневризми серця. А в 1958 р. Дентон Кулі вперше виконав «відкриту» резекцію ХПАС в умовах штучного кровообігу.

Вітчизняна кардіохірургія XXI ст. успішно розробляє різноманітні методики резекції аневризм залежно від їх локалізації, особливостей коронарного кровопостачання, гемодинаміки серця, тромбоутворення в порожнинах, характеру стінки купола аневризми, забезпечуючи результативний ефект із відновлення геометрії лівого шлуночка, поліпшення його систолічної функції (Урсуленко В.И. і співавт., 2017). Упродовж десятиріч розроблення методів діагностики ХПАС відбувалося за спіраллю, кожен виток якої надихав терапевтичну й хірургічну науку на нові лікувальні технології (рис.). Їх поєднання сприяло виникненню нового напряму – реконструкції серця. Хірургічний погляд дозволив розширити обрії діагностичної ідентифікації клінічного перебігу, інструментальної діагностики та візуалізації аневризми буквально з операційного поля, визначати категорії пацієнтів для хірургічного лікування.

Сучасна медична наука розглядає аневризму серця як обмежене випинання витонченої фіброзно-зміненої ділянки стінки серця з локальною рухливістю акінетичного чи дискінетичного характеру. Анатомічно аневризму серця визначають як ділянку стоншеної рубцьової тканини з випинанням стінки шлуночка в цій ділянці. Функціонально аневризма серця є зоною міокарда, що втратила скоротливу здатність і випинає при систолічних скороченнях.

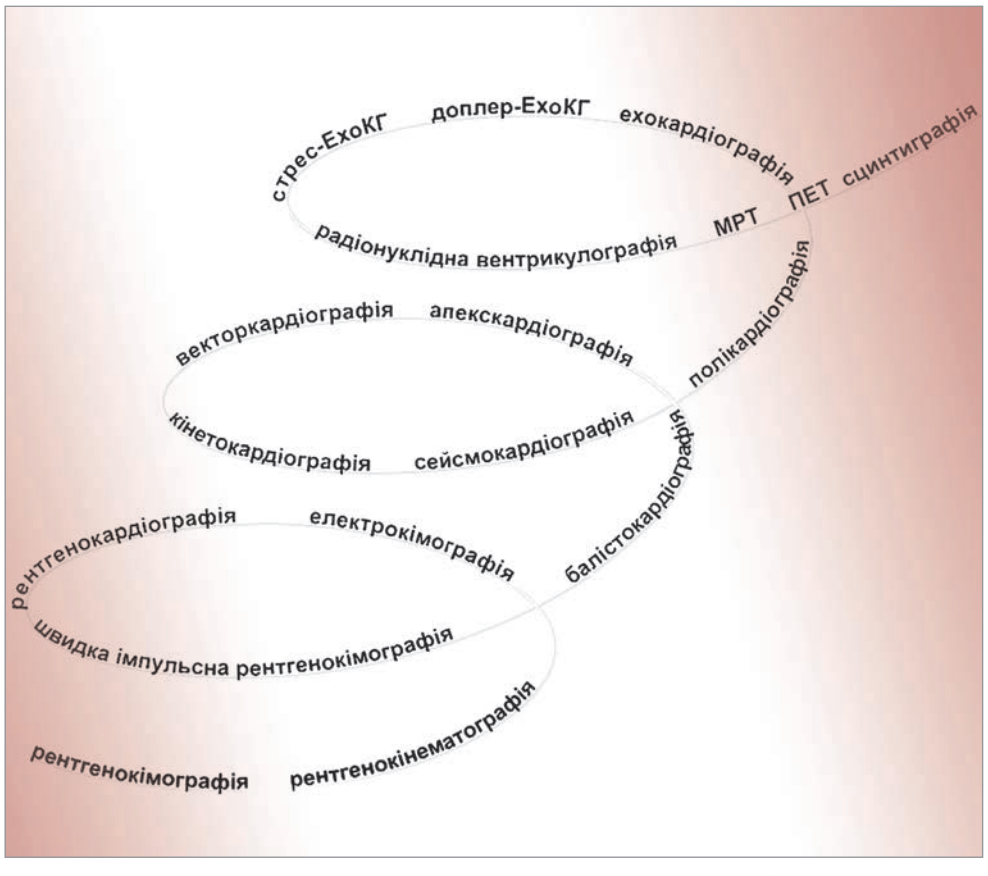
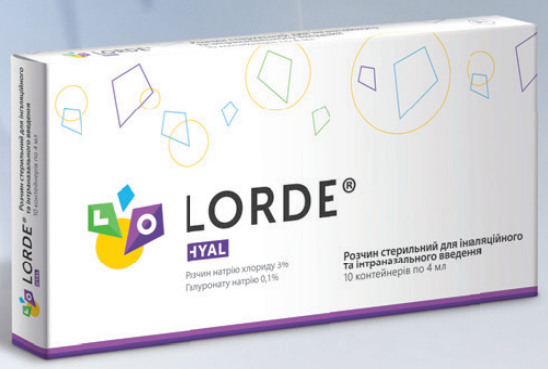


Рис. Еволюція методів діагностики хронічної постінфарктної аневризми серця (Солєйко О.В., 2008)

Література

1. Борисов И.А., Попов Л.В., Блеткин А.Н. Хирургическое лечение постинфарктной аневризмы левого желудочка // Анналы хирургии.– 2002.– № 3.– С. 14-19.
2. Мягков И.И., Охримович Л.М., Жура И.И. Постинфарктные аневризмы сердца: Монография.– К.: Здоров'я, 1987.– 136 с.
3. Предоперационное моделирование оптимального объема левого желудочка при хирургической реконструкции постинфарктных аневризм сердца / Чернявский А.М., Караськов А.М., Марченко А.В. и др. // Грудн. хир.– 2000.– № 2.– С. 24-28.
4. Урсуленко В.И., Гогаева Е.К., Якоб Л.В., Руденко Н.Л., Верич Н.М. Хирургическое лечение аневризм левого желудочка заднебазальной локализации // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.– 2017.– № 1 (16).– С. 30-43.
5. Хирургическое лечение постинфарктных аневризм сердца: Монография / Михеев А.А., Клюжев В.М., Ардашев В.Н. и др.– М.: Медпрактика, 2001.– 108 с.
6. Хирургическое лечение постинфарктной аневризмы сердца: прошлое, настоящее и будущее / Бокерия Л.А., Работников В.С., Алшибая М.М., Дорофеев А.В. // Анналы хирургии.– 2002.– № 3.– С. 23-31.

АДРЕСНА ДОСТАВКА
при респіраторній патології



3% натрію хлорид з гіалуроновою кислотою у небулах
– ПРЯМИЙ ШЛЯХ ДО ВИВЕДЕННЯ МОКРОТИННЯ!

0,9% натрію хлорид з гіалуроновою кислотою у небулах
– ДБАЙЛИВЕ ОЧИЩЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НОСА

0,02% розчин декаметоксину в небулах
– ІНГАЛЯЦІЙНА ТЕРАПІЯ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

СТИСЛА ІНФОРМАЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ МЕДИЧНОГО ВИРОБУ LORDE® hyal: 1 мл розчину містить: натрію хлорид - 30,0 мг; натрію гіалуронат - 1,0 мг. Показання: бронхіти, бронхіоліти, муковісцидоз, бронхоектатична хвороба та хронічне обструктивне захворювання легень, гострі та хронічні захворювання носоглотки, носової порожнини та пазух, гіпертрофія аденоїдів у дітей, цілорічний та сезонний алергічний риніт. Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість до компонентів виробу. Побічні реакції. В осіб з індивідуальною непереносимістю компонентів розчину можливі алергічні реакції. В поодиноких випадках можуть виникати гіперемія слизової оболонки носа, кашель або бронхоспазм. Декларація відповідності №UA.TR.039.186

СТИСЛА ІНФОРМАЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ МЕДИЧНОГО ВИРОБУ NASISOFT: 1 мл розчину містить: натрію хлорид - 9,0 мг; гіалуронат натрію - 1,0 мг. Показання: щоденна гігієна носової порожнини; зволоження слизової оболонки носа в умовах сухого повітря; очищення слизової оболонки носа від пилу, алергенів; профілактика інфекційних захворювань дихальних шляхів; комплексне лікування бронхіту, бронхіоліту, муковісцидозу, бронхоектатичної хвороби; комплексне лікування гострих та хронічних захворювань носоглотки, носової порожнини та пазух, гіпертрофії аденоїдів у дітей, цілорічного та сезонного алергічного риніту; післяопераційний період після операцій на органах носової порожнини. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Побічні реакції: в поодиноких випадках може виникати гіперемія слизової оболонки. Декларація відповідності №091-2017

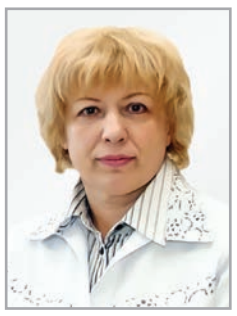
СТИСЛА ІНФОРМАЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ДЕКАСАН®. Склад. Діюча речовина 0,02% розчин декаметоксину. Показання: абсцес легень, бронхоектатична хвороба, хронічний бронхіт у фазі загострення, хронічний тонзиліт, ангіна, носійство стафілококів і дифтерійних паличок. Побічна дія: За рідкісних випадків можлива підвищена індивідуальна чутливість. У таких осіб можлива поява висипу на шкірі після застосування препарату, при ендобронхіальному введенні можлива поява відчуття печіння за грудиною, що самостійно минає через 20-30 хв після завершення процедури. Протипоказання. Індивідуальна гіперчутливість до компонентів препарату. Передозування. У зв'язку з відсутністю всмоктування передозування НЕ спостерігається. Особливості застосування. Декаметоксин у концентрації, яку використано в Декасан®, не має токсичної дії. Тривале застосування Декасан® не викликає жодних токсичних реакцій. РП Декасан® №UA/5364/01/01

Цей матеріал призначений тільки для медичних спеціалістів та для поширення під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «ЮРіЯ-ФАРМ» не рекомендує використовувати продукцію з метою, що відрізняється від зазначеної в інструкції. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з повним текстом інструкції до виробу медичного призначення або лікарського засобу.

ЮРіЯ-ФАРМ
03038, м. Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +380 (44) 275-01-08,
275-92-42
www.uf.ua www.ulaizer.com

Возможности небулайзерной терапии в контроле симптомов острого бронхита в амбулаторной практике

26-27 апреля в Днепре состоялась научно-практическая конференция, охватившая наиболее актуальные вопросы современной семейной медицины. В частности, заведующая кафедрой семейной медицины ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Ирина Леонидовна Высочина посвятила доклад возможностям небулайзерной терапии (НТ) в амбулаторной практике.



Л.И. Высочина начала выступление с краткого экскурса в историю НТ. Разнообразные ингаляции, вдыхание аэрозолей морской воды, сигареты из листьев дурмана и красавки успешно применялись еще со времен Галена и Гиппократа. Один из первых аппаратов для распыления жидкостей с целью их ингаляции был создан Шнедером и Вальцем в 1828 г. В 1859 г. французский ученый Салес-Гирон изобрел аналогичное портативное устройство, которое позволяло использовать НТ во время путешествий. Применение и постепенная эволюция небулайзеров длились около 150 лет: в 1876 г. был создан прибор, основанный на испарении лекарства при нагревании, в 1930 г. – первый электрический распылитель, а в 1964 г. – первый ультразвуковой. Термин «небулайзер» впервые появился в Оксфордском словаре в 1872 г. Согласно современному определению, небулайзер (от лат. nebula – туман, облако) – это устройство для проведения ингаляции, использующее сверхмалое дисперсное распыление лекарственного вещества.

В чем же преимущества НТ над пероральным и парентеральным способами введения лекарств? Легкие человека состоят из 700 млн альвеол, стенки которых пронизаны кровеносными сосудами. Подсчитано, что общая поверхность альвеолярных стенок составляет 90 м^2, а площадь слизистой оболочки дыхательных путей человека – 5-10 м^2. Последний факт обуславливает ценность именно ингаляционного применения фармакопрепаратов при лечении болезней дыхательной системы.

Доставка лекарств на слизистую оболочку респираторной системы крайне рациональна, поскольку в таких условиях аэрозоли активных веществ попадают непосредственно в патологический очаг. Эффективность НТ основана на отсутствии необходимости синхронизировать вдох с ингаляцией; возможности проведения высокодозовой бронхолитической терапии при тяжелом астматическом приступе и обострении хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ); небольшой фракции препарата, оседающей в полости рта и глотке; простоте выполнения ингаляции для детей, пожилых и тяжелых больных; отсутствии фреона и других пропеллентов; возможности включения в контур подачи кислорода или искусственной вентиляции легких; удобстве применения. Важно также отметить преимущество применения НТ в педиатрической практике: использование небулайзера не требует от маленького ребенка освоения какой-либо техники ингаляции, чего он пока не может сделать в силу своего возраста.

В клинической практике преимуществами НТ являются максимально быстрое купирование приступов удушья и затрудненного дыхания вследствие эффективного поступления в бронхи лекарственных средств; возможность использования при угрожающих жизни состояниях; редкие и минимально выраженные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы; возможность применения на всех этапах оказания медицинской помощи (скорая помощь, стационар, амбулаторное лечение).

Целью небулайзерной терапии является достижение максимального местного лечебного эффекта при отсутствии или минимальных проявлениях системного побочного действия. На эффективность ингаляционной доставки лекарственных веществ в разные отделы дыхательной системы влияют такие факторы, как форма выпуска лекарственного препарата, состояние воздухоносных путей, аппарат, генерирующий и доставляющий аэрозоль, общее состояние пациента и функциональное состояние бронхолегочной системы.

Современная стратегия лечения заболеваний органов дыхания связана с максимальным использованием ингаляционных форм лекарственных препаратов. НТ дает возможность доставки к locus morbi различных медикаментов: противовоспалительных агентов, муколитиков, бронхолитиков, антибактериальных средств, антисептиков. **Современные небулайзеры продуцируют аэрозоль, содержащий частицы разного размера, что необходимо для эффективного лечения болезни именно в месте ее возникновения.** Например, частицы размером >10 мкм осаждаются в ротоглотке, 5-10 мкм – в глотке и гортани, 2-5 мкм – в нижних дыхательных путях, 0,5-2 мкм – в альвеолах, а <0,5 мкм – не осаждаются.

Показаниями к проведению НТ являются острые респираторные заболевания (ринит, фарингит, ларингит, трахеит) и их осложнения (риносинусит, ларинготрахеит), бронхообструктивный синдром, острый, рецидивирующий и хронический бронхит, пневмония, бронхиальная астма, ХОЗЛ, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез легких, муковисцидоз, грибковые поражения дыхательных путей. В свою очередь, противопоказаний достаточно мало: легочное кровотечение, травматический или спонтанный пневмоторакс, буллезная эмфизема, аритмия, тяжелая сердечная недостаточность, индивидуальная непереносимость вводимых препаратов.

Одно из доминирующих респираторных заболеваний в практике врача первичного звена – острый бронхит (ОБ), распространенность которого в детской популяции составляет 100-200 случаев на 1 тыс. детей ежегодно. Среди взрослого населения Украины ОБ регистрируется с частотой 5%, чаще всего у мужчин до 40 лет. Симптомы ОБ часто похожи на симптомы острого респираторного вирусного заболевания. Пациенты с ОБ предпочитают лечиться самостоятельно: к врачу обращается только каждый третий заболевший.

Основным симптомом ОБ является кашель. По статистике, в США 5-15% амбулаторных визитов к педиатру обусловлены именно кашлем. В Украине и в мире растет количество детей с хроническим кашлем (с 10 до 38%). Кашель – один из симптомов нарушения мукоцилиарного клиренса. Нормализация последнего при помощи НТ позволяет устранить этот неприятный часто встречающийся симптом ОБ большинства других респираторных патологий.

Поскольку этиология ОБ в 60-80% вирусная, основу лечения составляет симптоматическая терапия – устранение из окружающей среды триггеров кашля, достаточное увлажнение воздуха, прекращение курения, в т. ч. пассивного, применение фармакопрепаратов (бронходилататоры, β_2-агонисты). Согласно современным научным доказательствам, назначение антибиотиков при ОБ не показано, поэтому используются альтернативные методы контроля воспаления в дыхательных путях. Одним из таких методов является НТ, возможности которой включают купирование бронхоспазма, улучшение дренажной функции дыхательных путей, санацию верхних дыхательных путей и бронхиального дерева, уменьшение отека слизистой оболочки, снижение активности воспалительного процесса, воздействие на местные иммунные реакции, улучшение микроциркуляции, защиту слизистой оболочки от действия аллергенов и производственных аэрозолей.

Двумя основными составляющими успешной ингаляционной терапии являются правильно подобранный препарат и оптимальное устройство доставки. Следует отметить, что для наилучшего результата целесообразно использовать препараты в небулах – специальных монодозовых контейнерах для НТ, поскольку флаконы при повторном использовании уже не являются стерильными. Для удобства отечественная компания «Юрия-Фарм» разработала отдельную линейку препаратов в небулах, в которой представлены средства, влияющие на все звенья патогенеза респираторных заболеваний. В частности, Декасан® в небулах, обладает виро-, фунги- и бактерицидным действием, Небутамол® эффективно расширяет бронхи, Небуфлюзон® угнетает воспаление, а комбинированные препараты натрия хлорида с гиагуриновой кислотой (Назисофт (0,9%), Лорде гиаль (3%), Окистар гиаль 7 (7%)) осуществляют целый спектр благоприятных воздействий в зависимости от концентрации.

Декасан® небулы («Юрия-Фарм») представляет собой 0,02% раствор декаметоксина – антисептический препарат группы бисчетвертичных аммониевых соединений. Декаметоксин – это поверхностно-активное вещество, которое покрывает слизистую оболочку дыхательных путей защитной пленкой, предупреждающей проникновение и размножение микроорганизмов. Декасан® в небулах представляет собой универсальный биоцид, поскольку характеризуется бактерицидными, вироцидными и фунгицидными свойствами. Важно, что Декасан® небулы воздействует лишь на микроорганизмы, являясь абсолютно безопасным для клеток человека. Другие преимущества Декасан® небул – десенсибилизирующее, противовоспалительное и спазмолитическое действие; инактивация экзотоксинов бактерий, которая обеспечивает контроль развития и тяжести интоксикационного синдрома.

Исследование противовирусного действия декаметоксина in vitro, которое проводилось на базе Украинского научно-исследовательского противочумного института им. И.И. Мечникова и Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, показало, что декаметоксин как поверхностно-активное вещество воздействует на наиболее ранние этапы взаимодействия вируса с клеткой (адсорбция, проникновение, депротеинизация), что обеспечивает угнетение репродукции вируса (Гридина Т.Л. и соавт., 2008).

Декасан® обладает широким спектром антимикробного действия в отношении коринебактерий дифтерии, пиогенных кокков (в т. ч. полирезистентных стафилококков), энтеробактерий, спорообразующих микроорганизмов, простейших, дерматомицетов, дрожжеподобных грибов. Сравнительные исследования показали, что декаметоксин эффективнее мирамистина по воздействию на *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Entamoeba faecalis* и эффективнее хлоргексидина по воздействию на перечисленные бактерии и *Pseudomonas aeruginosa*.

При бронхообструктивном синдроме у пациентов с ОБ препаратом выбора является быстродействующий бронходилататор сальбутамол. Этот препарат является безопасным (показан к применению как у взрослых, так и у детей с 4 лет) и наиболее селективным. Небулизированная форма сальбутамола (Небутамол®, «Юрия-Фарм») позволяет устранить бронхоспазм на 4-5 минуте.

Еще одна важная молекула в лечении бронхообструкции – флутиказон, включенный в международные рекомендации (GINA, GOLD) по лечению бронхиальной астмы и ХОЗЛ. Флутиказон обладает наибольшей аффинностью по отношению к глюкокортикоидным рецепторам, в 2 раза превосходя по этому показателю будесонид. Мощное местное противовоспалительное действие флутиказона примерно вдвое сильнее, чем аналогичный эффект беклометазона. Важно, что в ходе контролированных исследований было подтверждено, что даже в дозе 2000 мкг/сут флутиказон не влияет на уровень кортизола в крови. Препарат Небуфлюзон®выпускается в небулах, содержащих флутиказона пропионат. Небуфлюзон® профилактически используется при тяжелой бронхиальной астме у больных, которые требуют высоких доз ингаляционных или пероральных кортикостероидов, а также при лечении обострений бронхиальной астмы. Небулы препарата Небуфлюзон® могут применяться с 4 лет, в то время как пик врачебных назначений ингаляционных глюкокортикоидов в небулах припадает на возраст 3-6 и 6-12 лет.

Отдельно профессор Высочина акцентировала внимание аудитории на серии растворов производства компании «Юрия-Фарм», содержащих комбинацию гиалуроновой кислоты (0,1%) с натрия хлоридом в разных концентрациях (Назисофт – 0,9%, Лорде гиаль – 3%, Окистар гиаль 7 – 7%). Гиалуроновая кислота увлажняет слизистую оболочку трахеобронхиального дерева, стимулирует регенерацию, улучшает переносимость гипертонического раствора натрия хлорида. Наличие различных концентраций позволяет подобрать оптимальный раствор для каждого пациента. Например, концентрация 0,9% рекомендована для гигиены носа и профилактики аллергического ринита; 3% применяется при кашле с выделением слизистой или гнойной мокроты, поскольку улучшает мукоцилиарный клиренс путем регидратации бронхолегочного секрета; 7% – муколитическая помощь пациентам с муковисцидозом и бронхиолитами. Гипертонический раствор натрия хлорида обладает антибактериальным и противовоспалительным действием, а также разрушает биопленки, образуемые бактериями (в частности *P. aeruginosa*).

Что касается технической стороны, линейка отечественных небулайзеров Ulaizer («Юрия-Фарм») включает качественные и удобные в применении устройства для скорой медицинской помощи, профессионального и домашнего использования.

Таким образом, наличие на рынке Украины небульной продукции «Юрия-Фарм», а также доставочных устройств Ulaizer с оптимальными техническими характеристиками позволяет решить проблему выбора небулайзера и лекарственных препаратов в монодозовых контейнерах для проведения ингаляционной терапии в амбулаторной практике. Ингаляционная терапия с помощью небулайзера – это современная технология адресной доставки действующего вещества непосредственно в патологический очаг.

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

L.B. Tolle, B.D. Southern, D.A. Culver, J.C. Horowitz

Ідіопатичний фіброз легень: що потрібно знати лікарю первинної ланки

Ідіопатичний фіброз легень (ІФЛ) є важким та потенційно смертельним захворюванням, що переважно уражає осіб похилого віку. ІФЛ характеризується рентгенографічною та гістопатологічною картиною звичайної інтерстиційної пневмонії (ЗІП) без жодних відомих причин розвитку.

Для ведення пацієнтів з ІФЛ необхідний точний діагноз, тому автори рекомендують якомога швидше скеровувати таких хворих до спеціалізованих центрів інтерстиційних хвороб легень для підтвердження діагнозу, початку відповідного лікування, пояснення пацієнту прогнозу захворювання, залучення до участі в реєстрах хвороби та клінічних дослідженнях, підбору кандидатів для трансплантації легень. Лікарям первинної ланки часто трапляються пацієнти з ІФЛ при зверненні хворого з відповідними скаргами чи при випадковому виявленні характерних змін під час проведення комп'ютерної томографії (КТ).

Що таке ІФЛ?

ІФЛ – це одна з більш ніж 150 інтерстиційних хвороб легень, які об'єднані неспецифічними симптомами на кшталт задишки та сухого кашлю з поступовим початком, певними рентгенологічними змінами та розвитком рестриктивної дихальної недостатності [1]. ІФЛ можна розподілити на різні ідіопатичні інтерстиційні пневмонії: ідіопатичну неспецифічну інтерстиційну пневмонію, респіраторну бронхіоліт-асоційовану інтерстиційну хворобу легень, дифузний альвеолярний крововилив, криптогенну організуючу пневмонію, гостру інтерстиційну пневмонію [2].

Для встановлення діагнозу ІФЛ слід виявити ЗІП та виключити інші причини інтерстиційних хвороб легень (захворювання сполучної тканини, реакція на лікування, інгаляція певних речовин, пневмоконіози, інфекційний та неінфекційний гранулематози).

Справжню поширеність захворюваності на ІФЛ важко оцінити. Загалом, ІФЛ вважається рідкісною хворобою, але насправді він зустрічається частіше, ніж вважалося раніше. У 2011 р. Raghu і співавт. [3] оцінили розповсюдженість ІФЛ серед користувачів системи Medicare як 495 випадків на 100 тис. Відповідно до цієї оцінки, у США може бути до 160 тис. хворих на ІФЛ [4]. Raghu і співавт. також продемонстрували, що ІФЛ частіше уражає осіб від 65 років, а це свідчить, що у процесі старіння популяції частота цього захворювання може зростати [5]. Крім того, у зв'язку зі збільшенням багаторазового застосування КТ для скринінгу раку легень діагностуватиметься все більше випадків ІФЛ [6-8]. Відповідно до старих даних, затримка від початку симптомів до визначення точного діагнозу становила 1-2 роки [9]. Більш нове дослідження виявило, що затримка у скеруванні пацієнтів з ІФЛ до медичних закладів третинного рівня асоціюється з більшим рівнем смертності незалежно від тяжкості хвороби [10].

ІФЛ – зазвичай прогресуюче і часто фатальне захворювання

Здебільшого ІФЛ являє собою захворювання, що прогресує, обмежене легенями та характеризується поганим прогнозом. Медіана виживання становить приблизно 2-5 років від постановки діагнозу, хоча ця оцінка ґрунтується на старих даних, які не відображають теперішніх інновацій у діагностиці та лікуванні. Недавні дослідження свідчать про більшу частку виживання у разі збереження функції легень [11].

Як свідчить назва хвороби, етіологія ІФЛ невідома, але наукові роботи вказують на вагому роль генетичної схильності в більшості випадків [12]. Незалежно від причини, патогенез та прогресування ІФЛ вважаються результатом аномальної стійкої ранозагоювальної відповіді. Відкладення рубцевої тканини, що прогресує, порушує нормальну архітектуру та функцію легень, зрештою спричиняючи клінічно виражене захворювання [13].

Симптоматика

ІФЛ зазвичай розпочинається з поступового наростання задишки при фізичному навантаженні з хронічним кашлем чи без нього. Фактори ризику включають чоловічу стать, похилий вік, анамнез куріння. Пацієнти з недіагностованим ІФЛ, які звертаються до лікаря з задишкою та повідомляють про куріння в анамнезі, переважно підлягають емпіричному лікуванню з приводу хронічних обструктивних захворювань легень. Типовою ознакою ІФЛ при аускультації є вологі хрипи, що може вплинути на призначення надмірної кількості діагностичних процедур, спрямованих на серцево-судинну систему, та емпіричного лікування з приводу серцевої недостатності (СН). Порівняно часто трапляється деформація пальців у вигляді барабанних паличок [14]. Іншою типовою рисою ІФЛ є гіпоксемія при фізичному навантаженні, яка часто корелює з важкістю хвороби та її прогнозом. На пізніших стадіях відзначається гіпоксемія у спокої.

Під час спірометрії у пацієнтів з ІФЛ зазвичай виявляються рестриктивні зміни, тобто нормальне чи збільшене співвідношення об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ1/ФЖЄЛ) (>70% чи більше нижньої межі норми) у поєднанні зі зниженою ФЖЄЛ. Про рестриктивні зміни також свідчить знижена загальна ємність легень (<80% від передбачуваного рівня чи менше нижньої межі норми) при проведенні плетизмографії. Часто зустрічається порушений газообмін, що проявляється зниженою дифузійною ємністю легень для монооксиду вуглецю (ДЄМВ). Оскільки перфузія легень вища у базальних ділянках, де частіше виникає ІФЛ, ДЄМВ часто більш виражено знижена, ніж ФЖЄЛ.

Прогностичні фактори

Клініцисти зазвичай розглядають ІФЛ як невпинний прогресуючий процес, але перебіг цієї хвороби є варіабельним і може відрізнятися у різних пацієнтів (рис. 1) [15,16]. Проте з часом у більшості пацієнтів розвивається зниження функції легень, що веде до дихальної недостатності. Дихальна недостатність, якій зазвичай передує підгостре погіршення (триває кілька тижнів – кілька місяців) чи гостре погіршення (триває <4 тиж), є найчастішою причиною смерті за наявності ІФЛ, однак коморбідні хвороби (рак легень, інфекційні процеси, серцева недостатність) у таких пацієнтів також часто завершуються фатально [17, 18]. Предикторами смертності є зниження ФЖЄЛ та ДЄМВ, посилення симптомів та фізіологічних порушень, що проявляється зниженням відстані у тесті 6-хвилинної ходьби чи посиленням гіпоксемії при фізичному навантаженні [19-22]. Іншими частими коморбідними станами, пов'язаними з погіршенням якості життя та поганим прогнозом, є обструктивне апное сну, гастроезофагальна рефлюксна хвороба, депресія [16, 23]. Ретроспективні дослідження свідчать, що більшість пацієнтів з ІФЛ помирають впродовж 2-5 років після початку симптомів. Враховуючи затримку між початком симптомів та встановленням остаточного діагнозу, середня очікувана тривалість життя після діагностики ІФЛ спостерігається в межах 2 років [9, 18, 24, 25].

Для прогнозування ризику коротко- та довготермінової смертності були створені дві системи розподілу на стадії ІФЛ, що ґрунтуються на статі, віку та фізіологічних параметрах [23, 24]. Зокрема, індекс GAP (gender – стать, age – вік, physiology – фізіологія) забезпечує оцінку ризику смерті за шкалою від 0 до 8 балів. Надалі бальна оцінка пацієнта категоризується як стадії I, II та III. Для кожної стадії встановлені приблизні показники 1-, 2- та 3-річної смертності. Найвищими ці показники є для III стадії. Калькулятор GAP (www.acponline.org/journals/annals/extras/gap) дозволяє розрахувати приблизний ризик для кожного окремого пацієнта. Застосування подібних калькуляторів у веденні пацієнтів з ІФЛ лише впроваджується, однак вони можуть бути корисними для пояснення пацієнту прогнозу хвороби.

Діагностика

ЗІП супроводжує специфічна гістологічна картина, яку можна побачити на зразках тканини легень, узятих при хірургічній біопсії. Ця картина характеризується фіброзом та малюнком, який нагадує стільники, що чергуються з ділянками нормальної легеневої паренхіми (рис. 2). Ці порушення зазвичай розміщені субплеврально та більш виражені у нижніх частках. Запалення у переважній більшості випадків не визначається.

ЗІП можна виявити при гістологічному дослідженні зразків легень не тільки за умов ІФЛ, а й при інших фібротизуючих хворобах легень, у т. ч. при інтерстиційних хворобах легень, асоційованих із захворюваннями сполучної тканини чи утворених внаслідок інгаляційних чи професійних пошкоджень; при хронічному гіперчутливому пневмоніті [26-29]. Отже, постановка діагнозу ІФЛ вимагає виключення інших відомих причин ЗІП.

Відповідно до рекомендацій 2011 р. [16], гістологічна картина інтерстиційного захворювання легень дозволяє точно діагностувати чи запідозрити ЗІП, а також виявити атипову картину, що свідчить про інший діагноз.

У номенклатурі ЗІП описана також картина хвороби при проведенні КТ з високою роздільною здатністю (КТВРЗ). КТВРЗ проводиться без контрасту та дозволяє отримати зображення тонких зрізів (зазвичай <1,5 мм) при вдиху, видиху та у положенні долілиць, що забезпечує виявлення своєрідних повітряних пасток, наявність яких може свідчити про інший діагноз, пов'язаний з ураженням дихальних шляхів, а не паренхіми легень.

На зображеннях КТВРЗ ЗІП виглядає як сітчасті затемнення, часто з тракційними бронхоектазами чи бронхіолектазами, які зазвичай розташовані у базальних ділянках та на периферії легень. Ключовою ознакою є стільниковий малюнок, який виглядає як скупчення кіст з добре вираженими стінками на периферії легеневої паренхіми. Затемнення на зразок матового скла не є типовою ознакою ЗІП, і, хоча вони не виключають такого

Таблиця. **Алгоритм дій при ІФЛ**

Діагностика:
• оцінка симптомів • виявлення професійних чинників та чинників з боку довкілля • анамнез прийому ліків •перевірка функції легень •тест з 6-хвилинною ходьбою •КТВРЗ • лабораторні обстеження на захворювання сполучної тканини •ехокардіографія
Втручання:
•скерування до спеціалізованого закладу •антифібротична терапія •легенева реабілітація •припинення куріння •вакцинація від грипу та пневмококової інфекції •трансплантація легень • оксигенотерапія •скринінг депресії •лікування гастроезофагальної рефлюксної хвороби • залучення до клінічного дослідження

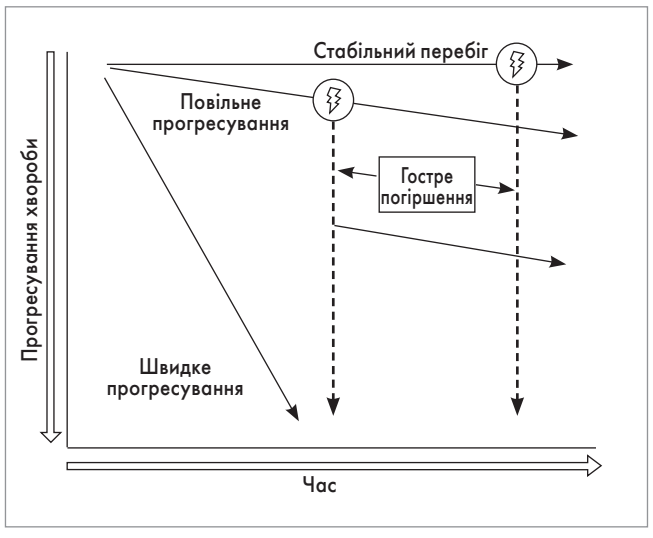


Рис. 1. Шляхи прогресування ІФЛ
У деяких пацієнтів відзначається швидке погіршення стану з несприятливим короткотерміновим прогнозом. В інших хвороба прогресує повільно, із загостреннями час від часу; ці загострення спричиняють значне погіршення функції легень без подальшого повернення до вихідного рівня. Частина пацієнтів з таким перебігом і далі характеризується повільним прогресуванням ІФЛ, в той час як в іншої частини функція легень продовжує поступово погіршуватися. У незначної частини пацієнтів перебіг ІФЛ є стабільним або настільки повільним, що ці хворі помирають від інших патологічних станів.

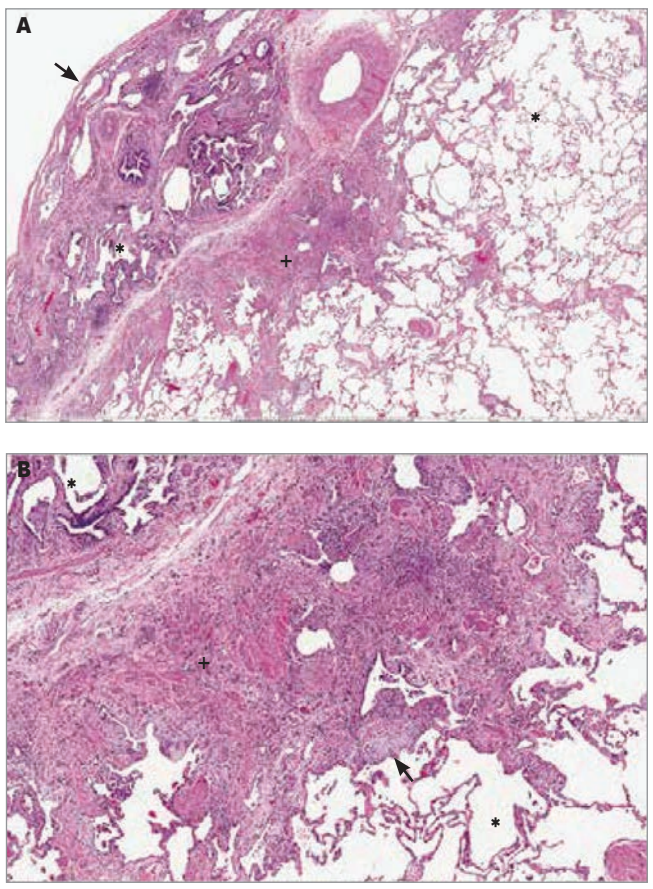


Рис. 2. Гістопатологічний вигляд встановленої ЗІП – ключової ознаки ІФЛ
А – значний фіброз (позначено значком +) зі стільниковим малюнком (позначено значком *), що визначається на поверхні легень (позначено стрілкою), чергується з нормальною тканиною легені (позначено значком *) ближче до центра легеневої поверхні (забарвлення гематоксиліном та еозином, ×40). В – ті ж ознаки при більшому накопиченні фібробластів (позначено стрілкою) на краю ділянки фіброзу (забарвлення гематоксиліном та еозином, ×100).

діагнозу, за їх наявності треба розглянути ймовірність інших патологічних станів [16]. Ще однією поширеною ознакою ЗІП є реактивна аденопатія лімфовузлів середостіння та воріт легень.

При оцінці результатів КТВРЗ рентгенолог категоризує отриману картину як точно визначену ЗІП, ймовірну ЗІП чи непевний результат. Точно визначена ЗІП відповідає усім перерахованим вище критеріям та не має жодних ознак, що можуть свідчити про альтернативний діагноз (рис. 3). Ймовірна ЗІП має всі перераховані вище ознаки, окрім стільникового малюнка. Якщо отриману при КТВРЗ картину схарактеризовано як точно визначену ЗІП, біопсія не обов'язкова, але якщо ж результат непевний чи виявлено ймовірну ЗІП для постановки діагнозу ІФЛ необхідна хірургічна біопсія. Однак з'являється все більше доказів, що за умов відповідного клінічного сценарію ймовірна ЗІП перебігає аналогічно точно визначеній ЗІП, тому картина ймовірної інтерстиційної пневмонії є достатньою для постановки клінічного діагнозу ІФЛ навіть без підтвердження за допомогою біопсії [30].

Діагностичний алгоритм для ІФЛ

Враховуючи велику кількість інтерстиційних хвороб легень, їх складність та відсутність золотого стандарту діагностичних методів, діагностика ІФЛ (табл.) може бути досить складною і вимагати інтеграції клінічних, рентгенологічних та, за потреби, патологоанатомічних характеристик.

Загальною картиною ЗІП при візуалізаційних дослідженнях чи біопсії легень можуть бути множинні патологічні процеси, які необхідно виключити до постановки діагнозу ІФЛ. Для чого Американське торакальне товариство, Європейське респіраторне товариство, Японське респіраторне товариство та Латиноамериканська торакальна асоціація сформулювали об'єднані рекомендації з діагностики та лікування ІФЛ [16]. Автори пропонують оновлений алгоритм, який дещо відрізняється від цих рекомендацій (рис. 4).

Демографічні характеристики та фактори ризику пацієнта повинні звернути увагу лікаря на можливість наявності ІФЛ. Ймовірність ІФЛ наростає з віком, і частіше ця хвороба зустрічається у чоловіків. Ще одним фактором ризику є куріння в анамнезі [31]. Отже, 45-річний чоловік, який ніколи не курив, менш імовірно має ІФЛ, ніж 70-річний колишній курець, а 70-річний чоловік більш імовірно має ІФЛ, ніж жінка того ж віку. Отже, виявлення інтерстиційної хвороби легень в особи з нетиповим демографічним профілем (наприклад молода жінка, яка ніколи не курила) має стати приводом для ретельного пошуку іншого діагнозу, зокрема гіперчутливого пневмоніту чи захворювань сполучної тканини.

Після врахування демографічного профілю та факторів ризику слід точно та ретельно зібрати анамнез, який має містити в собі оцінку тяжкості задишки та кашлю, виявлення ознак та симптомів хвороб сполучної тканини (артралгії, симптоми сухості шкіри, слизових оболонок, очей, феномен Рейно, труднощі при ковтанні), а також гастроезофагальної рефлюксної хвороби, яка може асоціюватися з хворобами сполучної тканини та з ІФЛ. Важливо також ідентифікувати будь-які чинники зовнішнього середовища, які можуть викликати пневмоконіоз чи хронічний гіперчутливий пневмоніт. Найбільш розповсюдженими факторами ризику останнього є пташине пір'я, пліснява, грибок, застосування гарячих ванн, деякі промислові хімікати [32].

Важливим є анамнез приймання лікарських засобів. З інтерстиційними хворобами легень можуть асоціюватися багато медикаментів, але аміодарон, блеоміцин, метотрексат та нітрофурантоїн викликають подібні стани найчастіше [33]. Оскільки існують сімейні форми ІФЛ, необхідно уважно зібрати сімейний анамнез.

Фізикальне обстеження повинне включати уважну аускультацію з метою пошуку хрипів, хоча ця ознака не специфічна для ІФЛ, а є найбільш поширеним відхиленням під час вислуховування легень. Детальний огляд шкіри, обстеження м'язово-скелетної та серцево-судинної систем є важливими для виявлення ознак ревматологічних хвороб, деформації пальців, доказів СН чи легеневої гіпертензії.

Лабораторні обстеження мають включати серологічну панель антитіл для виявлення хвороб сполучної тканини, які можуть проявитися інтерстиційним захворюванням легень, у т. ч. ревматоїдного артриту, дерматополіміозиту, склеродермії, синдрому Шегрена, інших недиференційованих чи поєднаних патологічних станів. Типові лабораторні тести містять антинуклеарні антитіла, ревматоїдний фактор, визначення швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного протеїну. Крім того, можуть призначатися дослідження на антициклічний цитрулінований пептид (анти-ССР), анти-Scl-70, анти-RNP, анти-SS-A, анти-SS- B та анти-Jo-1 [16]. Обсяг панелі має залежати від демографічних характеристик пацієнта, даних анамнезу та фізикального обстеження, які збільшують чи зменшують імовірність виявлення хвороб сполучної тканини.

Оцінка функції легень пацієнта має складатися зі спірометрії, ДЄМВ, плетизмографії. Здебільшого ІФЛ супроводжується рестриктивними змінами. Оскільки рестриктивні зміни характеризуються низькою загальною ємністю легень, визначення ФЖЄЛ може бути сурогатним показником як дешевший та легший у виконанні метод. Загалом, нижча загальна ємність легень чи ФЖЄЛ є показниками важчого ураження. ДЄМВ є ще одним маркером тяжкості захворювання, але менш надійним у зв'язку з більшою варіабельністю та складнощами у проведенні необхідного для обстеження маневру.

Тест з 6-хвилинною ходьбою також є важливим інструментом оцінки фізіологічних функцій, який дозволяє визначити гіпоксемію при фізичному навантаженні та функціональний статус хворого, що у подальшому допомагає у з'ясуванні прогнозу.

У процесі діагностичного пошуку більшість пацієнтів з задишкою нез'ясованого генезу підлягають рентгенографії органів грудної клітки. Однак це обстеження не дозволяє сформулювати точний діагноз за підозри на інтерстиційне захворювання легень і не може виключити зміни, що відображають ранні фази захворювання. У міру прогресування хвороби звичайна рентгенограма може виявити сітчасто-вузлові затемнення та стільниковий малюнок у периферійних та нижніх ділянках легень [34].

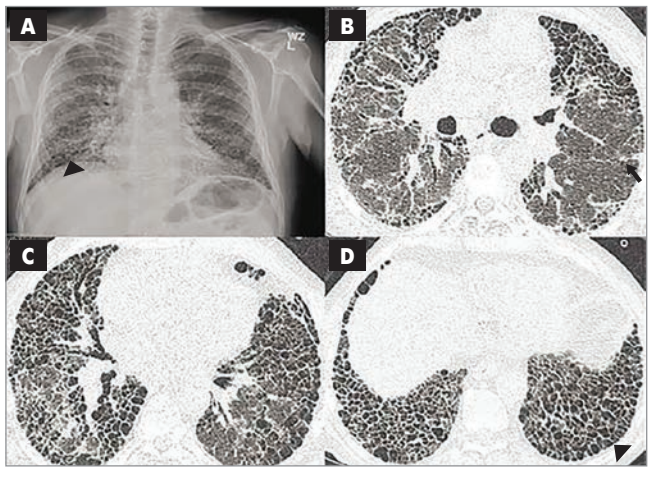


Рис. 3. Рентгенологічні прояви ЗІП
Рентгенографія органів грудної клітки (А) демонструє помірно зменшений об'єм легень з грубими сітчастими/лінійними затемненнями переважно у базальних ділянках (позначено стрілкою), що чергуються з кістоподібними просвітленнями (стільниковий малюнок, позначено трикутником). Аксіальна КТВРЗ (В, С та D) демонструє грубий субплевральний сітчастий малюнок (позначено стрілкою на малюнку В), фракційні бронхоектази та виражений стільниковий малюнок (позначено трикутниками на С та D).
Зміни більш виражені у нижніх ділянках.

Прийняття рішення стосовно призначення КТВРЗ пацієнту з задишкою та нормальною рентгенограмою органів грудної клітки є досить складним. Автори рекомендують візуалізаційні дослідження перерізів легень у випадку виявлення рестрикції чи низької ДЄМВ при визначенні фізіологічних функцій, а також при високому ступені підозри на хворобу легень як причину симптомів. У прийнятті цього рішення може допомогти експертна консультація, особливо коли причина задишки залишається нез'ясованою після проведення базових обстежень.

Якщо не вдається встановити діагноз за картиною КТВРЗ, необхідною є хірургічна біопсія з гістологічним підтвердженням картини ЗІП [16, 35]. Хоча бронхоскопія може бути цінною за умов підозри на інший діагноз (саркоїдоз, хронічний гіперчутливий пневмоніт), значення цього обстеження при діагностичному пошуку ІФЛ суперечливе. Плямиста природа змін при ЗІП може не виявитися у відносно малих зразках для біопсії, отриманих при бронхоскопії [36, 37].

У зв'язку з цим треба надавати перевагу хірургічному підходу до біопсії з використанням відкритої чи відеоасистованої торакоскопічної техніки. Остання є кращою як менш інвазивна процедура, яка не вимагає тривалого перебування у стаціонарі та супроводжується швидшим відновленням [38]. Бронхоскопічна кріобіопсія, яка на цей час досліджується, є потенційно цінним інструментом у діагностиці ІФЛ. Часто ні КТВРЗ, ні хірургічна біопсія легень не виявляє ЗІП, що робить встановлення точного діагнозу ІФЛ украй складним. Крім того, деякі пацієнти з неінформативною картиною при КТВРЗ не здатні перенести хірургічну біопсію легень у зв'язку з важкими порушеннями функції легень чи іншими коморбідними станами.

Коли хірургічна біопсія неможлива, для точного визначення діагнозу слід застосувати мультидисциплінарний підхід [30, 39]. У обговоренні всіх аспектів клінічного випадку мають брати участь пульмонологи, патологи, рентгенологи та інші спеціалісти з подальшим формуванням консенсусу щодо діагнозу та плану лікування. Якщо у процесі дискусії робиться висновок про наявність ІФЛ, лікар може розпочинати терапію. Якщо ні, консультанти можуть рекомендувати подальші діагностичні обстеження чи пропонувати альтернативні діагнози та способи лікування. Ще одним завданням мультидисциплінарної команди є розгляд ризиків та переваг проведення хірургічної біопсії легень для окремих пацієнтів.

Лікування ІФЛ

Антифібротична терапія при ІФЛ (табл.) може включати пірфенідон чи нінтеданіб. Пірфенідон, молекулярна мішень якого точно невідома, був схвалений для цієї мети за результатами трьох досліджень [41, 42]. Узагальнені результати даних експериментів виявили сповільнення зменшення ФЖЄЛ та більш тривале виживання без прогресування хвороби [43]. Також при метааналізі клінічних випробувань пірфенідону було виявлено зменшення смертності, хоча жодне окреме дослідження такого результату не показало [44]. Головними побічними ефектами пірфенідону є порушення з боку шлунково-кишкової системи та поява фоточутливості з розвитком висипки.

Нінтеданіб є потрійним інгібітором тирозинкінази, мішенями впливу якого є фактор росту фібробластів, фактор росту ендотелію судин, рецептори тромбоцитарного фактора росту. Комбінований аналіз двох досліджень [45] показав, що нінтеданіб сповільнює зменшення ФЖЄЛ так само, як і пірфенідон. Головним небажаним ефектом, асоційованим з нінтеданібом, є діарея. Оскільки цей препарат пригнічує фактор росту ендотелію судин, існує також ризик гематологічних ускладнень, таких як кровотеча чи, навпаки, тромбози.

Через те що пірфенідон та нінтеданіб можуть підвищувати рівні амінотрансфераз, потрібно регулярно контролювати ці показники. Станом на сьогодні не існує дослідження, яке б порівнювало ефективність та переносимість пірфенідону та нінтеданібу. Отже, вибір засобу грунтується на побажаннях пацієнта після обговорення з ним потенційних ризиків, очікуваних переваг,

Продовження на стор. 56.

L.B. Tolle, B.D. Southern, D.A. Culver, J.C. Horowitz

Ідіопатичний фіброз легень: що потрібно знати лікарю первинної ланки

Продовження. Початок на стор. 54.

профілів побічних ефектів. Треба також враховувати коморбідні стани та досвід лікаря. Пацієнти мають розуміти, що обидва ці засоби сповільнюють зниження ФЖЄЛ, однак не зменшують симптоми і не покращують функціональний стан.

Не варто рутинно застосовувати кортикостероїди (КС) у лікуванні ІФЛ. Хоча КС (у вигляді монотерапії чи у поєднанні з іншими імуносупресантами) широко застосовувалися для лікування ІФЛ у минулому, це використання не ґрунтувалося на результатах рандомізованих контрольованих досліджень [46]. Ретроспективні контрольовані дослідження не виявили, що КС зменшують рівні смертності у пацієнтів з ІФЛ, до того ж їхнє застосування супроводжується високими показниками фатальних наслідків [47, 48]. До того ж рандомізоване контрольоване дослідження, у якому КС поєднували з N-ацетилцистеїном та азатіоприном, було завчасно припинено у зв'язку зі збільшенням ризику смерті та госпіталізації [49]. У цілому наведені дані свідчать, що КС не забезпечують жодних переваг у лікуванні ІФЛ та є потенційно шкідливими, тому їхнє застосування при ІФЛ не рекомендовано. Об'єднані національні рекомендації взагалі не радять застосовувати імуносупресію в лікуванні ІФЛ [16].

Існують також інші керівні вказівки стосовно ведення пацієнтів з ІФЛ. Попередні дані свідчать, що мікроаспірація шлункового вмісту за умов гастроезофагального рефлюксу є фактором ризику ІФЛ. Тому існує слабка рекомендація агресивно лікувати у таких хворих гастроезофагальну рефлюксну хворобу [50]. Однак оскільки докази свідчать, що застосування інгібіторів протонової помпи може асоціюватися з побічними ефектами з боку нирок чи центральної нервової системи, слід підходити до цієї рекомендації з обережністю. Є припущення, що експерименти, які тривають на даний момент, забезпечать краще розуміння ролі кислотосупресії в лікуванні ІФЛ [51, 52].

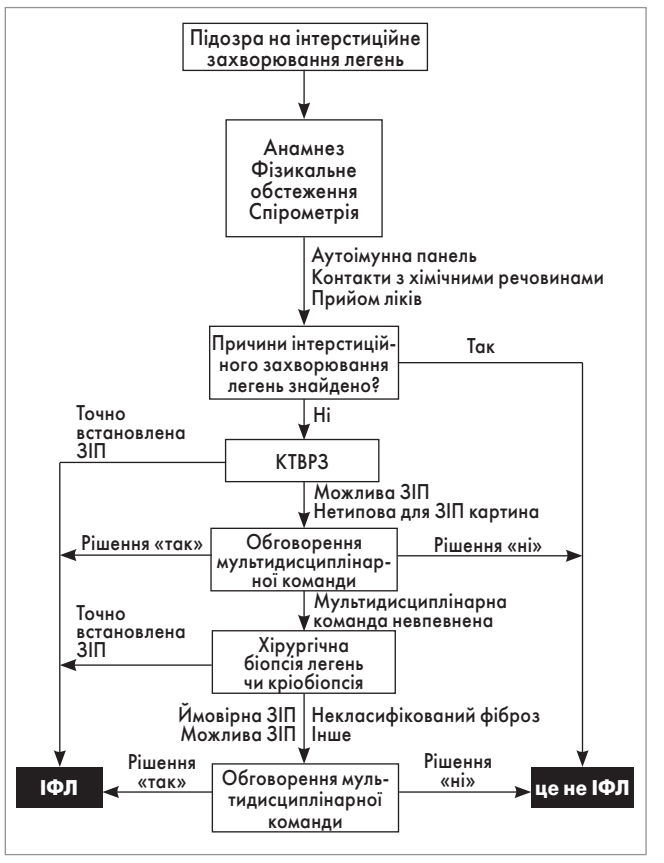


Рис. 4. Діагностичний алгоритм для ІФЛ
У пацієнтів з підозрою на ІФЛ слід виявити причини неспецифічної задишки, передусім інтерстиційні хвороби легень. Якщо причини виявлено не було, з метою визначення картини ЗІП рекомендована КТВРЗ. Якщо наявна ЗІП, можна поставити діагноз ІФЛ. Якщо ні, наступним кроком є хірургічна біопсія. За наявності підтвердженої чи ймовірної гістопатологічної картини ЗІП та згоди мультидисциплінарної команди спеціалістів можна поставити діагноз ІФЛ.

Загострення ІФЛ

У зв'язку зі своєю непередбачуваною природою ІФЛ може проявлятися у вигляді загострення без виявленої причини. Вільно трактовані критерії діагностики загострень ІФЛ включають діагноз ІФЛ (попередній чи вперше виявлений), погіршення чи розвиток задишки протягом останніх 30 днів, появу двобічних змін за типом матового скла чи консолідативних змін на тлі ЗІП при проведенні КТВРЗ [16]. Частота загострень ІФЛ є мінливою, у залежності від критеріїв ймовірність виникнення загострення впродовж 1-3 років становить 8,6-23,9% [56]. Загалом, загострення супроводжуються вкрай несприятливим прогнозом та медіаною очікуваної тривалості життя в межах 2,2 міс [57].

Крім перелічених, рекомендації з лікування ІФЛ передбачають підтримуючу терапію (застосування кисню, легеневу реабілітацію, вакцинації). Обов'язковим є швидкий розгляд можливості пересадки легень. У наш час ІФЛ є найбільш поширеним показанням до трансплантації, і, враховуючи несприятливий прогноз при пізніх стадіях цього захворювання, пересадка легень надає суттєві переваги за умов правильного відбору пацієнтів [53, 54].

Отже, схваленої рекомендаціями терапії загострень ІФЛ не існує. Лікування є переважно підтримуючим і включає оксигенотерапію та механічну вентиляцію легень. Поточні настанови рекомендують КС (рекомендація слабкої сили), однак не вказують дозу, спосіб введення та тривалість лікування. Інші види лікування, передусім імуномодулятори, не мають достатньої доказової бази.

Список літератури знаходиться в редакції.

Tolle L.B., Southern B.D., Culver D.A., Horowitz J.C. Idiopathic pulmonary fibrosis: What primary care physicians need to know.
Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2018 May; 85(5): 377-386.

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

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України

Асоціація дитячих оториноларингологів України

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

До 100-річчя заснування НМАПО ім. П.Л. Шупика

II Конгрес дитячих оториноларингологів України з міжнародною участю

Актуальні питання дитячої оториноларингології

12-13 жовтня, м. Київ

Місце проведення: НМАПО ім. П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька 9)

Основні напрями

- Нові технології та актуальні питання діагностики і лікування захворювань ЛОР-органів у дітей
- Патологія лімфаденоїдного глоткового кільця
- Захворювання гортані, носа і приносових синусів
- Проблеми ранньої діагностики та реабілітації порушень слуху у дітей

За підсумками роботи конгресу буде прийнята резолюція, спрямована на покращення допомоги дітям із захворюваннями ЛОР-органів.

Применение тиотропия на ранних стадиях ХОЗЛ

Пациенты с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) легкой или умеренной степени тяжести редко получают лечение, поскольку клинические проявления (такие как одышка и ограничение физической активности) не выражены. Y. Zhou и соавт. изучили влияние длительного приема тиотропия на показатели внешнего дыхания у данной категории пациентов, предполагая улучшение легочной функции.

Методы. Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в период с октября 2011 по сентябрь 2015 года в Китае, включало 841 пациента с ХОЗЛ 1 (легкой) или 2 (умеренной) стадии (по Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases, GOLD). Участников исследования разделили на 2 группы: в 1-й пациенты получали ингаляционный тиотропий в дозе 18 мг 1 р/день (n=419), во 2-й – плацебо (n=422). Первичной конечной точкой была разница между двумя группами в изменении (исходный уровень и через 24 мес) показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) до приема бронходилататора (БД). Вторичные конечные точки включили: межгрупповую разницу значений $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до и после приема БД; годовой уровень снижения $ОФВ_1$; соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ в период с 30-го дня анализа до 24 мес; изменения в тестах для оценки тяжести симптомов ХОЗЛ (CAT, mMRC, CCQ); длительность и тяжесть обострений; срок до первого обострения; использование терапии спасения.

Результаты. Средний возраст участников составил 63,9 года в группе плацебо и 62,4 года в группе тиотропия, а средний показатель пачко-лет (количество выкуриваемых сигарет в день × стаж курения в годах) – 55,1 в 1-й группе и 50,6 – во 2-й.

В группе тиотропия на 24-й мес наблюдения значение $ОФВ_1$ после приема БД было выше с разницей 157 мл (95% ДИ 123-192; p<0,001). Во время каждого посещения среднее значение $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ было значительно выше в группе тиотропия (p<0,001).

С 30-го дня и до 24 мес годовое снижение $ОФВ_1$ до использования БД составило 38 мл в группе тиотропия и 53 мл в группе плацебо (разница – 15 мл; 95% ДИ 6-37; p=0,006). Результаты остались аналогичными после субанализа согласно возрасту, полу, индексу массы тела, статусу курения, стадии GOLD и количеству госпитализаций.

У 112 пациентов (28,9%) наблюдалось обострение ХОЗЛ в группе тиотропия и у 150 человек (39,2%) в группе плацебо. В группе тиотропия фиксировалось значительное увеличение периода до момента первого обострения по сравнению с группой плацебо (522 vs 236 дней; 95% ДИ 341-649 и 95% ДИ 177-331 соответственно). Частота обострений также оказалась меньшей в 1-й группе (0,27 vs 0,50 события на 1 пациента в год; ОР 0,53; 95% ДИ 0,39-0,73; p<0,001). Кроме того, частота и длительность применения терапии спасения была выше в группе плацебо (p=0,002).

Данные опросников CAT, CCQ и mMRC показали лучший результат у пациентов с тиотропием. Однако в данной группе отмечено более частое проявление побочных эффектов в виде орофарингеального дискомфорта (63 vs 28; p<0,001).

Выводы. Тиотропий продемонстрировал способность продлевать период вне обострений, уменьшать количество тяжелых и средней степени тяжести обострений у пациентов с CAT <10, а также замедлять снижение $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ.

Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Zhou Y., Zhong N., Li X. et al. N. Engl. J. Med. 2017; 377: 923-935. DOI: 10.1056/NEJMoa1700228.

Факторы риска развития послеоперационных легочных осложнений у пациентов с БА и ХОЗЛ

Послеоперационные легочные осложнения (ПЛО) и их лечение особенно важны у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и ХОЗЛ. К ПЛО относятся бронхоспазм, ателектаз, легочные инфекции, легочная недостаточность и обострение хронической патологии легких. Вероятность развития ПЛО составляет 2-19%. Поскольку ПЛО увеличивает смертность и время госпитализации, необходимо оценить факторы риска и составить план действий на периоперационный период.

T. Numata и соавт. проанализировали выполненные в госпитале Дзикэй (г. Токио, Япония) оперативные вмешательства и ретроспективно установили возможные риски развития ПЛО для больных БА и ХОЗЛ.

Методы. Исследование проводилось в период с апреля 2014-го по март 2015 года. Не учитывались 3782 случая хирургии катаракты, 1081 оперативное вмешательство у пациентов детского возраста (младше 15 лет) и 223 случая резекции легких. Пациенты с любыми заболеваниями легких, аномалиями грудной клетки, а также с отклонениями в результатах спирометрии были проконсультированы пульмонологом. В конечном итоге в исследование были включены 346 взрослых больных БА или ХОЗЛ. Пациенты с другими заболеваниями легких были исключены из исследования.

В анализе ретроспективно учитывались пол пациентов, возраст, основные заболевания легких, медикаментозное лечение, индекс курения, количество эозинофилов в периферической крови, данные спирометрии, а также особенности хирургического вмешательства. Всем курящим было рекомендовано бросить курить.

Стандартная базовая терапия БА основывалась на пошаговом подходе GINA (Global Initiative for Asthma). Доза ингаляционных кортикостероидов (ИКС) была увеличена. У пациентов с ХОЗЛ применялись М-холинолитики длительного действия, β2-агонисты длительного действия (БАДД) и комбинация ИКС/БАДД в соответствии с рекомендациями GOLD. Пациентам с большим снижением легочной функции рекомендовалось проведение операции под местной анестезией.

Результаты. В исследование был включен 421 участник, 257 из которых имели диагноз БА, 89 – ХОЗЛ (186 мужчин, 160 женщин; средний возраст 58,1 года, диапазон 20-89 лет). Остальные 75 пациентов имели интерстициальную пневмонию, бронхоэктазы, легочные инфекции и онкопатологию.

Заменить общую анестезию на местную в связи с обострением хронического респираторного заболевания или очень ослабленной функцией легких было рекомендовано 5 пациентам; 19 операций были исключены из анализа.

У 29 пациентов с легочными заболеваниями фиксировались ПЛО. У 18 человек с БА наблюдался бронхоспазм легкой и средней степени тяжести, который купировался с помощью назначения дополнительных препаратов. У 7 больных ХОЗЛ ПЛО проявились в виде пневмонии, которая сопровождалась дыхательной недостаточностью. При этом вид анестезии не влиял на частоту ПЛО (p=0,39).

У пациентов с БА такие показатели, как курение ≥20 пачко-лет (ОР 5,4; 95% ДИ 1,4-20,8; p=0,014), количество эозинофилов в периферической крови ≥200/мм^3 (ОР 0,31; ДИ 0,11-0,84; p=0,021) и тяжесть заболевания по GINA STEP ≥3 (ОР 3,2; ДИ 1,04-9,9; p=0,043), были связаны с ПЛО в многофакторном логистическом регрессионном анализе. У пациентов с ХОЗЛ были установлены следующие факторы риска развития ПЛО: возраст (ОР 1,18; ДИ 1,00-1,40; p=0,046); хирургия верхних отделов брюшной полости (ОР 21,2; ДИ 1,3-349; p=0,033); длительность операции ≥5 ч (ОР 9,5; ДИ 1,2-77,4; p=0,035).

Выводы. Таким образом, результаты показывают, что пациенты с БА, которые курят или имеют тяжелую степень заболевания, подвергаются повышенному риску развития ПЛО. Увеличив дозу ИКС, можно снизить риск развития ПЛО у пациентов, подверженных БА и эозинофилии. У пациентов с ХОЗЛ, в свою очередь, факторами риска развития пневмонии и дыхательной недостаточности являются преклонный возраст, хирургия верхних отделов брюшной полости и продолжительные операции. Однако надлежащая терапия ХОЗЛ значительно снижает риск развития ПЛО за счет улучшения функции легких.

Risk Factors of Postoperative Pulmonary Complications in Patients With Asthma and COPD. Takanori N., Katsutoshi N., Satoko F., Yoko Y. et al. BMC Pulm. Med. 2018; 18 (4).

Увеличение дозы ИКС предотвращает обострения БА

По результатам исследования, временное четырехкратное увеличение дозы ИКС при первых признаках ухудшения течения БА у взрослых и подростков уменьшает частоту тяжелых обострений на 19%.

Открытое исследование Т. Харрисона и соавт. было опубликовано 3 марта в журнале New England Journal of Medicine. В исследование вошли пациенты с установленным диагнозом БА (n=1922, ≥16 лет, средний возраст – 57 лет; 68% – женщины). У всех участников было зафиксировано по крайней мере 1 обострение за последний год, они принимали системные КС; 78% пациентов – 1000 мг беклометазона, а 70% – комбинацию БАДД/ИКС. Суммарно 1116 человек (58%) никогда не курили, 125 (7%) курили в настоящий момент и 681 пациент (35%) курил в прошлом.

Участников рандомизировали на 2 группы: 965 пациентам увеличивали дозу ИКС в 4 раза при первых признаках обострения БА, 957 человек вошли в контрольную группу.

Первичный анализ включал 938 пациентов из первой группы и 933 из второй.

Результаты. Количество участников, у которых наблюдалось тяжелое обострение БА в течение года с момента рандомизации, составило 420 (45%) в 1-й группе и 484 (52%) во второй (скорректированный ОР для времени до первого серьезного обострения 0,81; 95%, ДИ 0,71-0,92; p=0,002). 311 участников (33%) 1-й группы принимали системные КС. Кроме того, меньшее количество пациентов в 1-й группе были госпитализированы по причине обострения (3 vs 18). Частота побочных эффектов, которые были связаны прежде всего с локальным действием ИКС, была выше в 1-й группе.

Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations. McKeever T., Mortimer K., Wilson A., Walker S. et al. N. Engl. J. Med. 2018; 378: 902-910. DOI: 10.1056/NEJMoa1714257.

Применение тезепелумаба при БА

У пациентов со средней и тяжелой БА (в частности, не эозинофильноассоциированного воспалительного генеза) заболевание часто остается неконтролируемым.

Целью мультицентрового исследования PATHWAY было изучить эффективность и безопасность тезепелумаба – человеческого моноклонального антитела, специфического для стромального лимфопротеина тимуса (цитокина клеток эпителия) – у пациентов с неконтролируемой БА на фоне терапии БАДД и средними/высокими дозами ИКС.

Методы. Во II фазе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в течение 52 нед сравнивали подкожное введение тезепелумаба и плацебо. Первичной конечной точкой стал годовой показатель обострений БА, а вторичной – изменение $ОФВ_1$.

Результаты. При применении тезепелумаба 70 мг каждые 4 нед (низкая доза; n=145), 210 мг каждые 4 нед (средняя доза; n=145) и 280 мг каждые 2 нед (высокая доза; 146 пациентов) были отмечены следующие годовые показатели обострений: 0,26; 0,19 и 0,22 соответственно. В группе плацебо (148 пациентов) данный показатель составил 0,67. Таким образом, по сравнению с плацебо применение тезепелумаба сопровождалось меньшим количеством обострений (на 61, 71 и 66% соответственно; p<0,001). $ОФВ_1$ на 52-й нед был выше во всех группах тезепелумаба по сравнению с плацебо (разница 0,12 л при низкой дозе, p=0,01; 0,11 л – при средней, p=0,02 и 0,15 л – при высокой, p=0,002).

Выводы. Тезепелумаб продемонстрировал меньшее количество клинически значимых обострений БА у пациентов, которые используют БАДД или средние/высокие дозы ИКС.

Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. Corren J., Parnes J. et al. September 7, 2017. N. Engl. J. Med. 2017; 377: 936-946. DOI: 10.1056/NEJMoa1704064.

Подготовила ***Марина Сподаренко***

I. Beck-Speier, B. Oswald, K. Maier и соавт.

Оксиметазолин ингибирует и купирует воспалительные реакции в нейтрофилах человека

Введение

Инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП), которые вызываются преимущественно риновирусами, ассоциируются со значительными экономическими расходами, обусловленными медицинскими тратами и потерей трудоспособности. К осложнениям риновирусиндуцированных заболеваний ВДП относят: средний отит, синусит, а также обострение сопутствующей патологии нижних дыхательных путей (бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких); они оказывают значительное влияние на систему здравоохранения.

Симптоматическая терапия инфекционных заболеваний ВДП, известных под названием «простуда», уже на протяжении 50 лет эффективно проводится при помощи назального деконгестанта оксиметазолина. Последний является производным имидазолина, который обладает симпатомиметической и прямой α-адренергической активностью, направленной на гладкомышечные клетки сосудов слизистой носа и обусловливающей возникновение вазоконстрикции. Действие препарата развивается через несколько секунд и длится на протяжении 12 часов. Кроме симпатомиметической активности, в недавно опубликованных исследованиях описаны антиоксидантные и противовоспалительные свойства оксиметазолина.

Tuttenberg и коллеги показали, что противовоспалительное действие оксиметазолина частично объясняется ингибированием провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1β, 6, 8, фактора некроза опухоли), а также снижением стимулирующей способности Т-клеток и подавлением процессов их стимуляции. Westerveld и соавт. установили, что оксиметазолин является мощным ингибитором микросомального перекисного окисления липидов и акцептором гидроксильных радикалов. Мы также недавно сообщили об обнаружении у оксиметазолина антиокислительных и противовоспалительных свойств как в бесклеточной, так и в клеточной системах, представленных альвеолярными макрофагами собак.

Учитывая иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства оксиметазолина, мы предположили, что этот препарат может индуцировать синтез липоксинов, которые, в свою очередь, способствуют разрешению воспаления. Фазе разрешения воспаления придается большое значение в процессе возвращения воспаленной ткани к состоянию гомеостаза, полному разрешению воспаления без сохранения молекулярных признаков и других следов антимикробной активности лейкоцитов. Поскольку риновирусные инфекции индуцируют воспалительный процесс и приток полиморфноядерных нейтрофилов (ПМН) в ткани носа, то в качестве модели в рамках данного исследования использовали именно эти клетки. Мы предположили, что оксиметазолин способен индуцировать синтез простагландина E_2 ($ПГЕ_2$) и 15(S)-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (15(S)-ГЭК), обладающих иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами соответственно, а также ингибировать провоспалительную активность лейкотриена B_4 ($ЛТВ_4$). Благодаря активации и ингибированию перечисленных липидных медиаторов и соответствующих ферментов может происходить т. н. переключение с эйкозаноидов на оксиметазолин, что сопровождается ингибированием активности 5-липооксигеназы (5-ЛО) и $ЛТВ_4$, а также активацией синтеза $ПГЕ_2$, 15(S)-ГЭК, содействуя тем самым усилению выработки способствующего разрешению липоксина-A_4 ($ЛПА_4$).

Материалы и методы

Материалы

В работе использовали фосфатно-солевой буферный раствор (ФСБР) с/без Ca^{2+}/Mg^{2+} производства фирмы Biochrome (Берлин, Германия), люминол и зимозан – производства Sigma (Дейзенхофен, Германия).

Растворы оксиметазолина, суспензии ультрамелких частиц элементарного углерода (УЧЭУ) и опсонизированного зимозана (ОЗ, фирма-производитель Merck, Дармштадт, Германия) растворяли и разбавляли в ФСБР с Ca^{2+}/Mg^{2+}, pH 7, содержащем 0,1% раствор глюкозы. УЧЭУ получали при помощи искрового разряда, затем переводили их во взвешенное состояние, растворяя в дистиллированной воде при помощи вортекс-миксера и ультразвука.

Изоляция ПМН

ПМН получали из венозной крови здоровых добровольцев, обработанной цитратом, при помощи набора Polymorphprep (фирма-производитель Axis-Shield, Осло, Норвегия) согласно методике Beck-Speier.

Жизнеспособность ПМН в присутствии оксиметазолина

Для изучения влияния оксиметазолина на жизнеспособность клеток ПМН инкубировали с различными концентрациями указанного препарата (0,1; 0,4 и 1 мМ) в ФСБР (pH 7,4) с Ca^{2+}/Mg^{2+} и 0,1% глюкозой в случае отсутствия других стимуляторов на протяжении 80 мин при температуре 37 °С. После центрифугирования (400 об./мин в течение 10 мин при комнатной температуре) и сбора клеток их ресуспендировали в буфере HEPES, pH 7,4, содержащем 1 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА); аликвоты клеточных суспензий использовали для определения жизнеспособности при помощи теста вытеснения трипанового синего.

Инкубация ПМН с оксиметазолином

Влияние оксиметазолина на ПМН определяли при отсутствии/наличии костимулирующих агентов: УЧЭУ или ОЗ. Оба стимулятора являются крупнодисперсными частицами и поглощаются фагоцитирующими клетками, при этом УЧЭУ подвергается нерецепторно-опосредованному фагоцитозу, тогда как ОЗ – рецепторно-опосредованному фагоцитозу. Последующую обработку проводили аналогично с таковой, использовавшейся ранее в наших исследованиях:

• с целью изучения влияния оксиметазолина на нестимулированные клетки ПМН ($0{,}5\times10^6$ клеток/0,5 мл) инкубировали с различными концентрациями препарата (0,1; 0,4 и 1 мМ, что составляло 29,68, 118,72 и 296,8 мкг/мл соответственно) в ФСБР (pH 7,4) с Ca^{2+}/Mg^{2+} и 0,1% глюкозой на протяжении 80 мин при температуре 37 °С;

• с целью изучения влияния оксиметазолина на стимулированные клетки ПМН ($0{,}5\times10^6$ клеток/0,5 мл) параллельно инкубировали с различными концентрациями оксиметазолина (0,1; 0,4 и 1 мМ) в ФСБР (pH 7,4) с Ca^{2+}/Mg^{2+} и 0,1% глюкозой на протяжении 20 мин при температуре 37 °С; затем подвергали воздействию УЧЭУ (32 мкг/мл) или ОЗ (50 мкг/мл) в течение дополнительных 60 мин.

После инкубации клетки подвергали центрифугированию (400 об./мин) на протяжении 10 мин при комнатной температуре. Клетки ресуспендировали в холодном буфере HEPES (pH 7,4), содержащем 1 мМ ЭДТА; гомогенизировали посредством сонификации (3-кратно, каждый раз по 15 с) во льду; центрифугировали при 10 000 об./мин в течение 15 мин при температуре 4 °С. Необходимо отметить, что клетки выдерживали во льду во время подготовки, чтобы предупредить процессы активации или деградации. Надосадочную жидкость использовали для анализа белковых и липидных медиаторов. Анализ лизата является надежным инструментом для количественного определения уровня синтеза эйкозаноидов. Чувствительность этой внутриклеточной методики подтверждается нормализацией уровня эйкозаноидов по отношению к содержанию белка в лизате. Определение клеточного содержания эйкозаноидов необходимо для понимания аутокринных механизмов $ПГЕ_2$, способного вызывать функциональные и метаболические изменения в ПМН.

Статистический анализ

Статистическую значимость определяли при помощи двухвыборочного t-критерия Стьюдента (STATSAK, версия 2.12, Молден, США). Отличия при значениях $p<0{,}05$ считали статистически значимыми.

Обсуждение

В ранее проведенном исследовании в условиях in vitro мы показали, что оксиметазолин ингибирует активность 5-ЛО, обладающей провоспалительными свойствами. Активность 15-ЛО, имеющей противовоспалительные характеристики, не уменьшается. Используя альвеолярные макрофаги собак в качестве клеточных моделей, мы продемонстрировали, что оксиметазолин ингибирует 5-ЛО путь, вызывая снижение продукции $ЛТВ_4$, а также активирует 15-ЛО путь, способствуя повышению

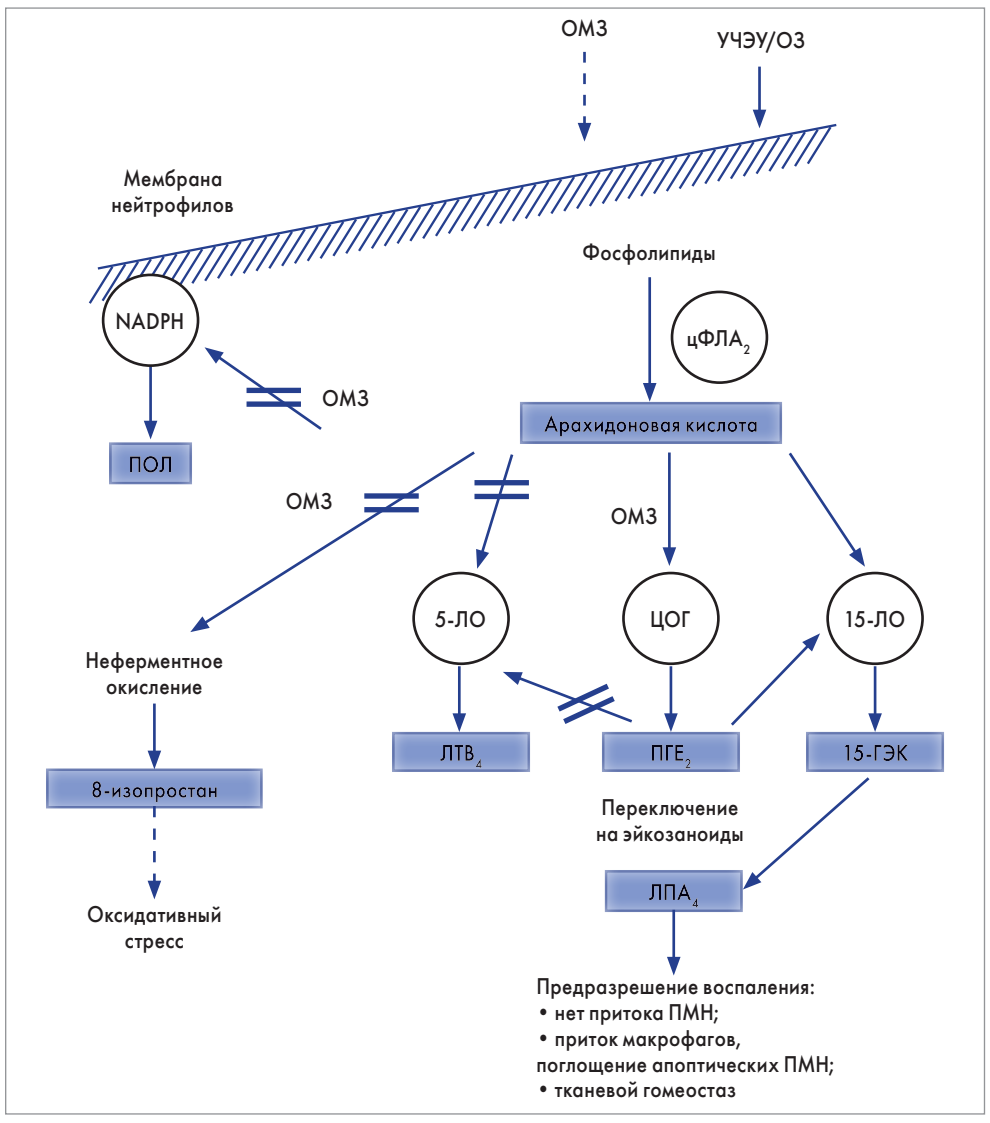


Рис. Оксиметазолинстимулированный сигнальный каскад в человеческих нейтрофилах: эйкозаноиды

Примечания: $цФЛА_2$ – цитоплазматическая фосфолипаза A_2; ЦОГ – циклооксигеназа, ПОЛ – перекисное окисление липидов.

генерации 15(S)-ГЭК. В настоящем исследовании изучалось влияние оксиметазолина на метаболизм эйкозаноидов в человеческих ПМН, представляющих собой основную популяцию воспалительных клеток в тканях носа, инфицированных вирусом. Основываясь на полученных нами данных (оксиметазолин активирует 15-ЛО путь), мы предположили, что оксиметазолин также индуцирует образование способствующих разрешению липоксинов, которые являются конечными метаболитами этого пути. Исследования проводились как с нестимулированными, так и с УЧЭУ- и ОЗ-стимулированными ПМН для имитации воспалительного ответа и оксидативного стресса. Результаты подтверждают, что оксиметазолин весьма эффективно ингибирует активность респираторного взрыва, тогда как исходные уровни $ЛТВ_4$ и 8-изопростана, используемого в качестве маркера оксидативного стресса, не влияли на нестимулированные ПМН. Однако иммуномодулирующие и противовоспалительный ответы, включая $ПГЕ_2$, 15(S)-ГЭК и синтез способствующего разрешению медиатора $ЛПА_4$, достоверно возрастали. В УЧЭУ- и ОЗ-стимулированных клетках оксиметазолин значимо ингибировал синтез $ЛТВ_4$, 8-изопростана, а также активность респираторного взрыва. Увеличение уровня $ПГЕ_2$, 15(S)-ГЭК и $ЛПА_4$, зафиксированное после стимуляции, сохранялось в присутствии оксиметазолина. Мы предположили, что УЧЭУ- и ОЗ-стимулированные клетки являются верхней границей для выработки $ПГЕ_2$, 15(S)-ГЭК, $ЛПА_4$, что не приводит к дальнейшему увеличению оксиметазолина в условиях in vitro. Ранее подобные результаты описывали для $ПГЕ_2$, 15(S)-ГЭК, $ЛТВ_4$, активности респираторного взрыва и 8-изопростана в альвеолярных макрофагах собак, которые очень похожи на человеческие альвеолярные макрофаги. Эффективные концентрации оксиметазолина для ингибирования провоспалительных реакций и торможения оксидативного стресса в ПМН варьировались от 0,1 до 1 мМ. Ранее установлено, что эти концентрации оксиметазолина также являются релевантными для альвеолярных макрофагов.

Вирусная инфекция вызывает сильный воспалительный процесс в тканях носа, провоцируя возникновение острого ринита. Воспалительные медиаторы играют важную роль в его патогенезе. Назальный секрет обогащается провоспалительными медиаторами, цитокинами и эйкозаноидами (лейкотриенами и простагландинами), что сопровождается инфильтрацией ПМН. $ЛТВ_4$ являются наиболее мощными хемоаттрактантами для ПМН, поэтому они ответственны за нейтрофильную инфильтрацию в вирусинфицированных тканях.

Результаты, полученные в нашем исследовании in vitro, свидетельствуют о том, что оксиметазолин ингибирует 5-ЛО-стимулированную продукцию $ЛТВ_4$ и высвобождение активных форм кислорода одновременно с существенным увеличением $ПГЕ_2$. Кроме некоторых специфических провоспалительных свойств, в течение последних 10 лет у $ПГЕ_2$ обнаружены регуляторные эффекты по контролю иммунного ответа, например посредством ослабления провоспалительных реакций.

Активность респираторного взрыва и оксидативного стресса, индуцированных УЧЭУ и ОЗ, ингибируется оксиметазолином. Ингибирование этих параметров может быть обусловлено способностью последнего поглощать свободные радикалы, как это показано Westerveld. Оксиметазолин содержит гидроксильную группу на его фенольном кольце, которое легко предоставляет атом водорода для реакции с радикалами, связанными липидпероксидазой и другими активными формами кислорода. Мы полагаем, что благодаря своей способности поглощать радикалы оксиметазолин также нейтрализует радикалы, образующиеся при высокой активности респираторного взрыва, и отменяет УЧЭУ- и ОЗ-индуцированное образование 8-изопростана. Это своего рода защитный механизм, предотвращающий избыточное высвобождение активных форм кислорода (основного вещества, повреждающего ткани).

Повышение уровня $ЛПА_4$, вызванное оксиметазолином, может способствовать сокращению продолжительности заболевания. В проспективном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролированном двойном слепом сравнительном исследовании (в котором эффективность оксиметазолина сопоставлялась с таковой физиологического раствора) в качестве первичной конечной точки использовали длительность ринита у больных простудой (288 пациентов, 24 центра). Вторичными конечными точками являлось значительное уменьшение заложенности носа, насморка, чихания, нарушения обоняния и вкуса, чувства недомогания. Максимальная длительность лечения составляла 10 дней (1 инстилляция (45 мкл 1,6 мМ/0,05% раствора оксиметазолина) в каждый носовой ход 3 р/сут). На фоне приема оксиметазолина симптомы значительно уменьшились уже на 2-й день по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор; эта динамика сохранялась на протяжении всего исследования. Длительность ринита достоверно сократилась на $^1/_3$ (4 vs 6 дней) при применении оксиметазолина.

Таким образом, мы разработали оксиметазолин-стимулированный каскад изменений в ПМН (рис.). Оксиметазолин, вероятно, является ведущим сигналом, активирующим продукцию $ПГЕ_2$, который, в свою очередь, подавляет образование $ЛТП_4$ и активирует 15-ЛО путь. В скоординированном действии с $ПГЕ_2$ липидный медиатор $ЛПА_4$ останавливает дальнейший приток ПМН, способствуя разрешению воспаления. Кроме того, $ЛПА_4$ стимулирует моноциты для поглощения апоптозных ПМН макрофагами. $ЛПА_4$ наиболее важен для его способности возвращать воспаленную ткань в состояние гомеостаза. В этом отношении увеличение и поддержание уровня $ЛПА_4$ при помощи оксиметазолина может улучшить разрешение ринитассоциированного воспаления и, таким образом, значительно сократить длительность заболевания.

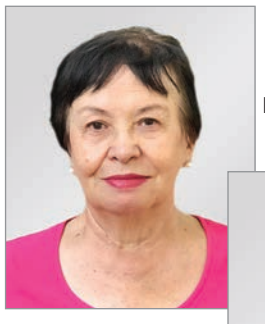
Статья печатается в сокращении.

Beck-Speier I. et al. Oxymetazoline Inhibits and Resolves Inflammatory Reactions in Human Neutrophils. 2009. doi: 10.1254/ jphs.09012FP.

Перевела с англ. ***Лада Матвеева***

Г.А. Анохіна, д.м.н., професор, **В.В. Харченко**, к.м.н.,
О.Б. Динник, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Роль запалення та метаболічних порушень у прогресуванні хронічних захворювань печінки: профілактика та лікування



Г.А. Анохіна

В.В. Харченко

О.Б. Динник

В усьому світі захворювання печінки займають значне місце в структурі причин непрацездатності та смерті населення. З кожним роком зростає захворюваність на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), яка дедалі частіше виявляється в пацієнтів з хронічним гепатитом С (ХГС). Вивчення патогенезу, вдосконалення діагностики і підвищення ефективності терапії коморбідних захворювань печінки є найактуальнішою проблемою сучасної гепатології.

Особливої уваги потребують ХГС та НАЖХП, що характеризуються сутєвою поширеністю, малосимптомністю клінічних і лабораторних показників, високою імовірністю формування цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми в різному віці [2, 7, 8, 19, 25, 36]. Лікування ХГС ускладнюється тим, що в значної кількості хворих мають місце кілька факторів ушкоджувального впливу на печінку, серед яких нераціональне, бідне на незамінні нутрієнти харчування, ожиріння, зловживання алкогольними напоями, прийом медикаментів [3, 12, 23, 29, 31, 37]. Серед зазначених чинників важливого значення набувають порушення харчування печінки, розвиток запального процесу, оксидативного ушкодження. В умовах вірусного навантаження гепатоцити повинні виробляти більше енергії для підтримання цілісності клітин і підвищеної їх регенерації [1, 13, 14, 16, 24, 26].

Хронічні гепатити можуть мати різну етіологію і механізми ушкодження тканини печінки, однак кінцевий результат зводиться до прогресуючого фіброзу і цирозу. Цироз характеризується втратою функціональної маси печінки і функціональною недостатністю, що наростає з прогресуванням захворювання. Патогномонічною морфологічною картиною цирозу є дифузна гіперплазія тканини печінки, що виражається в розвитку паренхіматозних вузликів, оточених фіброзними септами, які з'єднують портальний канал з центральним, і супроводжується перебудовою судинної архітектоніки. Механізмом, що зумовлює розвиток паренхіматозних вузлів, є активація росту гепатоцитів після некротичної загибелі паренхіматозних клітин, поділ часточок фіброзними тяжами на частини, зміна структури часточок унаслідок перебудови судинного русла. На ранніх стадіях захворювання є можливість компенсувати втрату клітинної маси печінки. Потім настає період декомпенсації, який супроводжується зниженням числа клітин на одиницю об'єму печінки, що закінчується загибеллю організму. Цей період може тривати від 1-2 до 20-30 років [1, 7, 11, 13, 16].

Постає логічне запитання: чому при однакових причинах ураження в частини пацієнтів з хронічною патологією печінки перебіг захворювання більш сприятливий, натомість в інших спостерігається швидке формування цирозу? Основним фактором, який визначає перебіг хронічного гепатиту, є вираженість запального процесу в печінці. У реалізації запалення бере участь велика кількість прозапальних цитокінів: інтерферони, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини, трансформуючі фактори росту, колонієстимулюючі фактори і хемокіни. Пусковим механізмом загибелі гепатоцитів є їх безпосередній контакт з лімфоцитами, які взаємодіють з рецепторами апоптозу на гепатоцитах, що морфологічно проявляється типовими ознаками апоптозу – зморщуванням цитоплазми, ядра, фрагментацією клітини і поглинанням апоптозних частинок макрофагами [1, 13, 16, 18]. При ХГС фіброз виникає паралельно з розвитком запального процесу. Клітини Купфера – це специфічні макрофаги печінки, які вистилають стінки синусоїд, що є частиною ретикулоендотеліальної системи печінки. Активація клітин Купфера ендотоксинами призводить до передачі сигналу на Toll-подібні рецептори, які, своєю чергою, стимулюють продукцію запальних цитокінів, включно з фактором некрозу пухлини та інтерлейкіном-6, що ініціюють запалення [1, 7, 11, 34].

У нормі вільний перисинусоїдальний простір дозволяє обмінюватися субстратами між гепатоцитами. Наявність запалення, а також фіброзу і, особливо, цирозу призводить до утворення бар'єру в перисинусоїдальному просторі, що обмежує доступ кисню і нутрієнтів. Запалення перисинусоїдального простору значно порушує процеси надходження поживних речовин у гепатоцити, що супроводжується зниженням біоенергетики клітин [1, 12, 13, 16, 30, 34]. Відомо, що стійкість будь-якої клітини до ушкоджувальних факторів залежить від її забезпечення енергетичними та пластичними субстратами. Будь-який клітинний процес є енергетично залежним. Встановлено, що зниження рівня АТФ у печінці корелює з втратою маси гепатоцитів. Інтенсивна проліферація жовчних проток у перипортальній зоні спричиняє найбільш виражене падіння АТФ. На пізніх стадіях цирозу зменшення АТФ пропорційне втраті функціональної маси печінки [30].

Метою дослідження було обґрунтувати доцільність призначення гепатопротекторів із протизапальною дією та дієти з підвищеним вмістом білка у хворих на ХГС та НАЖХП.

Матеріали та методи

Обстежено 38 пацієнтів з хронічним гепатитом, серед яких 16 – з ХГС після противірусного лікування з негативним РНК; 22 хворих на НАЖХП. Учасникам проводили загальноклінічні, антропометричні дослідження, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини з модулем еластографії зсувної хвилі (ЕЗХ) з ультразвуковою оцінкою кровотоку печінки. Характер харчування оцінювали методом 3-денного інтерв'ю про найтиповіші раціони. Для діагностики вірусної етіології гепатиту проводили визначення серологічних маркерів вірусного гепатиту В (HBsAg, HBcAb, HBeAg, anti-HBeAb, anti-HBcAb IgM та Ig G) та ПЛР-ДНК, вірусного гепатиту С (anti-HCV) та ПЛР-РНК. У сироватці крові визначали вміст загального білірубіну та його фракцій, білкові фракції, активність трансаміназ – аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ); також виконували тимолову пробу. Як маркери запалення використовували показники ШОЕ, вміст гамма-глобуліну, фібриногену, С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові.

Залежно від лікування хворі були розподілені на дві групи: основну (n=18, 7 з ХГС і 11 з НАЖХП) та контрольну (n=18, 7 з ХГС і 11 з НАЖХП). В основній групі учасникам призначали високобілкову дієту (1,4-1,6 г/кг/добу), протизапальний препарат Антраль по 200 мг 3 р/добу протягом 4 тиж з повторним призначенням курсу лікування через 3 міс. Контрольна група хворих отримувала традиційне харчування за типом дієти № 5 та екстракт артишоку (капсули 200 мг) по 2 капсули тричі на добу упродовж 4 тиж з повторним прийомом через 3 міс.

Обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики з оцінкою вірогідності розбіжності величин, показників кореляційного та регресивного аналізу. Вірогідність розбіжностей при порівнянні середніх арифметичних визначали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

Серед 38 обстежених хворих жінок було 23 (60,5%), чоловіків – 15 (39,5%), середній вік учасників становив 42,3±5,1 року. У клініці захворювання переважали скарги на підвищену втомлюваність, зниження працездатності та толерантності до фізичних навантажень. Серед обстежених переважали особи з надмірною масою тіла (індекс маси тіла – ІМТ – 33,1±2,7 кг/м^2). Вивчення особливостей способу життя й анамнезу захворювання показало, що в більшості пацієнтів, крім вірусу гепатиту С та надмірної маси тіла, наявні інші фактори, які негативно впливають на печінку (табл. 1).

У 50% хворих на ХГС, крім вірусного ушкодження, негативний вплив на печінку мало надмірне харчування, яке зумовлює підвищення депонування ліпідів у паренхімі органа. У 62,5% учасників у раціоні відмічено недостатнє вживання продуктів, що є джерелом повноцінного білка, таких як м'ясо, риба, яйця. Відомо також, що ці продукти містять вітаміни групи В, Е, D_3, цинк та інші незамінні фактори харчування. Незбалансована дієта знижує процеси репарації, негативно впливає на ферменти системи антиоксидантного захисту, імунну систему. Порушення харчування найбільшою

Таблиця 1. **Частота факторів негативного впливу на печінку в обстежених хворих**

Фактори	Хворі на ХГС (n=16)	Хворі на НАЖХП (n=22)
Надмірне харчування	8 (50%)	20 (90,9%)
Неповноцінне за вмістом білка харчування	10 (62,5%)	16 (72,7%)
Періодичне вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах	5 (31,3%)	15 (68,2%)
Зловживання медикаментами	9 (56,3%)	19 (86,4%)

Таблиця 2. **Уміст показників функціонального стану печінки та маркерів запалення в сироватці крові обстежених хворих**

Показники	Здорові (n=21)	Хворі			
		Основна група (n=18)		Контрольна група (n=18)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	16,3±0,25	18,5±0,51	17,31±0,35	17,95±0,73	17,05±0,42
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,3±0,13	3,5±0,41	2,9±0,17	3,1±0,12	2,7±0,10
АЛТ, нмоль/сл	0,42±0,04	0,96±0,11*	0,52±0,09**	1,03±0,09*	0,61±0,05**
АСТ, нмоль/сл	0,52±0,05	0,66±0,07	0,53±0,04	0,69±0,06	0,64±0,05
ЛФ, ммоль/л	1,56±0,10	2,78±0,17*	1,84±0,15**	2,65±0,17*	1,91±0,14
ГГТП, Од/л	41,5±5,10	158,4±10,4*	60,7±4,71**	165,4±11,2*	139,1±8,9
СРБ, мг/л	0,88±0,21	5,77±0,69*	2,15±0,31**	5,45±0,61*	4,38±0,56
Фібриноген, г/л	2,34±0,09	3,27±0,11*	2,69±0,07**	3,19±0,12*	2,97±0,09
ШОЕ, мм/год	11,5±1,3	23,5±2,7*	14,5±1,4**	22,9±2,4*	18,5±2,1
Гамма-глобулін, %	19,6±0,6	25,8±0,8*	21,3±0,5**	25,1±0,7*	24,3±0,6

*Примітки: * статистично достовірно в порівнянні зі здоровими; ** статистично достовірно в порівнянні з даними до лікування.*

мірою характерні для хворих на НАЖХП [1, 14, 15]. Аналіз анкет показав, що в 99,9% пацієнтів з НАЖХП мало місце високоенергетичне харчування за рахунок надмірного вживання вуглеводів і жирів, а в 72,2% – спостерігався дефіцит повноцінного білка.

ХГС та НАЖХП є захворюваннями, перебіг яких тривалий час є безсимптомним; часто їх виявляють випадково. До моменту діагностики хворі можуть вести звичний спосіб життя і вживати алкогольні напої. В обстежених не було ознак алкогольної хвороби, проте при опитуванні виявилося, що 31,3% хворих на ХГС і 68,2% осіб з НАЖХП епізодично (на свята, у вихідні та ін.) вживали алкогольні напої в кількостях, які вважаються гепатотоксичними. Крім цього, 56,3% хворих на ХГС і 86,4% пацієнтів із НАЖХП часто приймали медикаментозні засоби з приводу інших захворювань. При цьому часто спостерігалось одночасне вживання 4-5 та більше препаратів.

Отримані дані вказують на те, що хронічні гепатити здебільшого є наслідком несприятливої дії на печінку декількох чинників, серед яких віруси, нераціональне харчування, порушення метаболізму, алкоголь, медикаменти та ін. У веденні пацієнтів з хронічними ураженнями печінки акцент на основну причину захворювання без усунення другорядних чинників може бути причиною низької ефективності лікування. У прогресуванні хронічних захворювань печінки незалежно від їх етіології центральне місце належить запаленню та метаболічним змінам паренхіми органа. Останні дослідження за участю осіб із хронічними захворюваннями печінки, включно з пацієнтами з цирозом печінки, показали, що ці хворі перебувають у стані тривалого катаболізму. Поява м'язової слабкості при гепатитах, зменшення м'язової маси у хворих на цироз печінки, прогресування фіброзу та цирозу печінки є наслідком підвищеного катаболізму білків, зумовленого зниженням інактивації катехоламінів у печінці. При переважанні катаболізму над анаболізмом потреби організму в повноцінних білках збільшені. При дефіциті харчового білка для збереження нормального вмісту альбуміну в крові печінка посилює аутоліз власних клітин з метою отримання необхідної кількості амінокислот для синтезу альбуміну, факторів згортання крові, транспортних білків. Останніми роками переглянуто потреби пацієнтів з патологією печінки, в тому числі з цирозом, у білку і визнано хибною традиційну дієтичну тактику зменшувати вживання харчового білка [18, 23, 24, 29, 31]. Добову квоту останнього рекомендовано збільшити до 1,2 г/кг при легких ураженнях і до 1,5 г/кг та вище в разі тяжкого перебігу захворювання. При виборі джерела харчового білка перевага надається повноцінному тваринному білку. Для покращення транспорту амінокислот із синусоїдального простору в гепатоцити важливим є проведення протизапальної терапії.

Дані щодо впливу лікування на лабораторні показники обстежених хворих наведені в таблиці 2.

З таблиці 2 видно, що до лікування в обох групах хворих мали місце зміни функції печінки. Виявлено статистично достовірне підвищення рівня АЛТ у 2,3 раза у хворих основної групи і в 2,4 раза – контрольної групи ($p<0,05$); ЛФ в 1,8 раза у хворих основної групи і в 1,7 раза – контрольної групи ($p<0,05$). Зміни активності зазначених ферментів були мінімальними, натомість підвищення концентрації ГГТП було більш суттєвим. Порівняно зі здоровими особами активність ГГПТ в крові хворих основної групи була в 3,8 раза, а у хворих контрольної групи в 3,9 раза вищою ($p<0,05$).

Порівняльний статистичний аналіз біохімічних показників функціонального стану печінки в обстежених групах хворих до лікування відмінностей не виявив ($p>0,05$). Вивчення функції печінки після лікування виявило позитивну динаміку як в основний, так і в контрольній групі. Однак показники біохімічних проб печінки в учасників основної групи після лікування змінилися більшою мірою в порівнянні з відповідними показниками пацієнтів контрольної групи. Так, уміст у крові загального білірубіну та прямого білірубіну достовірно зменшився в порівнянні з показниками до лікування ($p<0,05$), в контрольній групі рівень білірубіну в крові хворих знизився меншою мірою ($p>0,05$). Визначення активності АЛТ показало, що в крові хворих основної групи цей показник в результаті лікування зменшився більшою мірою (в 1,6 раза), ніж у контрольній групі (в 1,2 раза; відмінність статистично достовірна). Динаміка активності в крові АСТ виявила статистично достовірне зниження показників після лікування у хворих основної групи (в 1,4 раза), у хворих контрольної групи зменшення рівня АСТ було дещо меншим (в 1,26 раза). Активність ферментів, які характеризують синдром холестазу, – ЛФ та ГГТП – після лікування в пацієнтів основної групи зменшилась у 3 та в 1,9 раза відповідно ($p<0,05$). У хворих контрольної групи спостерігалося незначне зниження активності ЛФ і ГГТП ($p>0,05$).

ГГТП – мікросомальний фермент, присутній у багатьох органах. Активність ГГТП зростає при різноманітних захворюваннях і станах, як-от гострий панкреатит, загострення хронічного панкреатиту, лікарська інтоксикація, окисний стрес, неопластичні процеси, червоний вовчак та ін. Активність ГГТП також підвищується при всіх формах патології печінки, особливо в разі алкогольної хвороби печінки та холестатичних захворювань. Порівняно з іншими печінковими

Продовження на стор. 62.

Г.А. Анохіна, д.м.н., професор, **В.В. Харченко**, к.м.н.,
О.Б. Динник, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Роль запалення та метаболічних порушень у прогресуванні хронічних захворювань печінки: профілактика та лікування

Продовження. Початок на стор. 60.

ферментами зростання активності ГГТП спостерігається раніше і зберігається довше. Підвищення активності ГГТП характерне для фіброзу печінки навіть на фоні нормальних показників інших ферментів.

Як видно з наведених у таблиці 2 даних, в обстежених хворих до лікування виявлено помірне збільшення маркерів запалення. Мало місце статистично достовірне підвищення вмісту в крові СРБ в 6,5 разів у хворих основної групи і в 6,2 раза – контрольної ($p<0,05$); фібриногену в 1,4 раза у хворих основної групи і в 1,3 раза – контрольної ($p<0,05$); ШОЕ у 2 рази у хворих обох груп ($p<0,05$); гамма-глобулінів в 1,3 раза у хворих основної групи і в 1,2 раза – контрольної групи ($p<0,05$).

Отримані дані свідчили про те, що, незважаючи на низьку активність трансаміназ у сироватці крові обстежених груп, яка справляє хибне враження сприятливого перебігу захворювання в осіб з хронічними малоактивними формами ХГС та НАЖХП, насправді має місце хронічне системне запалення, яке призводить до прогресування фіброзу печінки. Фіброз печінки – це динамічний процес, який розвивається в результаті ушкодження печінкової тканини і супроводжується мобілізацією клітин запалення, що продукують медіатори міжклітинної взаємодії. Останні зумовлюють активацію зірчастих клітин печінки і їх трансформацію в міофібробласти – головні продуценти фіброзної тканини в позаклітинному матриксі.

В усіх обстежених хворих при проведенні УЗД печінки з модулем ЕЗХ виявлено фіброз печінки (табл. 3).

Результати УЗД з модулем ЕЗХ показали, що в усіх обстежених мав місце фіброз печінки різної стадії: в основній та контрольній групах частка хворих з фіброзом F2 становила 44,4 і 50% відповідно, в 33,3% пацієнтів основної групи і 38,9% контрольної діагностований F3. Через 6 міс від початку лікування в основній групі в 1,5 рази зменшилася кількість хворих із стадією F3, натомість із стадією F2 і F1 – зросла в 1,12 та 1,8 раза відповідно, що пояснюється переходом у частини хворих стадії F3 у стадію F2, а F2 – в F1. В контрольній групі хворих відмічено тільки один випадок зменшення ступеня фіброзу печінки із стадії F2 в стадію F1. Отримані дані свідчать про те, що призначення гепатопротектора з протизапальною дією на фоні високобілкового харчування не тільки сприяє зменшенню запальних процесів та зниженню активності сполучної тканини, а й знижує дистрофічні зміни.

Для виконання своєї функції печінка потребує нутритивного забезпечення і наявності всіх будівельних блоків. Печінка дуже чутлива до порушень харчування.

Найбільш негативним є харчування з низьким вмістом білка. Встановлено, що при дефіциті білка кількість нейтрального жиру в печінці зростає в 7 разів, розвиваються дрібнокрапельна жирова дистрофія, атрофія клітин, а також мітохондріолізис. Зміни в мітохондріях з'являються вже в перший день неповноцінного харчування. При цьому різко знижується холерез, у жовчі зменшується вміст жовчних кислот, зростає концентрація холестерину, підвищуються її літогенні властивості та ризик розвитку жовчнокам'яної хвороби. Усунення білкового дефіциту може запобігти прогресуванню захворювань печінки навіть на стадії цирозу [18].

Таблиця 3. **Розподіл хворих за стадією фіброзу згідно з результатами УЗД печінки з модулем ЕЗХ**

Стадія фіброзу	Хворі			
	Основна група (n=18)		Контрольна група (n=18)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
F1	4 (22,2%)	7 (38,9%)	2 (11,1%)	3 (16,7%)
F2	8 (44,4%)	9 (50%)	9 (50%)	8 (44,4%)
F3	6 (33,3%)	4 (22,2%)	7 (38,9%)	7 (38,9%)
F4	–	–	–	–

Висновки

1. Прогресуванню ХВГ С та НАЖХП сприяють збільшення маси тіла, низькобілкове харчування, вживання алкогольних напоїв, надмірний прийом деяких медикаментів.

2. Мінімальні зміни традиційних біохімічних показників функціонального стану печінки, таких як білірубін, активність АЛТ, АСТ, ЛФ, на фоні підвищення активності ГГТП та маркерів запалення свідчать про прогресування захворювання.

3. Для зменшення фібротичних процесів патогенетично обґрунтованими є усунення запалення шляхом застосування гепатопротектора Антраль з протизапальною дією та високобілкове харчування.

Список літератури знаходиться в редакції.

ТРЕТІЙ АКАДЕМІЧНИЙ СИМПОЗІУМ З ПЕДІАТРІЇ

25-27 жовтня 2018 року, м. Львів.

Шановний колего!
Запрошуємо Вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю «**Третій академічний симпозіум з педіатрії**», який буде проводитись 25-27 жовтня 2018 року м. Львів.
Адреса проведення заходу: м. Львів, вул. Матейка 6, готель «Дністер»

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю

X Український гастроентерологічний тиждень

27-28 вересня, м. Дніпро

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

Науковий керівник – директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, доктор медичних наук, професор Ю.М. Степанов.

Програмні питання

- Епідеміологія захворювань органів травлення
- Етіологія та патогенез, профілактика, діагностика та лікування захворювань органів травлення
- Новітні технології хірургічного лікування (у тому числі мініінвазивного) патології органів травлення
- Дитяча гастроентерологія
- Нутриціологія та лікувальне харчування
- Поліморбідна гастроентерологічна патологія

Оргкомітет

В.І. Діденко
E-mail: vladdidenko23@gmail.com
Тел.: +380 (50) 056-78-42; +380 (96) 727-90-60

Н.Г. Гравіровська
E-mail: gastro.grav@gmail.com
Тел.: +380 (50)134-92-54; +380 (98) 828-45-47

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 375 грн
- на 6 місяців – 750 грн
- на 12 місяців – 1500 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 – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 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 – 340 грн, на півріччя –170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 225 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

ПОСТРІЛІЗ

Санофі реалізовує програму оздоровлення та психологічної підтримки для дітей з діабетом

Київ, 1 серпня. 13 переможців Конкурсу малюнка серед дітей з цукровим діабетом від 5 до 12 років пройшли курс оздоровлення у спеціалізованому санаторії «Березовий гай» у м. Миргород. Цю програму вже декілька років поспіль реалізовує Санофі в Україні у партнерстві з Асоціацією дитячих ендокринологів України.

Протягом двох тижнів діти, які приїхали разом із батьками, відвідували лікувальні та профілактичні процедури, навчалися у школі самоконтролю діабету та працювали із психологами. Окрім цього, вони спілкувалися з іншими дітьми зі схожим досвідом, активно проводили дозвілля, беручи участь у туристичних походах, займаючись плаванням і танцями.

«Оздоровлення дітей – це важлива частина нашої корпоративної соціальної програми «Діабет. Допоможемо разом», – зазначив **Гієм Граньє**, **директор Санофі в Україні**. – Ми усвідомлюємо масштабність проблеми діабету та прагнемо полегшити емоційний і соціальний тягар для пацієнтів та їхніх родин. Саме тому Санофі в Україні створює умови для того, щоб діти могли активно відпочивати, а батьки – знаходити підтримку й розуміння».

За даними Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії МОЗ України, майже 9 500 маленьких пацієнтів в Україні мають діагноз цукровий діабет. Більшість із них хворіє на цукровий діабет 1 типу, який вимагає щоденних кількаразових перевірок рівня глюкози в крові, ін'єкцій інсуліну та дотримання режиму харчування. Тому життя сімей, де є дитина із діабетом, непросте, і соціалізація та психологічна допомога дуже важливі, адже це додає оптимізму й наснаги для контролю захворювання.

Саме тому цього року з дітьми та батьками в санаторії працювали психологи **Ганна Бречко** та **Ганна Перловська**, які із власного досвіду знають, що таке цукровий діабет, оскільки самі живуть з цією недугою. Колеги так прокоментували оздоровлення дітей у Миргороді: «Діти з цукровим діабетом часто відчувають провину перед батьками, яку можна проілюструвати такими думками: «Зі мною стало важко, батьки засмучуються через мене»... Постійний контроль виснажує як батьків, так і дітей. Тому спільні поїздки мають величезний терапевтичний ефект, що ми і зауважили в процесі роботи. Коли батьки працюють із психологами та спілкуються одне з одним, для піклування про власних дітей у них з'являється більше ресурсів».

Наталія Париляк, **мати переможця Конкурсу малюнка серед дітей з діабетом**: «Ми живемо у маленькому містечку у Львівській області, де тільки наша дитина має цукровий діабет. Тому мені дуже бракує спілкування із сім'ями, які також виховують дітей із цією хворобою, а в Миргороді я це надолужую. Ми дуже вдячні компанії Санофі в Україні за цю можливість та за те, що організатори прислухалися до нашого побажання щодо психологічного супроводу під час перебування в санаторії».

Про Санофі

Зобов'язання Санофі – надавати підтримку людям, які мають проблеми зі здоров'ям. Ми є глобальною біофармацевтичною компанією, для якої здоров'я людей – ключовий пріоритет. Ми запобігаємо хворобам за допомогою вакцин, пропонуємо інноваційні рішення для боротьби з болем та полегшення страждань.

Санофі завжди поруч з пацієнтами, які мають рідкісні захворювання, та з мільйонами тих, хто живе з хронічними недугами.

Завдяки зусиллям 100 тис. співробітників у 100 країнах Санофі перетворює наукові інновації на терапевтичні рішення в усьому світі.

ЛІКТРАВИ

Фітогастрол у комплексному лікуванні патології шлунково-кишкового тракту

Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) досить поширені в сучасному суспільстві, а отже, мають велике медико-соціальне значення. У структурі причин звернення до лікаря патологія ШКТ на перших позиціях, що пояснюється недбалим ставленням і недотриманням режиму харчування, нездоровим способом життя, стресами, гіподинамією, побічними ефектами медикаментозної терапії. Унаслідок цього в багатьох людей мають місце запальні захворювання травного тракту, найрозповсюдженішими з яких є гастрит, функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечнику (СПК). У подібних випадках на допомогу можуть прийти препарати рослинного походження. Щоб детальніше дізнатися про роль фітопрепаратів у лікуванні запальних захворювань шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК) та СПК, ми звернулися до сімейних лікарів, адже саме вони найчастіше зустрічаються з такими пацієнтами у своїй практиці.

Тетяна Василівна Коваль, амбулаторія № 4 ЦПМСД № 6 (м. Кривий Ріг):

– Як сімейному лікарю, мені доволі часто доводиться мати справу із захворюваннями ШКТ. Багатовіковий досвід лікування цих захворювань за допомогою рослинних препаратів сьогодні отримав відповідне наукове обґрунтування в традиційній медицині. Це дозволяє рекомендувати фітозасоби для широкого застосування у різних вікових груп пацієнтів.

Життєва сила рослин, їхні цілющі властивості використовувалися ще за часів Гіппократа, коли майстерність лікаря полягала в індивідуальному підході до людини, коли лікували не хворобу, а хворого. На моє переконання, фітотерапія в лікуванні хронічних захворювань ШКТ може бути успішною завдяки своїй безпеці й ефективності.

Лікарський збір Фітогастрол (компанія «Ліктрави») я призначаю пацієнтам з гастритами, дуоденітами, а також при диспепсіях. Мої пацієнти відзначають швидку дію лікарського збору, хороші результати дає й профілактичне застосування Фітогастролу. Разом із дотриманням дієтичних рекомендацій лікарський збір подовжував періоди ремісії захворювання.

Фітогастрол з м'якою комплексною дією є моїм надійним помічником у лікуванні захворювань ШКТ.

Ольга Олександрівна Островна, амбулаторія центру ПМСД (м. Дергачі Харківської обл.):

– Болі в животі, порушення апетиту, загальна слабкість – комплекс скарг, які мені доводиться чути від пацієнтів на амбулаторному прийомі. Міжсезоння – час загострень хронічних захворювань ШКТ, як-от хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка тощо. У своїй практиці до лікування цих захворювань я підхожу комплексно. Терапія зазначених станів має бути спрямована на усунення етіологічних чинників, дотримання лікувального режиму і принципів раціонального харчування, корекцію запального процесу і нормалізацію моторно-евакуаторної функції шлунка.

Фітогастрол забезпечує широкий спектр фармакологічної дії, необхідний для ефективної комплексної терапії: стимулює регенерацію тканин, виявляє протизапальні та спазмолітичні властивості; нормалізує секрецію шлункових залоз та моторику ШКТ. Усі рослини, що входять до складу збору Фітогастрол, синергійно діють на етіопатогенетичні ланки та реалізують найважливіші завдання симптоматичної фармакотерапії захворювань ШКТ.

За час застосування у практичній діяльності збір Фітогастрол зарекомендував себе як ефективний і безпечний препарат, який зазвичай добре переноситься пацієнтами, підвищує їх прихильність до терапії і практично не має побічних ефектів (за винятком індивідуальної непереносимості окремих компонентів). З досвіду застосування препарату Фітогастрол хочу зазначити, що при комплексному лікуванні гострої фази запальних захворювань шлунка хворі відмічають швидке зменшення больового синдрому, порушень травлення та збільшення задоволеності лікуванням. При хронічних формах захворювань тривалість курсів визначаю індивідуально, враховуючи кількість і характер загострень, а також наявність супутньої патології. Терапія Фітогастролом проводиться протягом періоду загострення і ще 3-4 тиж після зникнення всіх симптомів.

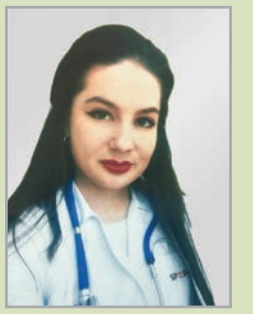
Таким чином, можу рекомендувати лікарський збір Фітогастрол пацієнтам для профілактики та комплексного лікування гастриту, дуоденіту, ентероколіту, профілактики рецидивів виразкової хвороби шлунка і ДПК; для регуляції моторної функції шлунка та кишечнику.

Анна Валеріївна Іванова, лікар загальної практики – сімейної медицини (м. Одеса):

– У своїй повсякденній роботі сімейний лікар має справу з різноманітними захворюваннями шлунка, в лікуванні яких використовують як синтетичні, так і рослинні медикаменти. Препарати, що містять у складі рослинні компоненти, менш токсичні, мають широкий спектр дії і м'який пролонгований ефект. Одним з таких засобів є Фітогастрол (компанія «Ліктрави»). Це лікарський збір, що містить у своєму складі квітки ромашки, листя м'яти перцевої, плоди пахучого кропу, кореневища аїру та корінь солодки.

Квітки ромашки зменшують запалення та прискорюють регенерацію ушкодженої слизової оболонки ШКТ, листя м'яти перцевої підсилює секреторну здатність шлунка, покращує апетит, коригує процеси травлення та допомагає заспокоїти нервову систему. Кріп пахучий за рахунок флавоноїдів, ефірних масел, цукрів, вітамінів і мінералів регулює моторику кишкових структур, покращує апетит і засвоєння поживних речовин, чинить спазмолітичну дію. Кореневища аїру підвищують чутливість смакових рецепторів, стимулюючи процеси всмоктування, нормалізують секрецію соляної кислоти, чинять жовчогінну дію. Солодка посилює відтік жовчі з печінкових проток.

Зазначені властивості компонентів рослинного збору Фітогастрол обумовлюють його застосування при гастриті, дуоденіті різного генезу, хронічному коліті, метеоризмі та дискінезіях.



Марина Юріївна Лях, амбулаторія № 5 ЦПМСД № 1 Голосіївського району (м. Київ):

– Попри великий вибір препаратів синтетичного походження інтерес до фітотерапії невпинно зростає. До того ж з'явилися сучасні фітопрепарати з доведеною клінічною ефективністю, які не поступаються за ефективністю синтетичним. При цьому рослинні засоби практично не викликають побічних реакцій і добре переносяться, тому мають перевагу над синтетичними молекулами. На мою думку, особливо результативним у лікуванні гастриту, функціональних розладів травлення, СПК є комплексний лікарський засіб Фітогастрол («Ліктрави»), що має протизапальну, бактеріостатичну і спазмолітичну дію, нормалізує секрецію, захищає слизову травного тракту, попереджає розвиток ерозій і виразок, нормалізує травлення, усуває дискомфорт і біль, прискорює одужання і збільшує період ремісії запальних захворювань ШКТ. На особливу увагу заслуговує те, що сировина для виготовлення Фітогастролу проходить контроль на проміжних етапах виробництва, а також під час контролю якості готової продукції.

Хочу відзначити, що Фітогастрол зручний у використанні. Упаковка містить 20 фільтр-пакетів, на один прийом потрібно настояти 2 фільтр-пакети у 200 мл окропу в закритому посуді 15 хвилин та приймати в теплому вигляді по 1/2 склянки 2-3 рази на добу за 30 хв до їди. Тривалість курсу лікування Фітогастролом я підбираю індивідуально, здебільшого вона становить близько місяця. Мій досвід свідчить, що Фітогастрол є цінним засобом для лікування захворювань органів травлення та попередження ускладнень і хронізації.

Р. П. МОЗ України № UA/14230/01/01 від 03.03.2015

Підготував ***Сергій Панчев***

Сергей Комисаренко: вехи сквозь время

К 75-летию со дня рождения

«Я с облегчением схожу с колышущегося моря Причины и Теории на твердую землю Результата и Факта» – эти слова Уинстона Черчилля встают ярким кодом генетического древа Василия, Игоря и Сергея Комисаренко.

1907, 1934, 1943 – таковы первоначальные звездные знаки трех видных украинских интеллектуалов. Вне харизматического вклада каждого из них в избранное дело несколько иначе выглядела бы и новейшая история Отчизны.

Известно, что крупнейший эндокринолог, академик АН УССР (с 1951 г.) Василий Павлович Комисаренко, создатель двух научных форпостов по преодолению эндокринных заболеваний, близкий ученик А.А. Богомольца, член-корреспондент НАМН Украины, вошел в летопись труднейшей этой дисциплины как непревзойденный эндокринный хирург.

В разгар Второй мировой, когда отец отдавал все силы таланта науке на орбите обороны страны, дар жизни вынес на ее поверхность Сергея Васильевича. Его становление происходило, скажем так, в более благополучные годы. Нельзя не отметить, что если Василий и Игорь Комисаренко были внешне очень похожи, то Сергей интегрировал эти черты и с одухотворенной генетикой мамы Любови Илларионовны. Учился превосходно, к этому обязывала и сама фамилия. Еще в детстве овладел английским, и это феноменальным образом скажется на аккредитивах роста. Окончил высшие эшелоны медико-биологического образования. Уже в студенческие годы обладал кругозором глубокого исследователя, чему способствовали и лекции отца, заведующего кафедрой патофизиологии Киевского медицинского института в 1950-1954 гг.

Казалось бы, эндокринологическая практика была уготована, однако Сергей Комисаренко избрал фундаментальное направление – иммунологию, куда, собственно, в основных позициях входит и эндокринология.

В данном направлении Сергей Комисаренко продолжил прозрения выдающегося биохимика, создателя нейрохимии мозга, академика Александра Владимировича Палладина.

В замечательном здании Института биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины ступенька за ступенькой как бы вели Сергея Васильевича к «земле обетованной». Впервые в Украине он основал здесь школу молекулярной иммунологии – великой дочери биологической химии. Каждый шаг на этом поприще был шагом внове. Впервые в бывшем СССР он, 35-летний ученый, развернул исследования иммунохимической структуры основных белков человека. Понятно, что это требовало сверхзнаний. Но результаты впечатляли.

С.В. Комисаренко впервые осуществил иммунохимический анализ преобразования фибриногена – основы жидкостной крови. Опять-таки первым освоил получение моноклональных антител – универсальных ключей иммунологии. Первым осознал роль полиреактивных иммуноглобулинов, что позволило предложить оригинальные средства для приостановки остеопороза, следовательно, онкоэкспансий. Способствовал созданию антигемофильных препаратов, иммуноэнзимных диагностикумов для лечения туберкулеза и дифтерии.

В 1988 г. стал доктором биологических наук, в 1993-м избран академиком НАН Украины по специальности «иммунология». Владея прозрениями предыдущих школ и предшественников, уже немало лет возглавляет Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины. Отмечен академическими научными премиями имени И.И. Мечникова, А.В. Палладина и другими отличиями. С 2004 года – академик-секретарь Отделения биохимии, физиологии и молекулярной биологии НАН Украины, эффективно синтезирует потенциалы медицины в этом качестве.

Как проницательный иммунолог, С.В. Комисаренко первым в науке сформулировал социально-негативный постчернобыльский прогноз. Он констатировал: низкие дозы радиации, даже в минимальных цифрах, существенно ослабляют систему естественного иммунитета у населения в радиационных зонах. Собственно, это был первый сигнал о «патоиммунологическом чернобыльском синдроме»...

Переходим к самому интригующему. В 1990-м, в веяниях новой эпохи, Сергей Комисаренко был назначен заместителем Председателя Совета Министров УССР, а в 1991-м его должность переформировалась в статус заместителя Премьер-министра УССР по гуманитарным вопросам.

1991 год – 50-я годовщина трагических событий в Бабьем Яру. На уровне своей компетенции, следуя своим убеждениям, Сергей Васильевич способствовал тому, что эта горькая дата обрела на украинской земле должное международное значение: в связи с данными событиями он содействовал визиту Билла и Хилари Клинтон. Это был первый прямой диалог между Украиной и США.

Резонанс этих нескольких дней привел Президента Украины к мысли о назначении С.В. Комисаренко послом Украины в Великобритании (1992-1998) и Ирландии (1995-1998). Не так давно Сергей Васильевич издал воспоминания об этих шести годах. Среди захватывающих сюжетов книги – представление английской королеве. Ее Величество Елизавета II в течение нескольких минут беседует с Сергеем Комисаренко, выделив его и по шарму, и по остроумию в длинной череде представляемых.

Дипломатический дебют стал платформой многих плодотворных усилий Сергея Васильевича. Во всяком случае, вхождение Украины в число стран, осваивающих Антарктиду, – его заслуга. Так же, как и здание посольства Украины в Лондоне.

В 1998-м он целиком и полностью вернулся к науке. Снова новые волнующие сюжеты... Прежде всего, скульптурное увековечивание образа И.И. Мечникова в Институте Пастера, ведь работу В. Знобы в Париж доставил именно С.В. Комисаренко.

Можно было бы вспомнить и перечислить все ипостаси и награды Сергея Васильевича. Но ведь он сам – настоящее достояние Украины. Поэтому дата 9 июля 2018 года – лишь пролог к дальнейшему. Ведь именно С.В. Комисаренко, как медико-биологический энциклопедист, в сущности, впередсмотрящий на этом корабле.

Подготовил ***Юрий Виленский***

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

- ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості...
- ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми...
- ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрядження.

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: **+380 (67) 999 65 87**
або надсилати резюме на електронну адресу: **elvira26122011@gmail.com**

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружної команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.

В.А. Туманов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармации, патофизиологии ЧВУЗ «Киевский медицинский университет»,
А.П. Викторов, д.м.н., профессор

Эффективность, безопасность и перспективы рационального подхода в клиническом применении фитопрепаратов

В.А. Туманов

Эффективность и безопасность препаратов на основе лекарственных растений (ЛР) исследовались на протяжении всего периода их применения в лечении широкого спектра заболеваний. В процессе изучения особенностей химического состава синтезирующихся в растениях более чем 20 классов биологически активных веществ (БАВ), главные активные компоненты которых по структуре близки к метаболитам человеческого организма, для многих ЛР был установлен спектр терапевтической активности и выявлена их токсичность.

Имеющийся к настоящему времени арсенал сведений о препаратах на лекарственной основе и солидный опыт их применения позволяют гораздо шире использовать фитопрепараты как в комплексной, так и монотерапии при симптоматическом, профилактическом (зачастую продолжительном) курсовом лечении и во многих случаях определяют их свободную продажу в аптечной сети (Кукес В.Г. и соавт., 1999). Все существующие в настоящее время классификации ЛР основаны на фармакотерапевтическом принципе (Кукес В.Г. и соавт., 1999; Яковлев Г.П., Блинова К.Ф., 1999). Например, фитопрепараты, использующиеся в качестве успокоительных и снотворных лекарственных средств (ЛС), как правило, изготовлены на основе определенной группы ЛР (39 наименований), содержащих БАВ с седативным и снотворным эффектом (Яковлев Г.П., Блинова К.Ф., 1999): аир обыкновенный, амфора кустарниковая, барвинок прямой, валериана лекарственная, вереск обыкновенный, душица обыкновенная (трава), календула лекарственная (цветки), канскора крестовидная, лабазник вязолистный, лавровишня аптечная, латук дикий, латук салат, липа сердцевидная (цветки), мелисса лекарственная (трава), мята перечная, овес посевной, пассифлора инкарнатная, патриния средняя, перилла кустарниковая, пустырник пятилопастный, ромашка римская, синюха голубая, тысячелистник обыкновенный, фенхель обыкновенный, фисташка, хмель обыкновенный и др.

К ЛР, обладающим доказанным гипотензивным действием, относят свыше 100 представителей растительного мира: брусника обыкновенная, валериана, боярышник, заманиха, свекла красная, слива домашняя, спаржа лекарственная, черная смородина, рябина черноплодная, земляника, пастушья сумка, каштан конский, дыня обыкновенная, мята перечная, укроп огородный, пустырник сердечный, омела белая и др.

БАВ в различных ЛР имеют свою специфику. Это обязательно принимается во внимание при составлении фиторецептур. Все растения с учетом структуры и химического строения содержащихся в них БАВ условно дифференцируют на 3 группы (Кукес В.Г. и др., 1999):

- обладающие пищевой ценностью и имеющие значение как пластический материал;
- имеющие высокую биологическую активность при невысокой токсичности;
- содержащие сильнодействующие и ядовитые вещества.

Как известно, такие БАВ, как витамины, необходимы для хорошего усвоения организмом питательных веществ, роста и восстановления клеток, тканей и еще для многих других жизненно важных процессов (табл. 1). Их медицинское применение не ограничивается только ситуациями, обусловленными дефицитом тех или иных витаминов (Донченко Г.В., Викторов А.П., Курченко О.В., 2008). Они способны оказывать разнообразное выраженное регулирующее влияние на функциональное состояние разных органов и систем человека, повышая резистентность организма и активируя в нем иммунологические и обменные процессы.

Важной особенностью препаратов на основе ЛР является сложное взаимодействие содержащихся в них химических компонентов как между собой, так и с клетками и тканями в организме человека. Известно, что совокупность химически активных соединений в ЛР не всегда позволяет с полной уверенностью прогнозировать позитивный интегральный клинический эффект.

Основной лечебный эффект лекарственного растительного сырья может также отличаться и по своей интенсивности в зависимости от выделенного из него компонента. Например, мята перечная содержит эфирное (мятное) масло, в состав которого входят ментол (до 60%), а также танины, горечи, сапонины, значительное количество флавоноидов и др. Мята, а именно содержащееся в ней эфирное масло, обладает выраженным холеретическим, то есть желчегонным, действием, повышая выработку желчи в печени. Однако ментол, выделенный в чистом виде, в данном случае значительно менее эффективен, чем эквивалентное ему количество листьев мяты, поскольку его воздействие носит преимущественно местноанестезирующий характер. Относительно небольшой желчегонный эффект ментола связан со снятием спазмов сфинктеров желчевыводящей системы. Более мощный желчегонный эффект обусловлен наличием в составе растения других БАВ: флавоноидов, горечей и др.

Взаимодействие организма с комплексом БАВ ЛР характеризуется также тем, что в случае применения последних клинический эффект может отличаться от действия, наблюдаемого при назначении каждого из них в отдельности. Итогом взаимодействия обычно является изменение силы конечного эффекта. Вмес-те с тем лечебное действие комбинации ЛР не является алгебраической суммой каждого из компонентов в фитокомпозиции по причине возможной разнонаправленности влияния некоторых из них или взаимного потенцирования. Например, наличие в сборе мяты перечной и мелиссы лекарственной в значительной мере усиливает седативное действие, что обусловлено потенцированием этого эффекта компонентами эфирного масла мелиссы – цитралем и другими веществами.

Сила лекарственного взаимодействия или токсичность растительного сырья могут зависеть также от дозы, способа приготовления, правильности хранения сырья и т. д. Таким образом, реакция организма на содержащиеся в растениях БАВ, или на их сочетание, или на комплекс БАВ, выделенных из растения, обусловлена как их фармакологическими свойствами, так и особенностями самого организма. В связи с этим возможны варианты конечного терапевтического эффекта (Кукес В.Г. и соавт., 1999):

- потенцирование лечебного воздействия основного ингредиента благодаря наличию структурных аналогов, ингибиторов процессов метаболизма или элиминирования активного вещества, а также нивелирования антагонистических проявлений отдельных БАВ комплекса и т. д.;
- уменьшение лечебного эффекта основного ингредиента из-за наличия компонентов, усиливающих его метаболизм;
- разнонаправленная реакция в связи со стимулированием сопряженных функциональных систем;
- появление синергически-антагонистических, а также «парадоксальных» реакций в сравнении с ожидаемым эффектом с учетом свойств составляющих компонентов.

Фитопрепараты и синтетические ЛС имеют ряд существенных отличий. Ключевым из них является то, что большинство БАВ ЛР и ряд других сопутствующих им веществ недостаточно изучены, а их биологическая и терапевтическая эффективность не всегда доказана. Далее – на биологическую активность БАВ существенное влияние оказывает состояние окружающей среды, включая состав и другие характеристики почв, климатические условия (количество солнечных дней, осадков), технологию сбора лекарственного сырья (сезон, время сбора, обработка) и его хранения.

Таблица 1. Содержание некоторых витаминов в составе ЛР и их физиологическая роль в организме человека (Гродзинский А.М., 1989)

Название витамина и его синоним	В каких ЛР содержится, физиологическая роль
Провитамин А (каротин, (аксерофтол и др., ретинен 1, п-2, ретинен 2, китол)	Содержатся в зеленых частях крапивы, петрушки, салата, моркови, томатах, плодах облепихи, абрикосах, шиповника и др. Обеспечивает нормальное состояние кожи, слизистых оболочек глаза, способствует заживлению ран
Витамин B_1 (тиамин)	Содержится в зеленых частях растений, отрубях, орехах, картофеле, сое, брокколи, пивных дрожжах, моркови, черной смородине, петрушке и др. Регулирует углеводный обмен
Витамин B_2 (рибофлафин, лактофлавин)	Содержится в дрожжах (свежих и сушеных), миндале и арахисе, овсяных хлопьях, какао. Регулирует обмен флавиновых ферментов
Витамин B_3 (никотиновая кислота)	Содержится в семечках подсолнечника, арахисе, дрожжах, отрубях, бобовых, грибах. Регулирует липидный обмен
Витамин B_5 (пантотеновая кислота, пантотенат кальция)	Содержится в горохе, дрожжах, фундуке, зеленых листовых овощах, гречневой и овсяной крупе, цветной капусте. Стимулирует производство глюкокортикоидов, активизирует фосфорный, углеводный и липидный обмен
Витамин B_6 (пиридоксин)	Содержится в дрожжах, проросшей пшенице, отрубях, неочищенном зерне, картофеле, капусте, моркови. Играет важную роль в обмене белков и жиров
Витамин B_9 (фолиевая кислота)	Содержится в проростках пшеницы, соевых бобах, дрожжах, фасоли, горохе. Участвует в биосинтезе тиамина, который входит в состав РНК. Применяется для лечения лучевой болезни
Витамин Н (биотин)	Водорастворимый витамин группы В. Содержится в соевых бобах, арахисе, белокочанной капусте, зеленом сухом горохе. Синтезируется кишечной микрофлорой. Участвует в углеводном обмене
Витамин С (аскорбиновая кислота)	Содержится в зеленом и красном перце, цитрусовых, черной смородине, сушеном шиповнике, щавеле, цветной капусте и др. Мощный антиоксидант. Участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов
Витамин B_{12} (цианокобаламин)	Содержится в морской капусте, сое и соевых продуктах, дрожжах, хмеле. Ускоряет синтез ДНК и рост клеток, участвует в образовании эритроцитов. Необходим при беременности
Витамины D_1, D_2, D_3, D_4	Образуется под действием ультрафиолета в тканях животных и растений. Содержится в некоторых водорослях, лесных лисичках и некоторых видах грибов, кукурузном масле, дрожжах. Регулирует обмен кальция и фосфора
Витамин Е (токоферол)	Содержится в семенах подсолнечника, растительном масле: подсолнечном, соевом, кукурузном, арахисовом, отрубях, зародышах пшеницы, ягодах облепихи, брокколи, шпинате и др. Обладает антиоксидантным, радиопротекторным свойствами, стимулирует белковый обмен

Таблица 2. **Действующие вещества некоторых ЛР, обладающие токсическим эффектом, и симптомы отравления ими (Даниленко В.С., Радионов П.В., 1981)**

Наименование растения	Название действующего вещества	Симптомы отравления
Абрикос обыкновенный	Гликозид амигдалин (под действием ферментов преобразуется в синильную кислоту) – содержится в косточках. В фармацевтической практике в качестве растворителя применяют абрикосовое масло	Общая слабость, першение в горле, головная боль и боль в животе, тошнота, рвота. Тахикардия, сменяющаяся брадикардией, одышка, судороги, потеря сознания
Алоэ древовидное	Свободные и связанные антрагликозиды – содержатся в сухом сгущенном соке листьев (сабуре)	Понос (иногда с примесью крови), боль в желудке
Бузина колючая, бузина черная	α-Амигдалин (при расщеплении образует синильную кислоту) – содержится в ягодах, коре и листьях	Головокружение, головная боль, тошнота, понос, одышка, нарушение глубины и частоты дыхания, тахикардия, судороги
Миндаль обыкновенный (или горький)	Гликозид амигдалин (в процессе ферментации разлагается, в частности, на цианид – синильную кислоту) – содержится в ядрах. Миндальное масло, горькую миндальную воду применяют в фармацевтической и медицинской практике; смертельная доза для детей – 1 орешек миндаля на 1 кг массы тела	Слюнотечение, тошнота, боль в животе, рвота, общая слабость, сильная головная боль, одышка, тахикардия, сменяющаяся брадикардией
Мыльнянка лекарственная	Гликозиды и сапонины с высоким гемолитическим индексом – содержатся в корневище и корнях	Сладковатый, а затем жгучий вкус во рту с ощущением слизистости. Кашель, тошнота, рвота, боль в животе, понос
Первоцвет лекарственный, весенний	Примин (аллерген, провоцирующий дерматит) – содержится в железистых волосках листьев и стеблей. Отравление возможно не только из-за контакта со свежим растением или увядшими и засохшими его частями, но и при пребывании в помещении, где оно находится	Слюнотечение, тошнота, боль в животе, одышка, тахикардия, сменяющаяся брадикардией, в тяжелых случаях судороги, потеря сознания, остановка дыхания
Термопсис ланцетовидный	Алкалоиды термопсин, цитизин, анагирин, пахикарин содержатся в надземной части травы. Отравление возможно при случайном поедании семян	Тошнота, слюнотечение, сильная рвота, учащение дыхания, сменяющееся его параличом, расстройство сердечной деятельности, коллапс
Тысячелистник обыкновенный	Эфирное масло, алкалоид ахиллеин – входят в состав соцветий и листьев. Отравление происходит при случайном попадании в желудок частей растения или неточном соблюдении дозировки	Горький привкус во рту, тошнота, рвота, понос, гиперемия слизистых оболочек, дерматиты
Эфедра двухколосковая	Алкалоид эфедрин – содержится в цветках	Рвота, усиленное потоотделение, анурия, нервное возбуждение, повышение артериального давления (АД)

Примечание. ЛС, получаемые из определенных частей ЛР, взятые в соответствующих дозировках и при правильном их применении, используют в медицинской и фармацевтической практике. Нарушение этих положений может привести к возникновению побочных реакций (ПР) и осложнений. К примеру, при воспалительных заболеваниях дыхательных путей применяют как жаропонижающее и потогонное средство настой из цветков бузины черной, в то время как настои из ягод, коры и листьев могут спровоцировать отравление.

Таблица 3. **Побочные реакции, вызываемые БАВ некоторых растений (Довженюк И.А., 2008)**

БАВ	Возможная побочная реакция
Алкалоиды	Отравление (при передозировке)
Горечи, тиогликозиды	Раздражение слизистых оболочек внутренних органов
Сапонины	Раздражение слизистых оболочек внутренних органов, в больших дозах – гемолиз эритроцитов
Дубильные вещества	Запоры (при передозировке)
Эфирные масла	Раздражение слизистых оболочек внутренних органов, повышение кислотности, аллергические и псевдоаллергические реакции. Возможен приступ эпилепсии или ее эквивалентов
Соединения кремниевой кислоты	Раздражение слизистых оболочек внутренних органов
Кумарины	Фотосенсибилизирующее, антикоагулянтное действие
Производные антрацена	Диарея
Витамины	Признаки витаминной недостаточности (при незапланированной отмене)

Следует также отметить, что растительные препараты далеко не безобидны в случае их неправильного применения (табл. 2), особенно при самолечении.

Многие растения, не считающиеся ядовитыми, тем не менее имеют противопоказания к применению. Например, не рекомендуется:

• сок алоэ – при воспалительных процессах в почках и мочевом пузыре, геморрое и маточных кровотечениях;

• лимонник и женьшень – при гипертонии, бессоннице, повышенной нервной возбудимости;

• зверобой – при гипертонии, высокой температуре;

• ягоды клюквы – при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;

• кукурузные рыльца, крапива, пастушья сумка – при склонности к тромбофилии;

• щавель, калина, малина – при подагре и мочекаменной болезни;

• перечная мята – при пониженном АД;

• подорожник – при гастритах с повышенной секреторной функцией желудка;

• репчатый лук – при заболеваниях почек и печени, а также желудка (в период обострения);

• солодка – при нарушениях в половой сфере, склонности к задержке жидкости в организме;

Таблица 4. **ЛР, противопоказанные при беременности (Довженюк И.А., 2008)**

Агава американская (сок)	Капуста огородная (семена)	Пассифлора инкарнатная
Анис обыкновенный	Кассия, или сенна	Пастушья сумка обыкновенная
Базилик (эфирное масло)	Крапива двудомная	Первоцвет весенний (высокие дозы)
Аир болотный	Катарантус розовый	Переступень белый, или бриония
Алоэ древовидное	Белладонна, или красавка обыкновенная	Перец стручковый однолетний
Багульник болотный	Кровохлебка лекарственная	Петрушка огородная
Белена черная	Тимьян ползучий	Пижма обыкновенная
Береза бородавчатая	Тимьян обыкновенный	Полынь
Брусника (листья, плоды)	Тмин обыкновенный	Пустырник
Безвременник великолепный	Толокнянка обыкновенная	Редька посевная
Баранец обыкновенный (плаун-баранец)	Тополь (почки)	Розмарин лекарственный (преп.)
Барбарис обыкновенный	Туя западная	Ромашка лекарственная (масло, преп.)
Барвинок малый	Тысячелистник обыкновенный	Рута душистая
Бузина черная	Укроп огородный (семена, высокие дозы)	Секуринега полукустарниковая
Девясил высокий	Фенхель обыкновенный	Сельдерей пахучий
Буквица лекарственная	Фиалка (большие дозы)	Скополия карниолийская
Василек синий	Хмель обыкновенный	Солодка голая
Дрок красильный	Хвощ полевой	Сосна обыкновенная (почки)
Вербена лекарственная	Крушина ломкая	Софора
Дягиль (высокие дозы)	Кубышка желтая	Спорынья (рожки)
Гармала обыкновенная	Лаванда (высокие дозы)	Стеркулия, или фирмиана
Донник лекарственный	Лапчатка прямостоячая, или калган	Сферофиза солонцовая
Гидрастис	Любисток лекарственный	Табак
Гледичия колючая	Люцерна посевная	Термопсис ланцетолистный
Горец	Магнолия крупноцветковая	Хинное дерево
Душица обыкновенная	Мак снотворный	Черемуха обыкновенная
Живокость	Малина обыкновенная (листья)	Чеснок посевной
Женьшень	Марена красильная	Чистотел большой
Земляника лесная (листья)	Можжевельник обыкновенный	Чилибуха, или рвотный орех
Зверобой продырявленный	Мордовник обыкновенный	Чистотел
Золотарник	Морозник	Чистотел большой
Кирказон ломоносовидный	Омела белая	Шалфей лекарственный (высокие дозы)
Ипекакуана	Пажитник сенной	Щавель конский
Копытень европейский	Папоротник мужской	Эфедра
Золототысячник малый	Паслен	Эхинацея пурпурная
Календула лекарственная		Ясменник душистый

Таблица 5. **Системные ПР при применении фитопрепаратов в Украине (1996-2010)**

Системные ПР	Фитопрепараты отечественного производства	Фитопрепараты зарубежного производства	Всего
Аллергические реакции	44	34	78
Анафилактический шок	1	–	1
Ангионевротический отек	3	2	5
Изменение кожи и ее производных	106	112	218
Лихорадка и гипертермический синдром	1	–	1
Отек Квинке	9	10	19
Нарушение со стороны органов дыхания	1	–	1
Сердечно-сосудистые нарушения	11	3	14
Нарушение сердечного ритма	1	–	1
Нарушение со стороны центральной и периферической нервной системы	2	8	10
Нарушения со стороны ЖКТ	16	34	50
Другие системные ПР	8	12	20

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

• чабрец – при болезнях печени, почек, желудка, щитовидной железы, артеросклерозе сосудов сердца и головного мозга;

• черноплодная рябина – при пониженном АД, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, повышенной свертываемости крови;

• хрен и чеснок – при острых и хронических воспалительных процессах в почках и пищеварительной системе;

• шалфей – при острых воспалительных процессах в почках.

Исходя из этого даже монотерапия каким-либо фитопрепаратом может стать причиной целого ряда ПР (табл. 3). К примеру, включение мелиссы лекарственной в схему лечения некоторыми лекарственными сборами приводит к появлению раздражительности, нарушению сна, а также угнетению эректильной функции и подавлению либидо (Довженюк И.А., 2008).

Более 100 препаратов на основе ЛР противопоказаны во всех триместрах беременности (табл. 4), в том числе растения, оказывающие тератогенное и стимулирующее мускулатуру матки действие. Следует также избегать назначения растений, содержащих сильнодействующие вещества.

По данным ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины, за период наблюдений с 1996 по 2010 год нежелательные реакции в результате назначения препаратов на основе ЛР были зарегистрированы более чем в 400 случаях (0,9% из общего списка ПР на прием ЛС). При этом следует подчеркнуть, что количество сообщений о возникновении побочных эффектов на фоне приема фитопрепаратов отечественного и зарубежного производства было сопоставимым (192 сообщения и 207 сообщений соответственно) (табл. 5).

Продолжение следует.

Синдром правого підребер'я: клінічне значення та підходи до лікування

За матеріалами VI наукової сесії Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», 14-15 червня, м. Дніпро

Згідно зі статистичними даними, до 90% дорослих страждають від болю в животі принаймні раз на місяць. Водночас 22% осіб турбує хронічний біль, майже третина з них відзначає регулярні болі. Як діагностувати та лікувати синдром правого підребер'я (СПП), у своїй доповіді розповіла доктор медичних наук, професор Ірина Гордіївна Палій (кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова).

– Біль у животі – досить розповсюджена скарга, за якою можуть бути приховані різноманітні захворювання (терапевтичні, хірургічні, гінекологічні та ін.), при яких абдомінальний біль є провідним симптомом. Атиповий перебіг цих захворювань може призводити до діагностичних помилок, тому правильна інтерпретація болю в животі з урахуванням його характеру і перебігу, топічна діагностика абдомінального синдрому є важливими та актуальними проблемами.

Лікарям часто доводиться стикатися з СПП, який пов'язаний переважно із захворюваннями жовчного міхура і жовчовивідних шляхів. Безумовно, є й інші захворювання, які супроводжуються болем у правому підребер'ї, але найчастіша причина цього синдрому криється саме в патології біліарного тракту.

Для СПП характерний біль різної інтенсивності, відчуття важкості й розпирання, локалізовані в правому підребер'ї. Ці скарги обумовлені зазвичай гострим холециститом та жовчною кольокою, хронічним холециститом, жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ) і калькульозним холецеститом, дисфункцією біліарного тракту, біліарним сладжем, холестерозом жовчного міхура. Механізм виникнення болю при ЖКХ, холециститі та дискінезії зрозумілий, він пов'язаний з розладами скоротливої функції міхура, запаленням, порушенням функції жовчних протоків і сфінктерів та ін. Але чому виникає біль при біліарному сладжі та холестерозі жовчного міхура?

Відомо, що однією з причин СПП є біліарний сладж. Вважають, що абдомінальний біль при цьому феномені виникає через подразнення больових рецепторів слизової оболонки жовчних шляхів та сфінктерів мікролітами. Певну роль у формуванні больового синдрому відіграє і вторинна дисфункція сфінктерного апарату жовчних шляхів. Біліарний сладж, що містить мікроліти, може вільно проходити по всій протоковій системі, постійно подразнюючи багату больовими рецепторами слизову оболонку жовчних шляхів (особливо сфінктерного апарату), і обумовлювати виникнення больового синдрому. За останніми даними, причиною непоясненних болів у правому підребер'ї у 83% випадків може бути біліарний сладж. Приводом болів при біліарному сладжі є дисфункція сфінктерного апарату жовчних шляхів, яка має вторинний характер. Так, наприклад, дисфункція сфінктера Одді при біліарному сладжі виявляється у 50-93%.

Вперше біліарний сладж був описаний в 1970-х роках завдяки впровадженню в клінічну практику ультразвукових методів візуалізації внутрішніх органів і більшою мірою став поняттям сонографічним, ніж клінічним. Критерії для диференціації біліарного сладжу і дрібних конкрементів до теперішнього часу чітко не визначені, заведено вважати каменем гіперехогенну частинку діаметром ≥2 мм.

Частота виявлення біліарного сладжу за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) коливається в широких межах. У осіб, що не мають скарг з боку шлунково-кишкового тракту, він зустрічається порівняно рідко – у 1,7-4% випадків. При наявності гастроінтестінальних скарг феномен сладжу виявляється у 7,5% обстежених, а серед пацієнтів зі скаргами, характерними для біліарної диспепсії, – у 24,4-55%. У діагностиці цього стану найбільш чутливим є метод ендоскопічного УЗД (чутливість 95%), трансабдомінальне УЗД має меншу чутливість – лише 50-60% (Levy M., 2002).

Основне клінічне значення біліарного сладжу полягає в тому, що він є джерелом каменеутворення. Це не означає, що у всіх хворих з біліарним сладжем обов'язково утворяться камені. Попри те що сладж формує передумови для утворення жовчних каменів, вони, за різними оцінками, з'являються тільки у 5-20% пацієнтів за 1-3-річний період. Але це не означає, що пацієнти з виявленим сладжем не потребують спостереження та лікування.

Зважаючи на власні дослідженнями, частота виявлення жовчнокам'яної хвороби демонструє тенденцію до зростання і корелює зі збільшенням частоти виявлення функціональних розладів жовчовивідних шляхів. На базі кафедри проведений аналіз результатів ультразвукових досліджень органів черевної порожнини у хворих, яким проводилась ультразвукова діагностика органів черевної порожнини з будь-яких причин у центрі первинної медико-санітарної допомоги № 2 м. Вінниці з 2008-го по 2012 рік. Отримані дані спеціалісти кафедри порівняли із відповідними результатами 2005 року. Тож у 2005 році жовчні камені виявляли у 3,39% обстежених; у 2008-му – у 8,2%; у 2009-му – у 10%; у 2010-му – у 10,9%; у 2011-му та 2012-му – 10,5% та 9,8% відповідно. Треба зазначити, що за віковим розподілом пік захворюваності ЖКХ припадає на 51-60 років і був відносно незмінним протягом 2005-2012 років. Так, у 2005 році пацієнти віком 51-60 років склали 26,1% хворих, у 2010-му – 30,51%, а у 2012-му частка осіб цього віку становила 30,15%.

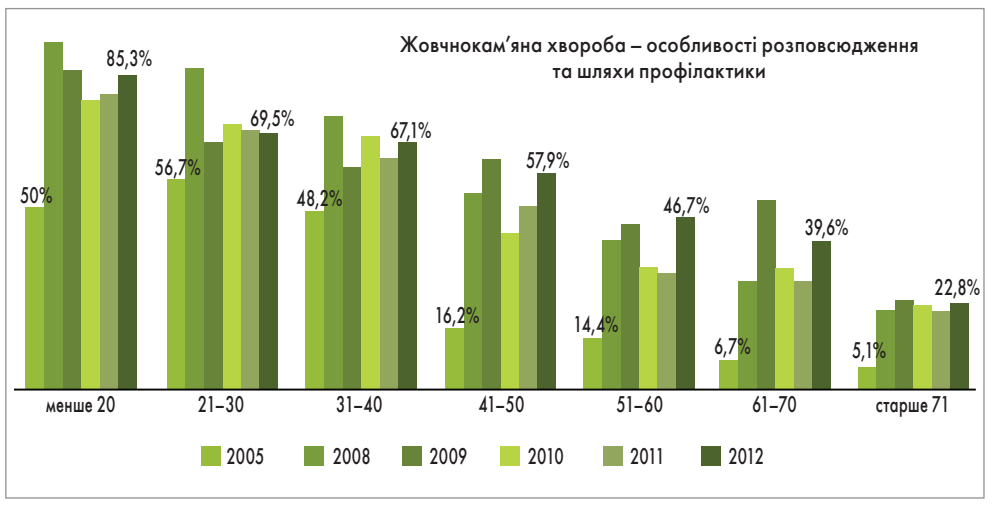


Рис. 1. Питома вага біліарного сладжу серед хворих на ЖКХ різних вікових груп

Цікаво, що питома вага біліарного сладжу у хворих на ЖКХ була найвищою серед пацієнтів молодого віку і лінійно знижувалась із його підвищенням (рис. 1). Даний факт можна пояснити тим, що мікроліти з часом перетворюються на досить великі за розміром камені, тому такі пацієнти вимагають хірургічного лікування. Отже, не можна нехтувати біліарним сладжем, який виявлений на УЗД. Ці хворі вимагають динамічного спостереження і своєчасної терапії.

Що стосується холестерозу жовчного міхура, його визначають як захворювання незапального походження, при якому в стінці міхура відкладаються ефіри холестерину, чистий холестерин і тригліцериди. Підвищення рівня холестерину в плазмі крові може бути показником холестазу, тому при його підвищенні обов'язково треба дослідити рівні печінкових ферментів та білірубіну. Клінічна картина холестерозу має перебіг по типу дисфункції жовчного міхура і сфінктера Одді або безкам'яного холециститу, ЖКХ. Відрив псевдополіпів обумовлює розвиток жовчної кольки, гострого холециститу, гострого панкреатиту.

Терапія при біліарному сладжі та холестерозі жовчного міхура розроблена недостатньо. Висловлюється думка, що пацієнти з біліарним сладжем, які не мають клінічних проявів, не потребують медикаментозного лікування та клінічного спостереження. Але такий підхід не може бути підтриманий. У цьому переконують дані про те, що навіть у пацієнтів з тривалим (до 6 років) безсимптомним перебігом біліарного сладжу надалі в 13% випадків виникають клінічні прояви.

Певна частка хворих дійсно не потребує ніякого лікування. При зникненні причин, що сприяють утворенню сладжу, він зникає спонтанно (наприклад після скасування оральних контрацептивів). Проте більшість хворих потребує терапевтичного лікування, оскільки біліарний сладж трансформується в жовчні камені із залученням до патологічного процесу інших органів і систем. Нарешті слід виділити окрему групу пацієнтів, які потребують хірургічного лікування. Таких хворих необхідно вчасно направляти до хірурга, щоб запобігти можливим ускладненням хвороби.

Режим приймання їжі та дотримання правил здорового харчування має надважливе значення в лікуванні біліарної патології. Особливі вимоги пред'являються до сніданків, бо вони мають викликати міхуровий рефлекс і достатнє скорочення жовчного міхура (яєчні жовтки, вершки, оливкова олія, бекон, свіже сало, паштети, фруктові салати із вершками, супи пюре із вершковим маслом або вершками). Додатково можуть бути застосовані мінеральні води, багаті магнієм, та препарати, що тонізують (настоянка женьшеню, екстракт елеутерококу та ін.). Енергетична цінність раціону має відповідати потребам організму. При надмірній масі тіла калорійність раціону рекомендують зменшити шляхом уникнення жирів та вуглеводів, а також змінити технологію приготування їжі – відмовитись від смаження з використанням жиру.

Показаннями для проведення літолітичної терапії за допомогою препаратів жовчних кислот (навіть у випадках, що не супроводжуються клінічною симптоматикою) є стійке виявлення біліарного сладжу за даними УЗД впродовж 3 міс (Guma C., Viola L. et al., 1998). Урсодезоксихолева кислота (УДХК) є фармакологічним засобом, що має доведений вплив на реологію жовчі.

УДХК є базисним засобом для лікування і профілактики біліарного сладжу. УДХК гальмує всмоктування холестерину в кишечнику, має цитопротекторний ефект, утворює рідкі кристали з холестерином, що міститься в сладжі, каменях та має холеретичний ефект (індукція бікарбонатного холерезу).

У практиці клінічної бази кафедри внутрішньої та сімейної медицини ми застосовуємо препарат Урсохол®. Цей український препарат відповідає сучасним вимогам до генеричного лікарського засобу: узгоджений зі стандартами по вмісту активної речовини та концентрації домішок, має аналогічну з оригінальним препаратом біодоступність і докази ефективності та безпеки з власних досліджень. Урсохол® виготовляється з використанням високоякісної субстанції італійського виробництва, розфасовується в тверді желатинові капсули, що забезпечує максимальну ефективність.

Препарати УДХК (Урсохол®) призначають у дозі 10,0 мг/кг маси тіла одноразово на ніч. Ефективність терапії, що продовжується до 3 міс залежно від типу біліарного сладжу, становить 75-85%. У разі потреби терапію продовжують до повної елімінації сладжу з жовчного міхура. Один раз на 3 міс проводять УЗД і біохімічне дослідження крові.

Отже, лікарям доволі часто випадає стикатися з СПП, який здебільшого обумовлений патологією біліарного тракту. Біліарний сладж та холестероз жовчного міхура можуть викликати СПП та сприяти каменеутворенню. Незважаючи на те що у пацієнтів зі змінами реології жовчі немає правил формулювання діагнозу та стандартів діагностики і лікування, даний стан є бомбою сповільненої дії через ризик ЖКХ, хронічного панкреатиту та інших захворювань шлунково-кишкового тракту. Крім цього, біліарний сладж слугує фоном для панкреонекрозу. УДХК має доведений позитивний вплив на реологію жовчі. Урсохол® – сучасний український препарат УДХК, який може застосовуватись для літолітичної терапії при наявності показань у хворих із СПП.

Середньозважені ціни на імпортні та вітчизняні препарати УДХК станом на травень 2018 р.*

Препарат, виробник, упаковка	Середньозважена ціна упаковки, грн
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 100	1 309,74
Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), таблетки 250 мг № 100	957,60
Урсохол®, «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 100	852,33
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 50	685,81
Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), капсули 250 мг № 50	604,64
Урсохол®, «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 50	449,82

** Дані системи дослідження ринку «Фармстандарт» (ТОВ «Моріон»).*

Підготувала ***Марія Марчук***

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ®

50/100 КАПСУЛ

№1 ВИБІР РОКУ 2016 — №1 ВИБІР РОКУ 2017

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 даними 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