Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 21 (442) листопад 2018 р.
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com

Професор
Інго Фітце

Гострі кути артеріальної гіпертензії: від резистентності до ефективності

Читайте на сторінці ***28***

Кандидат медицинских наук
Людмила Юдина

Особенности диагностики и лечения атипичной пневмонии на амбулаторном этапе

Читайте на сторінці ***41***

Доктор медичних наук, професор
В'ячеслав Чернобровий

Новації сучасної гастроентерології: езофаго-гастро-імпеданс-pH-моніторинг і застосування ІПП негайного вивільнення

Читайте на сторінці ***35***

Роваміцин®
Спіраміцин

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

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

SAUA.SPI.17.11.0790

* гострого риносинуситу , гострого бронхіту, ХОЗЛ у пацієнтів молодше 65 років та негоспітальної пневмонії I та III групи пацієнтів.
[1] «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гострий риносинусит у дорослих та дітей». Наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016
[2] Юдина Л.В. Баланс эффективности и безопасности: подходы к антибиотикотерапии острого бактериального бронхита // Здоров'я України. – 2015. - № 24 (373). – с.6.
[3] «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» www.moz.gov.ua/ua/portal. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007

Інформація про лікарський засіб для розміщення у виданнях, призначених для медичних фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Роваміцин® Р.П. МОЗ України № UA/6053/01/01, № UA/6053/01/02. Наказ № 6 від 11.01.2016. Зміни внесено. Наказ МОХ України № 1345 від 15.12.2016
ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилянська, 48 – 50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01

SANOFI

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

РЯТУЄ МАЙБУТНЄ, ДЕ НЕ ЗМІНИШ МИНУЛЕ

НЕЙРОКСОН®
NEUROXON®

- *Достовірно збільшує ступінь відновлення пацієнтів після ішемічного інсульту та черепно-мозкової травми [1, 2]*
- *Зменшує пізню смертність та інвалідність після інсульту [3]*
- *Сприяє відновленню когнітивних функцій [4, 5]*

Міжнародне непатентоване найменування: *citicoline.* ***Показання:*** *Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів.* ***Протипоказання:*** *підвищена чутливість до компонентів препарату; підвищений тонус парасимпатичної нервової системи.* ***Побічні реакції:*** *побічні реакції виникають дуже рідко (<1/10 000), включаючи поодинокі випадки. З боку центральної і периферичної нервової систем: сильний головний біль, вертиго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. Загальні реакції: озноб, зміни у місці введення.* ***Особливості застосування для ін'єкційних форм:*** *у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньовенного введення 30 кап./хв.* ***Особливості застосування для пероральних форм:*** *пацієнти зі спадковим порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбіт. Метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (зазвичай сповільненого типу).*

1. Davalos, A., Castillo, J., Alvarez–Saben, J., et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke 2002, 33: 2850–7. 2. Secades J. J. Citicoline for the Treatment of Head Injury: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Clinical Trials // J Trauma Treat. – 2014. – Vol. 4. – №. 1. – doi:10.4172/2167-1222.1000227. 3. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // Rev. Neurol. Dis. — 2008. — 5. — 167-177. 4. Fioravanti, M., Yanagi, M. Cytidinediphosphocholine (CDPcholine) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005. 5. J ose Alvarez-Sabin, MD; Gustavo C. Roman, MD Citicoline in Vascular Cognitive Impairment and Vascular Dementia After Stroke. Stroke 2011; 42: S40-S43.

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. ***Виробники:*** *ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139); ПАТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8). Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Р. П.: UA/12114/01/01, UA/12114/01/02 від 09.03.2017 до 09.03.2022 р.; UA/12114/02/01 від 15.02.2017 до 15.02.2022 р.; UA/13305/01/01 необмежений з 10.08.2018 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 09.11.2018 р.*

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Біль повертається?
Розірви замкнене коло!

ГАБАНА®

- Перша лінія терапії нейропатичного болю[1]
- Висока якість, обумовлена стандартом виробництва GMP[2]
- Підбір ефективної схеми лікування[3]

МНН: pregabalin. ***Склад:*** *діюча речовина:* прегабалін; 1 капсула містить 75 мг або 150 мг прегабаліну; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований; тальк. Оболонка капсули: желатин, титану діоксид (Е 171) — для дозування 75 мг; желатин, титану діоксид (Е 171), еритрозин (Е 127), патентований синій (Е 131), діамантовий чорний (Е 151) — для дозування 150 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. ***Показання.*** *Невропатичний біль.* Препарат Габана® призначають для лікування невропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. *Епілепсія.* Препарат Габана® призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. *Генералізований тривожний розлад.* Препарат Габана® призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. *Фіброміалгія.* ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. ***Побічні реакції.*** Найчастішими побічними реакціями були запаморочення та сонливість. Побічні реакції зазвичай були легкими або помірними. Інші. *З боку обміну речовин, метаболізму:* підвищений апетит. *З боку психіки:* ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість, зниження лібідо, дезорієнтація, безсоння. *З боку нервової системи:* запаморочення, сонливість, атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, погіршення пам'яті, порушення уваги, парестезії, седативний ефект, порушення рівноваги, в'ялість, головний біль. *З боку органів зору:* нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт. *З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* вертиго. *З боку травної системи:* блювання, сухість у роті, запор, метеоризм, гастроентерит. *Загальні розлади:* порушення ходи, відчуття сп'яніння, підвищена втомлюваність, периферичні набряки, набряки. **Виробник:** ПАТ «Київмедпрепарат». Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

1. Attal N.et al., EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010 Sep;17(9):1113e88. 2. Сертифікат відповідності належній виробничій практиці (GMP сертифікат) 018/2015/SAUMP/GMP від 27.03.2015 — ПАТ «Київмедпрепарат». 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Габана®, капсули по 75 та 150 мг. ГАБАНА®, капсули по 75 мг, Р.П.: UA/14764/01/01 від 29.12.2015 до 29.12.2020. ГАБАНА®, капсули по 150 мг, Р.П.: UA/14764/01/02 від 29.12.2015 до 29.12.2020.

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Габана®, капсули по 75 мг та 150 мг. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 09.11.2018 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Мовекс® - відновлення суглобів «під ключ»

MoviHealth
Pharmaceutical company, Switzerland

ВИГОТОВЛЕНО В ЄВРОПІ

РЕМІСІЯ

глюкозаміну сульфату 500 мг
хондроїтину сульфату натрію 400 мг

1 таб. 3 р/добу - 3 тижні, далі по
1 таб. 2 р/добу, протягом 3 місяців

МОВЕКС® КОМФОРТ – ЕФЕКТИВНА КОМБІНАЦІЯ ГЛЮКОЗАМІНУ СУЛЬФАТУ І ХОНДРОЇТИНУ СУЛЬФАТУ З НАЙВИЩИМ РІВНЕМ ДОКАЗОВОСТІ 1А*

ЗАГОСТРЕННЯ

калію диклофенак 50 мг
глюкозаміну сульфату 500 мг
хондроїтину сульфату натрію 400 мг

1 таб. 3 р/добу

МОВЕКС® АКТИВ – ШВИДКЕ ЗНЕБОЛЕННЯ З КЛІНІЧНО ДОВЕДЕНОЮ ХОНДРОПРОТЕКЦІЄЮ*

ПРЕПАРАТ РОКУ 2017

ПРЕПАРАТ РОКУ 2018

Мовекс Комфорт. ПОКАЗАННЯ. Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів та хребта; первинний та вторинний остеоартрози, остеохондроз, плечолопатковий періартрит; переломи (для прискорення утворення кісткової мозолі).
Мовекс Актив. ПОКАЗАННЯ. Лікування захворювань опорно-рухового апарату, що супроводжуються ознаками запалення, болем, дегенеративно-дистрофічними змінами хрящової тканини суглобів і хребта, зменшенням рухливості суглобів. Остеоартрити, періартрити (у тому числі колінного, кульшового суглобів, міжхребцевий остеохондроз, спондилоартроз), ревматоїдний артрит. Переломи і травми (для прискорення утворення кісткової мозолі), посттравматичне запалення м'яких тканин і опорно-рухового апарату (внаслідок розтягнення, ударів).
Повна інформація про лікарський засіб, в тому числі характеристика, лікувальні властивості, можлива побічна дія та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для спеціалістів (професіоналів) в галузі охорони здоров'я. Для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За підсумками конкурсу торгових марок «Фаворити Успіху»2014 року Мовекс® - Фаворит успішних людей у категорії «Препарат для лікування захворювань суглобів», 2015 року - Фаворит успішних людей у категорії "Препарат для лікування захворювань суглобів", 2016 Абсолютний Фаворит в категорії "Препарат для лікування захворювань суглобів" та 2017 Фаворит Експертів в категорії "Препарат для лікування захворювань суглобів" та Панацея 2017, 2018 в категорії "Препарат року" http://panaceja.ua/
Р.П. МОЗ України № UA/10205/01/01 від19.08.2014;
Р.П. МОЗ України № UA/9817/01/01 від 27.06.2014.
* рекомендації EULAR, 2003; ESCEO, 2014, 2016; OARSI, 2009

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

www.movi-health.com.ua

Л.В. Хіміон, д.м.н., професор, завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика;
О.А. Бур'янов, д.м.н., професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Новини сучасної ревматології: Європа та Америка – віддалені континенти і єдині цілі

Л.В. Хіміон

О.А. Бур'янов

За матеріалами конгресу EULAR, 13-16 червня, м. Амстердам, Нідерланди, та конгресу ACR/ARHP, 19-24 жовтня, м. Чикаго, США

У 2018 р. відбулися два масштабні форуми глобального рівня, присвячені проблемам і досягненням сучасної ревматології, – конгрес Європейської протиревматичної ліги (EULAR) та конгрес Американської колегії ревматологів (ACR) і Асоціації фахівців з ревматології (ARHP). Обидва заходи є найбільшими міжнародними платформами для зустрічі ревматологів, пацієнтів, генетиків, патофізіологів, реабілітологів, медичних сестер та інших спеціалістів, задіяних у мультидисциплінарних командах, що працюють з хворими і проводять дослідження в галузі ревматології.

Попри відстань між Європою та Америкою, різницю в часі і стилі життя обидві події зібрали понад 25 тис. учасників зі 120 країн світу – як практикуючих лікарів, так і досвідчених експертів і науковців, викладачів, студентів, молодих дослідників. Оргкомітети розглянули більш ніж 10 тис. тез наукових робіт і відібрали найактуальніші з них, щоб представити делегатам у вигляді постерів, електронних постерів, обговорити під час постерних турів і засідань. В Амстердамі українські автори здобули почесне право оприлюднити у збірці тез конгресу результати власних спільних досліджень **«Комбінація гіалуронату і сукцинату натрію в лікуванні ОА колінних суглобів» (О. Бур'янов, Л. Хіміон, Т. Омельченко, Г. Гаврилюк)**.

Учасники обох форумів працювали в напруженому темпі: щодня одночасно в десятках залів і кімнат для засідань проходили заходи; понад 1 тис. відібраних організаційним комітетом тез були розміщені у виставкових залах для повсякчасного доступу делегатів; за окремими темами проводились організовані огляди надісланих робіт, у ході яких зацікавлені слухачі могли особисто поспілкуватися з авторами, обговорити у фокус-групах актуальні питання ревматологічної науки і практики. Окремий зал було відведено для представників фармакологічних компаній, видавництв, професійних медичних і пацієнтських асоціацій, де із застосуванням найсучасніших інформаційних технологій можна було ознайомитися з новими лікарськими препаратами, результатами нещодавніх клінічних й експериментальних досліджень, послухати онлайн-лекцію чи переглянути навчальний фільм.

На церемонії відкриття обох заходів відбулося нагородження фахівців, які внесли найбільш значимий персональний вклад у розвиток сучасної світової ревматології. З урахуванням широкого кола інтересів учасників програма кожного з конгресів включала заходи за різними напрямами, як-от:

- базові питання (проблематика імунології, ревматології; проведення наукових досліджень тощо);
- майстер-класи провідних спеціалістів (зустріч з професіоналом), у тому числі для опанування практичних навичок;
- безперервний професійний розвиток (семінари з інтерактивним оцінюванням слухачів та видачею сертифікатів із кредитами безперервного навчання);
- засідання робочих груп;
- засідання по окремих нозологіях;
- засідання, присвячені огляду й обговоренню прийнятих оргкомітетом тез (у вигляді коротких доповідей або лекцій).

Завдяки цьому кожен учасник конгресу, від студента до професора, мав змогу обрати цікавий для нього захід й одержати необхідну йому актуальну інформацію з питань ревматології.

Важливим компонентом наукової програми конгресу ACR стали лекції та доповіді, присвячені огляду історії ревматології і діяльності окремих видатних фахівців у галузі, що дозволило учасникам не лише пригадати непересічні події минулого, а й надихнутись прикладом талановитих попередників для нових наукових пошуків і перемог. Саме на цій темі у своїх лекціях зупинилися провідні спеціалісти з дитячої та дорослої ревматології, **професори M.V. Pascual (м. Нью-Йорк, США)** та **P.A. Merkel (Університет Пенсильванії, США)**. Доповідачі висвітлили значимі здобутки експериментальної та клінічної ревматології за минулий рік. Так, в експерименті було продемонстровано етіопатогенетичну роль мікрофлори кишечнику в активації аутоімунних реакцій і формуванні системного червоного вовчака (СЧВ); показано значення антибіотиків у корекції аутоімунних станів; доведено можливість епігенетичних впливів на ДНК для корекції імунної відповіді при системних захворюваннях; ідентифіковано скелетні поліпотентні стовбурові клітини, які мають значний регенеративний потенціал і можуть започаткувати новий напрям у лікуванні ревматоїдного артриту й остеоартрозу (ОА). Серед головних здобутків клінічної ревматології названо такі: результати дослідження SPACE (порівняння опіоїдних і неопіоїдних препаратів у лікуванні болю при ОА колінних/кульшових суглобів, хронічному болю в спині; значимих відмінностей у зменшенні больового синдрому між порівнюваними групами не виявлено; рекомендовано утримуватися від призначення опіоїдів при хронічному м'язово-скелетному болю); одержані докази негативного впливу сечової кислоти на прогресування звуження суглобової щілини у хворих на ОА без подагри; встановлено відсутність негативного впливу інгібіторів фактора некрозу пухлини (ФНП) на рецидиви злоякісних пухлин у хворих на РА; Управлінням з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) затверджено нові препарати для лікування псоріатичного артриту і псоріазу (барицитиніб, тилдракінумаб); продемонстровано ефективність застосування стовбурових клітин у терапії резистентної склеродермії; дослідження DREAM (не показало ефективності застосування препаратів омега-3 поліненасичених жирних кислот у лікуванні синдрому сухого ока при хворобі Шегрена); популяційне тривале (1968-2013) дослідження, що проводилося в США (продемонстровано збільшення тривалості життя хворих на СЧВ за період спостереження, однак і на сьогодні цей показник істотно нижчий від популяційного); розпочато використання нової групи біологічних препаратів – чекпойнт-інгібіторів (checkpoint-inhibitors) – у лікуванні ревматичних хвороб.

Важливо відмітити, що ключові моменти подальшого розвитку ревматології як науки і клінічної спеціальності на обох форумах висвітлювали відомі спеціалісти, які одночасно є членами і EULAR, і ACR, тому мета, стратегія діяльності і рекомендації обох асоціацій мають зблизитися й працювати на єдиний результат. Так, новим горизонтам ревматології, окресленню кола завдань EULAR і ACR та наукової спільноти на майбутнє були присвячені виступи і лекції **президента EULAR, професора J. Bijlsma (Нідерланди)**. В Амстердамі він чітко визначив завдання і нову стратегію організації на 2018-2023 рр., виокремивши 6 пріоритетних напрямів: якість допомоги, освіта, проведення щорічних конгресів, дослідження, адвокація, внутрішня організація Асоціації. По всіх зазначених напрямах поставлено амбітні цілі – зробити Асоціацію світовим лідером у проведенні масштабних досліджень, навчанні лікарів і науковців, забезпеченні всеохоплюючого підходу до вирішення проблем пацієнтів із ревматичними хворобами.

Рефреном на конгресі в Чикаго в ході лекції «Шлях ревматології» (Rheumatology Odyssey), визначаючи майбутнє світової ревматології до 2030 р., **професор I.B. Mclness (майбутній президент EULAR, Університет Глазго, Велика Британія)** і **професор B. Slusher (Університет Техасу, США)**, наголосили, що в подальшому ревматологи більше зосередяться на профілактиці захворювань, ніж на їх лікуванні, базуючись на молекулярній медицині і повсякчас використовуючи генетичні й епігенетичні підходи у виборі терапевтичних втручань. При цьому обидва доповідачі обстоювали абсолютну необхідність формування мультидисциплінарної команди для роботи з ревматологічними пацієнтами, до складу якої слід включити дієтолога, фізіотерапевта, медичну сестру, психолога, хіропрактика (мануального терапевта). Це дозволить зменшити навантаження на лікаря-ревматолога, організувати дійсно пацієнторієнтовану медичну допомогу та, як не дивно, зменшити вартість лікування.

Надзвичайно важливим компонентом програми обох форумів також стали спільні засідання і діалог з представниками асоціацій пацієнтів. На конгресі в Амстердамі пацієнтів нагороджували преміями за найкращі есе, присвячені опису життя людини з ревматичною хворобою. Незабутнє враження на учасників конгресу в Чикаго справив виступ пацієнта, який вижив після важкого рідкісного захворювання, що призвело до втрати кінцівок: його розповідь і фільм про пережиті страждання та спілкування з лікарями краще за будь-який підручник навчають деонтології й етики, а також наочно ілюструють важливість тісної співпраці з пацієнтом для перемоги над хворобою.

Особисто для авторів цієї статті надзвичайно цікаво було взяти участь у декількох окремих засіданнях конгресу ACR, присвячених ролі інфекційних агентів, зокрема мікробіоценозу кишечнику, у формуванні та розвитку дисфункції імунної системи й аутоімунних процесів. Вітчизняні спеціалісти давно проводять подібні дослідження і надають великого значення корекції мікробіоценозу кишечнику в лікуванні і профілактиці низки імунозалежних захворювань, що тривалий час не визнавалося західними фахівцями. Цього року в лекції **професора M. Blaser (США)** було представлено результати значної кількості експериментальних, ветеринарних (на тваринах і птахах, які є джерелом продуктів харчування для людини) і проведених у різних популяціях епідеміологічних досліджень, що продемонстрували значний вплив кишкової мікрофлори, особливо в ранньому дитячому віці, на формування імуногенетичних відхилень. Останні згодом збільшують ризик цукрового діабету 1 типу, астми, запальних захворювань кишечнику, аутоімунних реакцій, ожиріння.

Як експерти EULAR, так і фахівці ACR наполегливо працюють над новими підходами, що дозволять більш ефективно

Продовження на стор. 6.

Л.В. Хіміон, д.м.н., професор, завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика;
О.А. Бур'янов, д.м.н., професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Новини сучасної ревматології: Європа та Америка – віддалені континенти і єдині цілі

За матеріалами конгресу EULAR, 13-16 червня, м. Амстердам, Нідерланди, та конгресу ACR/ARHP, 19-24 жовтня, м. Чикаго, США

Продовження. Початок на стор. 5.

діагностувати та лікувати аутоімунні захворювання, зокрема СЧВ. Так, на європейському форумі обговорювалися нові діагностичні критерії СЧВ, представлені **S. Johnson (Університет Торонто, Канада)**. На конгресі ACR велика дискусія розгорнулась навколо застосування, дозового режиму і контролю безпеки гідроксихлорохіну для лікування СЧВ.

Значне місце в програмі обох заходів було відведено найпоширенішим захворюванням ревматологічного спектра, зокрема ОА. Традиційно, продовжилася дискусія щодо використання різних медикаментозних засобів для лікування цієї патології. Згідно із сучасними настановами ACR щодо лікування цього захворювання, дотепер не отримано достатніх доказів для виокремлення хворобомодифікуючих препаратів і засобів, що відновлюють структуру; не продемонстровано також ефективності біологічних засобів різних груп у лікуванні ОА. Тому рекомендації зводяться до впливу на больовий синдром та корекції факторів ризику (ожиріння, травми, м'язова слабкість). Водночас детально розглянуто нові теоретичні й експериментальні дані стосовно патогенезу ОА, значну увагу приділено результатам клінічних досліджень нових засобів різних груп, які потенційно мають структурномодифікуючий вплив на гіаліновий хрящ (збагачена тромбоцитами плазма, фактор росту фібробластів, wnt-інгібітор, генна терапія); а також питанням безпеки: не рекомендовано використовувати парацетамол, опіоїди. Натомість експерти ACR радять активно співпрацювати з пацієнтом, підтримувати мотивацію до нормалізації маси тіла, укріплення м'язів; реалізовувати холістичний біопсихосоціальний підхід при лікуванні таких хворих.

У лекції **R. Ramoda (Університет Падова, Італія)**, присвяченій діагностиці та лікуванню найагресивнішої форми ОА – ерозивного ОА (кистей), наведено доказову базу щодо позитивного впливу глюкокортикоїдів і хондроїтину сульфату на біль і функціональний стан суглобів. **Європейська ревматологічна спільнота щороку широко обговорює використання хворобомодифікуючих повільнодіючих агентів, зокрема хондроїтину та глюкозаміну, у вигляді як комбінованих засобів, так і монопрепаратів. У представлених нових рекомендаціях EULAR з лікування ОА (2018) рішенням експертів визнано доцільність застосування хондроїтину сульфату та/або глюкозаміну сульфату для зменшення больового синдрому і покращення функції суглобів. У значній кількості представлених на конгресі в Амстердамі тез щодо лікування ОА надано експериментальні підтвердження дії комбінації хондроїтину сульфату і глюкозаміну сульфату (пригнічення запалення, стимуляція регенерації); можливо, з часом накопичені дані ляжуть в основу нових рекомендацій з лікування ОА.**

Триває обговорення найбільш ефективної тактики лікування подагричного артриту і гіперурикемії. Незважаючи на значну кількість уже проведених досліджень, продовжують вивчатися негативні впливи гіперурикемії, оцінюються переваги двох найчастіше застосовуваних препаратів – фебуксостату й алопуринолу, безпека їх тривалого використання в пацієнтів різних клінічних груп.

ACR розглянула нові рекомендації щодо ведення хворих на анкілозивний спондиліт (у тому числі аксіальний та на дорентгенологічній стадії): зроблено принциповий акцент на застосуванні пацієнт-центрованого підходу, фізіотерапії, активних вправ і фармакотерапії (нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори ФНП, секукінумаб, тофацитиніб); не рекомендовано призначення метотрексату, сульфасалазину, системної терапії глюкокортикоїдами.

Безумовно, навіть у великій оглядовій статті неможливо надати достатню інформацію про всі новини і важливі здобутки сучасної ревматології, які розглядалися на двох найбільших всесвітніх форумах 2018 року. Однак необхідно відмітити, що в щільному графіку засідань, окрім суто наукових і клінічних питань, обидва конгреси відвели суттєве місце для того, щоб надати можливість молодим науковцям, лікарям і студентам навчитись у досвідчених і відомих на весь світ фахівців, як планувати власні дослідження і готувати наукові презентації, які кроки здійснити для професійної реалізації та розбудови кар'єри, як продовжити навчання і використовувати сучасні інформаційні технології для ефективних контактів із колегами, консультантами, пацієнтами. Зацікавлені читачі можуть знайти вичерпну деталізовану інформацію щодо конгресів EULAR та ACR на офіційних сайтах цих організацій, а також у новинах і прес-релізах електронних медичних та загальних видань.

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю

OPHTHALMIC HUB

15-16 березня 2019 року, м. Київ

Напрями роботи

- Запальні захворювання органа зору
- Травматичні ушкодження ока
- Глаукома
- Діабетичні ураження ока
- Організація офтальмологічної допомоги
- Нейроофтальмологія
- Рефракція та її корекція
- Медичне право

У конференції візьмуть участь провідні офтальмологи України, європейських держав і США. У рамках заходу будуть проведені практичні семінари, сателітні симпозіуми, майстер-класи, круглі столи, сесії наукових товариств, виставка сучасної офтальмологічної продукції найбільших українських і зарубіжних компаній.

Офіційний ресурс конференції, реєстрація онлайн:

www.ophthalmic-hub.com

Додаткова інформація

З питань реєстрації: +380 (44) 361-86-36

З питань публікації: +380 (50) 332-21-54

Антибіотикорезистентність: небезпеки та шляхи вирішення

Нераціональне застосування антибактеріальних препаратів (АБП) поступово призвело до антибіотикорезистентності (АР) – важливої проблеми охорони здоров'я на всій планеті, на вирішення якої зараз спрямовані зусилля провідних науковців, клініцистів та політиків. Заходи подолання АР мають бути застосовані у всіх вікових, соціальних та професійних підгрупах населення, оскільки надалі поширення стійкості бактерій до існуючих АБП неминуче супроводжуватиметься зростанням захворюваності, смертності та фінансових витрат на охорону здоров'я (Kuster S.P. et al., 2008; Maragakis L.L. et al., 2008; Pavyde E. et al., 2015).

Обізнаність населення про антибіотикотерапію досліджувалась багатьма авторами. Відомо, зокрема, про зв'язок компетентності з цього питання з демографічними характеристиками, у т. ч. статтю, віком, расою, рівнем освіти та заробітку, місцем проживання (Chan Y.H. et al., 2012; You J.H.S. et al., 2008; Hoffmann K. et al., 2014; Jose J. et al., 2013; Mouhieddine T.H. et al., 2015). Проспективне крос-секційне дослідження E. Pavyde та співавт. (2015), що являло собою анонімне анкетування 1005 осіб з питань антибіотикотерапії з подальшим аналізом отриманих відповідей, встановило, що 93,7% респондентів принаймні раз у житті приймали АБП. Хоча лікарі були головним джерелом знань про АБП для більшості опитаних (64,5%), третина учасників зазначила, що вони отримали занадто мало чи взагалі не отримали відповідної інформації від своїх лікарів. Виявлені при опитуванні погляди на призначення АБП не завжди були правильними: чверть респондентів (26,0%) вважала, що АБП є дієвими у лікуванні вірусних інфекцій; 41,7% називали застуду серед прямих показань до застосування цих засобів; практично кожен десятий стверджував, що при підвищенні температури треба приймати АБП. Попри те, більшість учасників (92,9%) знали, що АБП здатні спричиняти суттєві побічні реакції, зокрема алергічні прояви (62,3%), дисбактеріоз (45,7%), нудоту та/або блювання (41,4%), діарею (24,4%), головний біль (25,0%). Цікавими є результати стосовно оптимального терміну прийому АБП (респонденти мали змогу обирати кілька відповідей): 81,7% опитаних зазначили, що потрібно приймати АБП стільки часу, скільки призначив лікар; 31,8% орієнтувалися на інструкцію препарату; 13,4% переривали антибіотикотерапію у разі зникнення симптомів, 10,1% – у разі припинення симптомів; 4,3% з цього питання дослухалися до членів сім'ї та друзів. Вчені довели, що низький рівень освіти та проживання у сільських регіонах незалежно асоціювалися з неправильними уявленнями про антибіотикотерапію. Відмінностей за віком та статтю зафіксовано не було. У дослідженні спостерігалась тенденція до перебільшення оцінки своїх знань про АБП, що, на думку авторів, призводить до недотримання рекомендацій лікаря та самопризначення цих препаратів. Зокрема, у самолікуванні АБП зізнався 31,0% учасників; частіше антибіотикотерапію призначали собі чоловіки та жителі сільської місцевості. Такі результати було отримано A. Berzanskyte та співавт. (2006), які встановили, що самолікування АБП практикує 22% населення Литви, незважаючи на досить легку доступність медичної допомоги та велику кількість медичних працівників.

В Україні точних даних щодо обізнаності населення про правила застосування антибіотикотерапії чи поширеність самолікування АБП немає. Однак треба зазначити, що у сусідніх з Україною Польщі та Румунії АБП самостійно лікуються достовірно більше людей (41,4 та 44,0% відповідно), ніж, наприклад, у Великій Британії (5,0%) (McNulty C.A. et al., 2007; Muras M. et al., 2013; Damian L. et al., 2014). Ці статистичні дані дозволяють припустити, що у нашій країні нераціональне застосування АБП є досить розповсюдженим явищем.

Не викликає сумнівів, що неправильне та/або надмірне використання антибіотикотерапії – одна з передумов розвитку АР. Загалом, феномен стійкості бактерій до хіміопрепаратів у наш час розглядається як природний еволюційний процес адаптації до стресових умов. Мікроорганізми можуть набути АР через мутації або інкорпорації ДНК інших бактерій за допомогою горизонтальної передачі генів (Martinez J.L., Baquero F., 2000; Barlow M., 2009). Ще задовго до впровадження в широкий вжиток антибактерійних засобів для лікування інфекцій мікроби розвинули велику кількість механізмів стійкості до АБП, які вироблялися іншими організмами навколо них або ними самими (Hawkey P.M., 2008). Уже в клінічних ізолятах мікроорганізмів доантибіотичної ери було виявлено плазміди, здатні переносити генетичні елементи при кон'югації (Hughes V.M., Datta N., 1983). Вважається, що розвиток механізмів АР у цих плазмідах та їхнє розповсюдження активно відбувалося впродовж останніх 70 років (Hawkey P.M., 2008).

Останнім часом у центрі уваги науковців та практикуючих інфекціоністів перебуває формування бактерійних біоплівок – «розумних» полімікробних асоціацій мікроорганізмів, у яких різні види патогенів мають різні функції. Зокрема, стійкі бактерії захищають чутливі від впливу АБП, продукуючи та розповсюджуючи речовини-інактиватори антибіотиків, а також передають власні гени резистентності іншим мікроорганізмам (Свистушкін В.М., Никифорова Г.Н., 2013). З огляду на це для оптимального лікування необхідно обирати АБП, здатні проникати всередину біоплівки і реалізувати свої ефекти всередині її полімерного матриксу. Показано, що широко застосовуваний на цей момент амоксицилін погано проникає в біоплівки низки мікроорганізмів (Sandoe J. et al., 2006). Одним з класів АБП, здатним надходити в біоплівку та гальмувати її утворення, є макроліди (Овчинніков А.Ю. і співавт., 2016).

Макроліди являють собою АБП складної макроциклічної структури з 14-, 15- або 16-членним лактонним кільцем та заміщеними нейтральними або аміноцукровими групами. Ці АБП гальмують синтез білка бактеріями за допомогою зв'язування з великою 50S субодиницею рибосоми. Зв'язуючись з цією субодиницею, макролідні АБП порушують елонгацію бактерійного білка, викликаючи дисоціацію зв'язку пептидил-транспортна РНК. Макроліди меншого розміру (14- та 15-членні) блокують пептидний канал лише частково, тоді як 16-членні макроліди повністю блокують пептидний канал та спричиняють рибосомальну дизасоціацію, зворотно гальмуючи синтез білка (Weisblum B., 1995). Хоча механізми цих впливів остаточно не вивчені, макролідам властива імуномодулююча та протизапальна дії, завдяки яким цей клас АБП успішно застосовується не тільки при інфекційних процесах, а й у пацієнтів з муковісцидозом, бронхіальною астмою, панбронхіолітом, криптогенною організуючою пневмонією. Продемонстровано, що макроліди знижують гіперчутливість дихальних шляхів та покращують функцію легень (Zarogoulidis P. et al., 2012). Документ GOLD (Глобальна стратегія діагностики, лікування та профілактики хронічних обструктивних захворювань легень – ХОЗЛ) 2017 року рекомендує застосовувати довготривалу низькодозову терапію макролідами для запобігання загостренням у пацієнтів з ХОЗЛ типу D за GOLD (значна кількість симптомів, високий ризик) з частими загостреннями, незважаючи на терапію бронходилататорами та кортикостероїдами (Vogelmeier C.F. et al., 2017).

Отже, крім безпосереднього антибактеріального ефекту, макроліди здатні протидіяти так званому цитокіновому шторму запалення, інгібуючи синтез прозапальних цитокінів та стимулюючи вивільнення протизапальних агентів; погіршувати адгезію патогенів та рухомість їхніх джгутиків; знижувати виробіток токсинів бактерій; пришвидшувати мукоциліарний транспорт; зменшувати кількість та густину харкотиння; ущільнювати міжклітинні контакти респіраторного епітелію; активувати фагоцитоз макрофагами апоптичних клітин; знижувати хемотаксичну відповідь нейтрофілів; зменшувати кількість Т-клітин та запобігати їхній міграції (Zarogoulidis P. et al., 2012; Altenburg J. et al., 2011). Ці властивості можуть пояснювати той факт, що у пацієнтів з пневмококовою бактеріємією додавання макроліда до β-лактама знижує смертність серед пацієнтів з важким перебігом захворювання (Baddour L.M. et al., 2004; Sligl W.I. et al., 2014). У нещодавньому метааналізі 28 обсерваційних досліджень за участю майже 10 тис важкохворих пацієнтів W.I. Sligl та співавт. (2014) виявили, що застосування макролідів (зазвичай у комбінації з іншими АБП) супроводжувалося зниженням смертності на 18% порівняно з режимами лікування, до складу яких не входив макролід. У авторському дослідженні комбінація β-лактам + макролід характеризувалася тенденцією до зменшення смертності порівняно з комбінацією β-лактам + хінолон. У іншому випробуванні за участю пацієнтів з позагоспітальною пневмонією та сепсисом застосування макролідів також асоціювалося з нижчим показником смертності, ніж відсутність АБП цього класу в терапевтичному режимі. Навіть більше, ця перевага зберігалася навіть за присутності резистентності причинного патогену до цього класу АБП, що свідчить про те, що дану користь приносять не антимікробні ефекти макролідів (Restrepo M.I. et al., 2009). M.S. Niederman (2015) акцентує увагу на тому, що макроліди повинні бути частиною комплексного лікування позагоспітальних пневмоній, особливо у тяжких випадках та за наявності сепсису. Сприятливі плейотропні ефекти цього класу АБП роблять їх незамінною складовою терапевтичного арсеналу при пневмоніях.

Одна з можливостей подолання АР – застосування препаратів короткотривалої дії. Серед макролідів до таких належить спіраміцин (Хіміон Л.С. і співавт., 2017). Важливо також зауважити, що спіраміцин, на відміну від 14- та 15-членних представників цього класу, здатен уникати гідролітичної інактивації під впливом бактеріальних ферментів естераз, а також має низький потенціал формування метилазозалежної резистентності (Kamimiya S., Weisblum B., 1997; Arthur M., Courvalin P., 1986; Morar M. et al., 2012).

Спіраміцин характеризується широким спектром дії та високою активністю проти внутрішньоклітинних патогенів, здатних спричиняти негоспітальну пневмонію, зокрема мікоплазм, легіонел та хламідій. Відмінні фармакокінетичні властивості та хороша переносимість спіраміцину є додатковими перевагами, які виводять цей АБП на важливі позиції у лікуванні інфекційних процесів з мінімальним ризиком розвитку АР (Carbon C., 1993). Спіраміцин неодноразово порівнювали з іншими представниками класу макролідів. Відкрите мультицентрове дослідження R.T. Rocha і співавт. (1999) довело, що спіраміцин (3 млн Од 2 р/добу) та кларитроміцин (500 мг 2 р/добу) упродовж 5-10 днів були однаково ефективними в лікуванні інфекційних процесів нижніх дихальних шляхів, підтверджених рентгенологічно. Статистично достовірних відмінностей у переносності також зафіксовано не було. Такий дизайн мало дослідження M. Bochenska-Marciniak і співавт. (1998), у якому один з найперших макролідів, спіраміцин, порівнювали з найновішим – кларитроміцином. Успішне лікування пневмонії або бронхіту було у 96,15% (25 з 26) пацієнтів, що приймали спіраміцин, та у 96,43% (27 з 28) осіб групи кларитроміцину. Кількість побічних явищ у групі спіраміцину склала 7,69%, у групі кларитроміцину – 10,71%. Жодні небажані ефекти не вимагали переривання терапії.

Л.С. Страчунський і співавт. (1995) призначали спіраміцин 21 амбулаторному пацієнту з пневмонією (3 млн Од 2 р/добу упродовж 7-14 днів). Лікування досягло клінічного успіху в 95,2% випадків. Чутливими до спіраміцину виявилися 14 з 16 ізольованих штамів причинних патогенів (*Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae*). Автори пропонують надавати спіраміцину пріоритет при виборі засобу для амбулаторного лікування пневмонії.

На українському фармацевтичному ринку спіраміцин представлено препаратом Роваміцин® (фармацевтична компанія «Санофі»). Застосування препарату Роваміцин® дозволяє не тільки ефективно протидіяти поширеним інфекційним агентам, зокрема внутрішньоклітинним (атиповим), а й одночасно здійснювати протизапальний та імуномодулюючий впливи на організм хворого, пришвидшуючи одужання пацієнта, зменшуючи смертність та покращуючи прогноз. У постантибіотичну еру, коли випадки стійкості до найбільш широко застосовуваних АБП зустрічаються все частіше, треба розглянути можливість призначення класичних засобів, що витримали випробування часом.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Тридуктан МВ

Триметазидин МВ 35 мг

acino Switzerland

Энергия для сердца

- **лидер продаж в 2017 г.[1]**
- **снижает частоту приступов стенокардии[2]**
- **доступнее благодаря социальной программе[3]**

1. По количеству проданных упаковок среди препаратов триметазидина, АТС3-С01Е, 2017 г. Согласно данным PharmXplorer 2017 г.
2. Makolkin VI, Osadchiy KK. Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina: TRIUMPH Study TRImetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic PatH. Clin Drug Investig. 2004;24(12):731-8.
3. Социальная программа — возможность приобретения упаковок №10 и №20 по специальной цене в рамках акций, проводимых совместно с дистрибьюторами ООО «Фарма Старт».

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с модифицированным высвобождением по 35 мг № 60 (20х3) в блистерах в пачке. **Состав:** 1 таблетка содержит триметазидина дигидрохлорида 35 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Кардиологические препараты. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. **Фармакологическое действие.** Триметазидин предупреждает уменьшение внутриклеточного уровня АТФ, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натриево-калиевого потока при сохранении клеточного гомеостаза. Триметазидин тормозит β-окисление жирных кислот, блокируя длинноцепочную 3-кетоацил-КоА-тиолазу (3-КАТ), что повышает окисление глюкозы. Усиление процесса окисления глюкозы оптимизирует энергетические процессы в клетках и поддерживает метаболизм энергии в условиях ишемии. **Показания.** Для симптоматического лечения взрослых пациентов со стабильной стенокардией при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии. **Побочные эффекты.** Головная боль, головокружения, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота и рвота, сыпь, астения. **Условия отпуска.** По рецепту. Р.с. МЗ Украины № UA/5030/01/01. **Производитель:** ООО «Фарма Старт» Украина, 03124, г. Киев, бульвар И.Лепсе, 8. ООО «Фарма Старт» входит в группу компаний ACINO (Швейцария). Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

TRID-PIM-072017-011

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

ЗМІСТ

ГЕПАТОЛОГІЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Сучасні можливості гепатопротекції: фокус на есенціальні фосфоліпіди
В.П. Шипулін, Ю.М. Степанов, В.В. Чернявський 12-13
За матеріалами науково-практичної конференції, 27-28 вересня, м. Дніпро

Диспепсия как неспецифический синдром и самостоятельное заболевание: взгляд эксперта
С.М. Ткач 45

Синдром раздраженной кишки и дивертикулярная болезнь: есть ли точки соприкосновения?
С.М. Ткач, А.Э. Дорофеев 46
По итогам научно-практической конференции с международным участием, 27-28 сентября, г. Днепр

Пробиотики в современной клинической практике: дискуссия экспертов
И.Н. Скрыпник, О.Г. Шадрин 50-52

Практические аспекты обеспечения эффективной эрадикации *H. pylori*
Ю.М. Степанов 56
По итогам научно-практической конференции с международным участием, 27-28 сентября, г. Днепр

Гастроентерологія ● Дайджест 57

Актуальні питання використання пробіотиків для корекції дисбалансу мікрофлори товстої кишки
Л.С. Бабінець, Ю.Я. Коцаба 59

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

У Києві відбувся 2-й Форум здоров'я
О.О. Кваша, В.М. Коваленко, Є.М. Симонець та ін. 15
За підсумками наукового заходу, 2 листопада, м. Київ

Вакцинний саміт 2018: від попередження захворювань до покращення здоров'я суспільства 32

Міжнародний день відмови від куріння: українцям безкоштовно допомагають кидати курити 32

Життя після автономізації: на чому спотикається первинна ланка?
О. Хитрова, М. Довгопол, В. Покоєвчук та ін. 33
За підсумками прес-брифінгу, 29 жовтня, м. Київ

Оперативно про головне 42

Всесвітній тиждень раціонального використання антибіотиків 2018 73

СВІТОВИЙ КОНГРЕС

Новини сучасної ревматології: Європа та Америка – віддалені континенти і єдині цілі
Л.В. Хіміон, О.А. Бур'янов 5-6
За матеріалами конгресів EULAR, 13-16 червня, м. Амстердам, Нідерланди, та ACR/ARHP, 19-24 жовтня, м. Чикаго, США

ERS International Congress 2018: новшества, рекомендации, достижения
D. Singh, L. Fabbri, M. Kolb и др. 62-64
По итогам конгресса ERS, 15-19 сентября, г. Париж, Франция

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Вплив застосування метформіну на загальну смертність у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ 16-17

Дослідження впливу таліглюцерази альфа на кістковий мозок у пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу
Н.О. Пічкур 18-20

Серцево-судинні ускладнення у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: сучасний погляд на стан проблеми
О.М. Пархоменко, Б.М. Маньковський, М.В. Власенко 21
За матеріалами XIX Національного конгресу кардіологів України, 26-28 вересня, м. Київ

Биомеханогенез нарушений осанки и патологии нижнечелюстного сустава
И.А. Лазарев 26-27

Прегадол у комплексному лікуванні болю 41

НЕВРОЛОГІЯ

Неврастенія та синдром хронічної втоми: сучасні уявлення та принципи лікування 43

МНН: pregabalin. ***Склад:*** *діюча речовина:* прегабалін; 1 капсула містить 75 мг або 150 мг прегабаліну; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований; тальк. Оболонка капсули: желатин, титану діоксид (Е 171) — для дозування 75 мг; желатин, титану діоксид (Е 171), еритрозин (Е 127), патентований синій (Е 131), діамантовий чорний (Е 151) — для дозування 150 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. ***Показання.*** *Нейропатичний біль.* Препарат Габана® призначають для лікування невропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. *Епілепсія.* Препарат Габана® призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. *Генералізований тривожний розлад.* Препарат Габана® призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. *Фіброміалгія.* ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. ***Побічні реакції.*** Найчастішими побічними реакціями були запаморочення та сонливість. Побічні реакції зазвичай були легкими або помірними. Інші. *З боку обміну речовин, метаболізму:* підвищений апетит. *З боку психіки:* ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість, зниження лібідо, дезорієнтація, безсоння. *З боку нервової системи:* запаморочення, сонливість, атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, порушення пам'яті, порушення уваги, парестезії, седативний ефект, порушення рівноваги, в'ялість, головний біль. *З боку органів зору:* нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт. *З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* вертиго. *З боку травної системи:* блювання, сухість у роті, запор, метеоризм, гастроентерит. *Загальні розлади:* порушення ходи, відчуття сп'яніння, підвищена втомлюваність, периферичні набряки, набряки. **Виробник:** ПАТ «Київмедпрепарат». Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

1. Attal N.et al., EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010 Sep;17(9):1113e88. 2. Сертифікат відповідності належній виробничій практиці (GMP сертифікат) 018/2015/SAUMP/GMP від 27.03.2015 — ПАТ «Київмедпрепарат». 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Габана®, капсули по 75 та 150 мг. ГАБАНА®, капсули по 75 мг, Р.П.: UA/14764/01/01 від 29.12.2015 до 29.12.2020. ГАБАНА®, капсули по 150 мг, Р.П.: UA/14764/01/02 від 29.12.2015 до 29.12.2020. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Габана®, капсули по 75 мг та 150 мг. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 09.11.2018 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

РЯТУЄ МАЙБУТНЄ,
ДЕ НЕ ЗМІНИШ МИНУЛЕ

НЕЙРОКСОН®
NEUROXON®

- *Достовірно збільшує ступінь відновлення пацієнтів після ішемічного інсульту та черепно-мозкової травми [1, 2]*
- *Зменшує пізню смертність та інвалідність після інсульту [3]*
- *Сприяє відновленню когнітивних функцій [4, 5]*

Міжнародне непатентоване найменування: citicoline. ***Показання:*** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. ***Протипоказання:*** підвищена чутливість до компонентів препарату; підвищений тонус парасимпатичної нервової системи. ***Побічні реакції:*** побічні реакції виникають вуже рідко (<1/10000), включаючи поодинокі випадки. *З боку центральної і периферичної нервової систем:* сильний головний біль, вертиго, галюцинації. *З боку серцево-судинної системи:* артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. *З боку дихальної системи:* диспное. *З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея. *З боку імунної системи:* алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. *Загальні реакції:* озноб, зміну у місці введення. ***Особливості застосування для ін'єкційних форм:*** *у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньовенного введення 30 крап./хв.* ***Особливості застосування для пероральних форм:*** пацієнти зі спадковим порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбіт. Метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (зазвичай сповільненого типу).

1. Davalos, A., Castillo, J., Alvarez-Saben, J., et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke 2002. 33: 2850–7. 2. Secades J. J. Citicoline for the Treatment of Head Injury: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Clinical Trials // J Trauma Treat. – 2014. – Vol. 4. – №. 1. – doi:10.4172/2167-1222.1000227. 3. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // Rev. Neurol, Dis, — 2008, — 5, — 167-177, 4. Fioravanti, M., Yanagi, M. Cytidinediphosphocholine (CDPcholine) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005. 5. Jose Alvarez-Sabin, MD; Gustavo C. Roman, MD Citicoline in Vascular Cognitive Impairment and Vascular Dementia After Stroke. Stroke 2011; 42: S40-S43.

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повні інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. **Виробники:** ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139); ПАТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8). Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Р.П.: UA/12114/01/01, UA/12114/01/02 від 09.03.2017 до 09.03.2022 р.; UA/12114/02/01 від 15.02.2017 до 15.02.2022 р.; UA/13305/01/01 необмежений з 10.08.2018 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 09.11.2018 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Ессенціалє® форте Н

№1 в світі серед препаратів для печінки*

сприяє відновленню клітин печінки[1,2], допомагаючи їй виконувати понад[3]

500 функцій

*За обсягом продажів у грошовому еквіваленті, згідно даних Глобальної бази безрецептурних засобів Nicholas Hall (Николас Холл), DB6 за 2017 рік, наданих Nicholas Hall Europe Ltd, яка включає 64 країни світу. В Україні зареєстровано: Ессенціалє® форте Н. капс. 300мг №30 Р.П. №UA/8682/01/01. Наказ МОЗ України №1504 від 16.08.2018; ЕССЕНЦІАЛЄ® Н розчин для ін'єкцій зареєстрований в Україні, Р.П. UA/8626/01/01, наказ МОЗ України №684 від 02.08.2013

1. Інструкція до медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н капс. зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8682/01/01. Наказ МОЗ України №1504 від 16.08.2018

2. Gunderman KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdzik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63; 643 – 659. Перевірялося в експериментальних дослідженнях. Ессенціалє® форте Н допомагає відновлювати клітини печінки та поліпшувати самопочуття

3. Plaats, A. V. D. (2005). The Groningen hypothermic liver perfusion system for improved preservation in organ transplantation s.n. p.15

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація подана скорочено. З повною інструкцією можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. ТОВ "Санофі-Авентіс Україна", м. Київ, 01033, вул. Жилянська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua.

SANOFI

SAUA.PCH.18.08.0852a

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Кардіологія ● Дайджест **37**

Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у регуляції артеріального тиску: огляд літератури
О.Я. Королюк, О.М. Радченко **24-25**

Пероральні рослинні засоби для лікування остеоартриту
M. Cameron, S. Chrubasik **28-29**

Місце фіксованої комбінації валсартану та розувастатину в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією
О.Й. Жарінов **31**

За матеріалами XIX Національного конгресу кардіологів України, 26-28 вересня, м. Київ

Статины и антитромбоцитарные препараты в лечении больных артериальной гипертензией: что нового в европейских рекомендациях 2018 года
Л.А. Мищенко **35**

По материалам XIX Национального конгресса кардиологов Украины, 26-28 сентября, г. Киев

Застосування комбінації каптоприлу з гідрохлортіазидом (Каптопрес) у терапії артеріальної гіпертензії та неускладнених гіпертензивних кризів **76**

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Застосування препарату лізоциму і деквалінію хлориду в лікуванні гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей
О.Є. Абатуров, О. О. Агафонова, Н. М. Токарєва та ін. **66-67**

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Пульмонологія ● Дайджест **69**

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Оновлення в антигіпертензивній терапії відповідно до рекомендацій 2018 року: місце комбінованих препаратів **22-23**

Клиническое практическое руководство по воспалительным заболеваниям кишечника (2018) **47-49**

ГЭРБ у детей: объединенные рекомендации NASPGHAN и ESPGHAN (2018) **54-56**

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Герпевірусна інфекція в практиці лікаря-стоматолога
І.П. Мазур, Н.П. Юнакова **38-39**

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Антибіотикорезистентність: небезпеки та шляхи вирішення **7**

Антибіотикотерапія ● Дайджест **75**

УРОЛОГІЯ

Эффективная терапия острого неосложненного цистита: фокус на современные фитопрепараты ЗОЛОТАРНИКА **44**

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Целевые специфические антидоты для новых оральных антикоагулянтов
А. А. Мельник **74-75**

ВИДАТНІ ПОСТАТІ

Он был солдат отважный, он был прекрасный врач **53**

К 95-летию со дня рождения А.И. Грицюка

ЕНГІСТОЛ

Комплексний препарат
для лікування вірусних захворювань

Розчин для ін'єкцій, 5 ампул по 1,1 мл
*** Таблетки, 50 шт

Можливе застосування у період вагітності і годування груддю

Дія*
Імунокоригуюча (непряма противірусна)
Дезінтоксикаційна
Протизапальна

Сімейна медицина / педіатрія
• Грип та інші ГРВІ*(викликані вірусами парагрипу, аденовірусом, респіраторно-синцитіальним[1]), що проявляються як гострий риніт, ларингіт, трахеїт, бронхіт, пневмонія**
• Гепатити вірусного походження*

Пульмонологія
• Пневмонія*
• ХОХЛ[2]

Кардіологія*
• Ревматичні захворювання
• Ендокардит
• Міокардит

Акушерство і гінекологія
• Дисплазія шийки матки[3]
• Уреоплазмоз, хламідіоз[3]
• Герпетична інфекція,* папіломатоз[3]
• Цервіцит[3]

Ендокринологія
• Автоімунний тиреоїдит[4]
• Цукровий діабет 1-го типу[4]

Дерматологія*
• Герпетична інфекція
• Нейродерміт, в тому числі герпетичного походження

* - Енгістол, р-н для ін'єкцій
** - у порівнянні з групою контролю
*** - у комплексному лікуванні
ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції
ХОХЛ – хронічна обструктивна хвороба легенів

Література:
1. Крамарев С.О., Палатна Л.О., Шамуїл Б.К. Альтернативні методи лікування та профілактики грипу та ГРВІ в дітей. Методичні рекомендації МОЗ України. – 2006. – 38 с. 2. Дуйко П.Ф., Сакарчук І., Ільницький Р.І. Антигомотоксичні препарати в лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень. Методичні рекомендації МОЗ України. – 2006. – 33 с. 3. Лауш С.С., Олійник Ю.В. Антигомотоксична терапія гінекологічних захворювань. Методичні рекомендації МОЗ України. – 2006. – 30 с. 4. Зубкова С.Т., Муць В.А., Большова О.В., Стрижник Н.А. Антигомотоксична терапія автоімунного тиреоїдиту та цукрового діабету у дітей та підлітків. Методичні рекомендації МОЗ України. – 2006. – 24 с.

Енгістол р-н для ін'єкцій. Р.П. UA/2053/01/01 від 17.11.2014. Склад. Діючі речовини: Sulfur D4, Sulfur D10, Vincetoxicum hirundinaria D6, Vincetoxicum hirundinaria D10, Vincetoxicum hirundinaria D30. Побічні реакції. У поодиноких випадках можуть виникати висипання на шкірі, сверблячка, кропив'янка, еритема, сухість шкіри. **Енгістол таблетки.** Р.П. UA/2053/02/01 від 20.02.2018. Склад: Sulfur D4, Sulfur D10, Vincetoxicum hirundinaria D6, Vincetoxicum hirundinaria D10, Vincetoxicum hirundinaria D30. Побічні реакції. В окремих випадках можливі реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж. Повна інформація про препарати та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація про лікарські засоби призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Виробник: Біологіше Хайльмітель Хеель ГмбХ, Німеччина. Макет затверджено Законником 14.08.2018р.

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект
ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА
2019

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:
Асоціація ендокринологів України
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:
«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:
інтерактивні лекції, розгляд клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:
ендокринологи, сімейні лікарі, неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2019:
- лютий м.Кам'янець-Подільський
- квітень м.Ужгород
- червен м.Львів/Чернівці
- вересень м.Львів/Чернівці
- листопад м.Одеса

EndoSchool

Сучасні можливості гепатопротекції: фокус на есенціальні фосфоліпіди

За матеріалами науково-практичної конференції «X Український гастроентерологічний тиждень», 27-28 вересня, м. Дніпро

Лікування захворювань печінки через їх широку розповсюдженість становить значну частину практичної роботи сімейного лікаря, терапевта, гастроентеролога. Ця проблема неодноразово була розглянута в доповідях спікерів конференції й привертає все більшу увагу фахівців, адже ураження печінки асоційоване з широким колом захворювань не лише травного каналу, а й метаболічними розладами, цукровим діабетом (ЦД).

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Вадим Петрович Шипулін у своїй доповіді розповів про терапію неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) з точки зору сучасних консенсусів.

– Розповсюдженість НАЖХП у розвинених країнах становить до 33%, а смертність від цієї хвороби в зальній популяції – 0-2%. У 2-5% пацієнтів з НАЖХП розвивається гепатоцелюлярна карцинома.

НАЖХП характеризується наявністю стеатозу печінки при відсутності вторинних причин акумуляції ліпідів у гепатоцитах (алкоголізм, стеатогенні медикаменти, токсичні речовини тощо). Виділяють 2 гістологічні форми НАЖХП: власне НАЖХП, що характеризується стеатозом >5% гепатоцитів без запальних змін, та неалкогольний стеатогепатит, при якому виявляють стеатоз >5% гепатоцитів із запальними змінами паренхіми печінки.

Критеріями НАЖХП є:

• наявність жирової дистрофії печінки при візуалізації або гістології;

• достовірна відсутність вживання алкоголю у визначених дозах;

• відсутність конкуруючих причин дистрофії печінки;

• відсутність співіснуючих причин хронічного захворювання печінки.

Більшість сучасних консенсусів однозначно рекомендують впливати на НАЖХП. Основною метою лікування є зниження ризику смерті від захворювань печінки та серцево-судинного ризику. Запобігання прогресуванню захворювань печінки насамперед залежить від пацієнта.

Тож лікувати чи не лікувати? У 2017 р. було опубліковано Кокранівський систематичний огляд, в якому показали, що медикаментозне лікування НАЖХП та НАСГ (неалкогольний стеатогепатит) має низьку ефективність (Lombardi R., 2017). Проте Американська асоціація з вивчення хвороб печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) та Європейська асоціація з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) рекомендують фармакологічну корекцію всіх супутніх метаболічних змін.

При НАЖХП високу ефективність мають нефармакологічні методи лікування. За даними огляду M. Romero-Gomez і соавт. (2017), модифікація способу життя сприяє значному зниженню ризику формування НАСГ, прогресування стеатозу та фіброзу. Модифікація способу життя в таких хворих, згідно з рекомендаціями AASLD, EASL, повинна насамперед включати низькожирову дієту, фізичні вправи та зменшення ваги. Зниження маси тіла на 5-8% забезпечує значне поліпшення гістологічних змін печінки.

Фармакологічне лікування НАЖХП спрямоване на корекцію супутніх метаболічних змін, показане при гістологічно доведеному НАСГ або фіброзі. Важливим аспектом лікування, що зазначено в більшості консенсусів, є уникнення поліпрагмазії.

На сьогодні не зареєстровано суто специфічного для НАЖХП/НАСГ препарату. Є окремі докази щодо ефективності засобів, регулюючих обмін інсуліну. Метформін не поліпшує гістологічні прояви НАЖХП. Тіазолідиндіони (піоглітазон) зменшують гістопатологічні прояви НАЖХП та НАСГ і показані при гістологічно доведеному НАСГ. Агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 є перспективними препаратами для лікування інсулінорезистентності та ЦД 2 типу в пацієнтів з НАЖХП і сприяють зменшенню маси тіла.

Важливою складовою лікування НАЖХП є корекція дисліпідемії. Статини є препаратами вибору, незважаючи на потенційну здатність підвищувати активність печінкових трансаміназ. Додаткові терапевтичні можливості при тригліцеридемії мають препарати омега-3-поліненасичених жирних кислот.

Вітамін Е поліпшує гістологічні прояви НАСГ у пацієнтів без ЦД, показаний таким хворим з гістологічно доведеним НАСГ. Але препарати на основі вітаміну Е не рекомендовані пацієнтам із ЦД та цирозом печінки.

Урсодезоксихолева кислота не довела своєї ефективності, а пентоксифілін та орлістат вивчені недостатньо, тому поки що не можуть бути рекомендовані. На сьогодні дослідження деяких перспективних молекул для лікування НАЖХП не завершено. Обетіхолева кислота попередньо продемонструвала ефективність у зниженні проявів НАСГ та фіброзу, однак вона підвищує рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) сироватки крові та викликає свербіння. Елафібранор – подвійний агоніст рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor α, δ – PPAR); він також знижує вираженість НАСГ без прогресування фіброзу та нині активно вивчається.

Важливе місце в лікуванні захворювань печінки, у т. ч. НАЖХП, посідають гепатопротектори. Під час останніх досліджень з вивчення есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ) при НАЖХП/НАСГ було доведено покращення суб'єктивної симптоматики під дією цих молекул, достовірне зниження активності печінкових трансаміназ, зменшення ступеня стеатозу та фіброзу печінки за результатами УЗД та еласто-/стеатометрії (Dajani Asad et al., 2015).

ЕФЛ реалізують свою дію за рахунок таких механізмів (Харченко Н.В., 2016):

• посилення емульгації жирових частинок у просвіті кишечнику;

• стимуляція зворотного транспорту холестерину;

• модифікація транспортної ролі ліпопротеїнів;

• підвищення чутливості рецепторів до інсуліну.

Комбінація ЕФЛ зі стандартним лікуванням НАЖХП, що асоційована з ЦД 2 типу та МС, потенціює позитивні ефекти лікування. Лікарям добре відомий препарат ЕФЛ Ессенціалє форте Н, що має гепатопротекторний вплив та може бути призначений у комплексному лікуванні НАЖХП.

Директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов у своєму виступі окреслив завдання гастроентеролога в лікуванні уражень печінки при метаболічному синдромі (МС).

– МС має декілька складових:

• абдомінальне ожиріння (об'єм талії ≥94/≥80 см для представників європеоїдної раси);

• підвищений артеріальний тиск (≥130/85 мм рт. ст. або лікована гіпертонія);

• рівень глюкози натще ≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л) або лікований ЦД 2 типу;

• підвищення тригліцеридів сироватки крові >150 мг/дл (>1,7 ммоль/л);

• зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) <40/50 мг/дл для чоловіків/жінок (<1,0/1,3 ммоль/л).

Ураження печінки в більшості хворих є складовою МС. У пацієнтів з ожирінням або МС скринінг на НАЖХП (печінкові ферменти або УЗД) повинен бути обов'язковим при регулярних обстеженнях. В осіб з високим ризиком (вік >50 років, наявність ЦД, МС) необхідно своєчасно виявляти прогресивні форми захворювання (НАСГ з фіброзом). Таким пацієнтам, окрім рутинних скринінгових обстежень, ми проводимо еластометрію, стеатометрію, фіброскан. Варто зауважити, що ожиріння створює передумови для розвитку НАЖХП, зумовленої інсулінорезистентністю. При цьому стеатоз передує розвиткові ЦД, серцево-судинних ускладнень та артеріальної гіпертензії в майбутньому. НАЖХП є впливовим тригером серцево-судинних захворювань, що погіршує їхні несприятливі наслідки. Разом з тим НАЖХП слід розглядати не лише як специфічне захворювання печінки, але й як ранній медіатор системних метаболічних захворювань.

Нещодавно в Україні за підтримки компанії «Санофі» було виконано велике популяційне дослідження, в якому взяли участь 5 тис. пацієнтів та 100 лікарів з усієї України. Мета дослідження – оцінити розповсюдженість НАЖХП у пацієнтів з підозрою на це захворювання (особи з ожирінням, ЦД 2 типу, дисліпідемією, МС, гіперхолестеринемією), а також розповсюдженість НАЖХП у різних підгрупах (залежно від віку та супутньої патології). Наш інститут брав активну участь у цій роботі.

За результатами дослідження ми встановили, що серед осіб з підозрою на НАЖХП це захворювання підтвердилося в 71,42% пацієнтів. Неалкогольний стеатоз виявили в 62,72% пацієнтів, а НАСГ – у 30,3%. У 0,88% хворих було встановлено цироз печінки. Супутні захворювання зареєстрували у 86,9% пацієнтів: артеріальна гіпертензія спостерігалась у 66,4% обстежених, ЦД 2 типу – у 27,4%, ожиріння – у 63,5%. Переважна кількість лікарів (87,3%) при лікуванні НАЖХП віддавала перевагу гепатопротекторам.

Слід звернути увагу, що кардіоваскулярний ризик значно підвищений у хворих на НАЖХП, серцево-судинні ускладнення часто зумовлюють несприятливий прогноз зазначеної патології. Скринінг серцево-судинних захворювань є обов'язковим для пацієнтів з НАЖХП, необхідно також детально оцінювати фактори кардіоваскулярного ризику. Пацієнти з НАСГ з фіброзом при наявності артеріальної гіпертензії повинні більш прискіпливо контролюватися через вищий ризик прогресування захворювання печінки.

НАЖХП – це повільно прогресуюче захворювання, проте у 20% випадків фіброз розвивається швидко. Швидкість прогресування становить 1 стадію фіброзу кожні 14 років при стеатозі та кожні 7 років при стеатогепатиті; подвоюється при наявності артеріальної гіпертензії та значно прискорюється у хворих, яким проводили холецистектомію.

Інсулінорезистентність є важливим патогенетичним фактором, що пов'язаний з НАЖХП. Посилений ліполіз на тлі ожиріння спричиняє надмірне утворення вільних жирних кислот (ВЖК), формування стеатозу. ВЖК мають пряму та опосередковану (перекисне окислення ліпідів) токсичність. При ушкодженні механізмів захисту від опосередкованої токсичності ВЖК виникають пряме або індуковане оксидативним стресом ушкодження мітохондрій та апоптоз або некроз гепатоцитів, що призводить до формування стеатогепатиту. Взаємодія оксидативного стресу та цитокінів зумовлює порушення функціонування зірчастих клітин, рівноваги фіброгенез/фіброліз та активацію фіброгенезу.

Тригліцеридемія – ще один маркер НАЖХП і МС, який треба враховувати, оцінюючи ризик кардіоваскулярних подій. При абдомінальному ожирінні ВЖК у великій кількості надходять у воротну вену та печінку. Зменшується зв'язування та деградація інсуліну гепатоцитами і розвиваються інсулінорезистентність на рівні печінки та гіперінсулінемія. Підвищується активність печінкової ліпази, утворюються модифіковані ЛПНЩ та знижується рівень ЛПВЩ. Відбувається збагачення тригліцеридами та зменшення рівня ефірів холестерину ЛПВЩ. Високий рівень інсуліну та тригліцеридів сприяє зниженню рівня ЛПВЩ та формуванню атерогенної дисліпідемії. Наявність зв'язку між НАЖХП та атеросклерозом вказує на те, що ураження печінки та судин провокують схожі медіатори. Прозапальні фактори, які індукують прогресування стеатозу в стеатогепатит, можуть також індукувати проатерогенні ефекти.

Сучасне лікування НАЖХП потребує:

- усунення причин захворювання (якщо можливо);
- відмови від вживання алкоголю;
- модифікації способу життя пацієнта;
- фармакологічної корекції метаболічних порушень;
- гепатопротекторної терапії з використанням різних класів гепатопротекторів (ЕФЛ, рослинні гепатопротектори, урсодезоксихолева кислота, антиоксиданти, амінокислоти).

ЕФЛ посідають одне з провідних місць серед гепатопротекторів. Це один з найбільш вивчених класів гепатопротекторних засобів, ефективність яких щодо поліпшення печінкових функцій доведена багатьма дослідженнями. Добре знаним препаратом ЕФЛ, який завоював довіру лікарів і пацієнтів, є Ессенціалє форте Н. Фосфоліпіди в його складі подібно до ендогенних вбудовуються в біліпідний шар мембран гепатоцитів при надходженні ззовні та сприяють відновленню ушкоджених клітин. Активною діючою речовиною цього препарату є високоочищена фракція фосфатидилхоліну, в якій переважає молекула 1,2-дилінолеоїлфосфатидилхоліну (ДЛФХ) з приєднаною лінолевою кислотою в першій позиції, що відрізняє Ессенціалє форте Н від інших фосфоліпідів. Саме ДЛФХ має здатність стимулювати активність колагенази, пригнічувати проліферацію зірчастих клітин, захищати ЛПНЩ від окислення, знижувати індуковану етанолом активність та активацію цитохрому Р4502Е1, попереджувати ураження мітохондрій тощо. ЕФЛ, зокрема ДЛФХ, вбудовуються в мембрани гепатоцитів, що було підтверджено в дослідженнях. Вже після одноразового внутрішньовенного введення ЕФЛ, мічених тритієм, спостерігалося вбудовування цих молекул у мембрани гепатоцитів.

Зазначені вище ефекти ЕФЛ були підтверджені в пацієнтів з НАЖХП і метаболічними розладами. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, проведене E. Sas і співавт. (2013), включало 216 пацієнтів з НАСГ на тлі ЦД 2 типу. Учасники були рандомізовані на 2 групи: основна група (n=152) отримувала фосфатидилхолін 1368 мг/добу + метформін 1000 мг/добу; контрольна (n=37) – лише метформін 1000 мг/добу. Оцінювали зниження рівнів печінкових ферментів у порівнянні з початковим рівнем, динаміку змін печінкової ехоструктури, зниження прогресування фіброзу, ефективність контролю діабету. Через 6 міс лікування фосфатидилхоліном було досягнуто зниження показників усіх печінкових ферментів, позитивної УЗД-динаміки, уповільнення темпів прогресування фіброзу в порівнянні з контрольною групою. Покращення УЗД-показників стану печінки на тлі терапії ЕФЛ доведена й іншими дослідженнями. Хворі, які приймали препарат ЕФЛ (Ессенціалє форте Н), майже вдвічі частіше мали ліпші показники УЗД, ніж пацієнти, які отримували стандартну терапію ЦД та немедикаментозні заходи лікування. Терапія Ессенціалє форте Н позитивно впливає і на гістологічні показники, що спостерігалося майже в половини хворих.

Отже, застосування Ессенціалє форте Н патогенетично обґрунтоване в пацієнтів з МС та НАЖХП/НАСГ для відновлення цілісності мембран гепатоцитів, уповільнення прогресування фіброзу, зниження запалення, корекції оксидативного стресу, а також порушень обміну ліпідів і глюкози.

Доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Володимир Володимирович Чернявський присвятив свою доповідь практичним аспектам ведення пацієнтів з НАЖХП та коморбідними станами.

– Під НАЖХП розуміють спектр патогенетично поєднаних дистрофічно-запальних станів печінки: накопичення жиру в гепатоцитах (стеатоз), запалення (НАСГ), фіброз різного ступеня. НАЖХП збільшує загальний ризик фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій на 64% (Targher J., 2016). Приблизно 74% криптогенного цирозу печінки та 8% випадків гепатоцелюлярної карциноми асоційовані з НАЖХП (Vernon G. et al., 2011).

Щоб окреслити коло проблем, пов'язаних з НАЖХП, хочу навести приклад з власної практики.

Клінічний випадок

За консультацією звернулася жінка (47 років) з попереднім діагнозом аутоімунного гепатиту. Скарг на момент звернення немає. В анамнезі – підвищення артеріального тиску, лікувалася різними гепатопротекторами.

Об'єктивно: зріст – 162 см, вага – 69 кг, індекс маси тіла – 26,3 кг/м², артеріальний тиск – 130/85 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 92 уд./хв. Відхилень від норми з боку внутрішніх органів при фізикальному дослідженні не виявлено.

Лабораторні обстеження: загальні аналізи крові та сечі – у нормі; у біохімічному аналізі крові, незважаючи на прийом гепатопротекторів на основі метіоніну впродовж останніх 2 міс, зафіксовано стійке підвищення печінкових ферментів:

- аланінамінотрансфераза (АЛТ) – 68 ОД (норма до 32);
- аспартатамінотрансфераза (АСТ) – 40 ОД (норма до 32);
- гамаглутамілтрансфераза (ГГТ) – 75 ОД (норма до 36);
- лужна фосфатаза (ЛФ) – 132 ОД (норма до 104);
- білірубін загальний – 23,0 мкмоль/л; кон'югований – 5,0 мкмоль/л.

Антинуклеарні антитіла виявлено в титрі 1:320, антитіла до мітохондрій, непосмугованих м'язів тканини, цитоплазматичного антигену не виявлено. Протеїнограма в нормі.

Глюкоза крові натще – 5,04 ммоль/л, індекс HOMA – 3,54 (норма до 3,0).

Анкетування PSYQ дозволило встановити клінічно виражену тривогу, субклінічну депресію.

За результатами УЗД органів черевної порожнини виявлено 2 гемангіоми печінки до 1 см в діаметрі, дифузні зміни в паренхімі печінки та підшлункової залози.

Діагноз аутоімунного гепатиту був переглянутий на користь НАСГ; соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи; тривожний розлад середнього ступеня вираженості.

Відмінено попередній гепатопротектор, надано рекомендації з харчування та рухової активності, призначено гідазепам 20 мг 1 р/добу 10 днів, сульпірид 100 мг/добу 4 тиж, Ессенціалє форте Н по 2 капсули 3 р/добу впродовж 12 міс.

Варто нагадати, що прогресування фіброзу на 1-й стадії відбувається кожні 14 років, стеатогепатиту – кожні 7 років. Швидкість прогресування фіброзу подвоюється при артеріальній гіпертензії. Медикаментозне лікування повинно призначатися не лише при прогресуючому НАСГ, але й на ранніх стадіях НАСГ в осіб з підвищеним ризиком прогресування захворювання (вік >50 років, ЦД, МС, підвищений рівень АЛТ, НАСГ з високою активністю). Пацієнтка мала фактори ризику прогресування стеатогепатиту, що зумовило вибір гепатопротектора.

Чому серед гепатопротекторів було обрано саме Ессенціалє форте Н? Цей препарат має досить універсальний механізм дії, що пояснює широкий спектр показань для його застосування: неалкогольний та алкогольний стеатогепатит, гострі та хронічні гепатити різної етіології, цироз печінки, передта післяопераційне лікування при хірургічному втручанні на печінці та жовчних шляхах, псоріаз, радіаційний синдром.

Ессенціалє форте Н – це гепатопротектор з прямою компенсаторною мембранотропною дією. ЕФЛ попереджують зміни в складі фосфоліпідів у мембрані гепатоцитів, які призводять до порушення мембранозалежних функцій (НАЖХП), а також стримують ушкодження та загибель клітини (швидку або відтерміновану), що спричиняє заміщення функціональної тканини печінки сполучною тканиною (фіброз). ЕФЛ заповнюють «щілини» в межах структури клітини та забезпечують метаболічну інтактність її вмісту, активують розміщені в мембрані фосфоліпід-залежні ферменти, підвищують активність і текучість мембрани. Фосфоліпіди, отримані з їжею, здебільшого не є есенціальними й принципово не поліпшують функціонування мембран. Крім того, на мембранах клітин розташовані рецептори інсуліну, тому відновлення клітинних мембран разом з протизапальним ефектом ЕФЛ пояснює підвищення чутливості до інсуліну на тлі лікування. Зазначені вище властивості препарату стали ключовими при виборі гепатопротектора для пацієнтки, яка мала підвищений індекс HOMA, антитіла до вмісту зруйнованих гепатоцитів і підвищення печінкових ферментів.

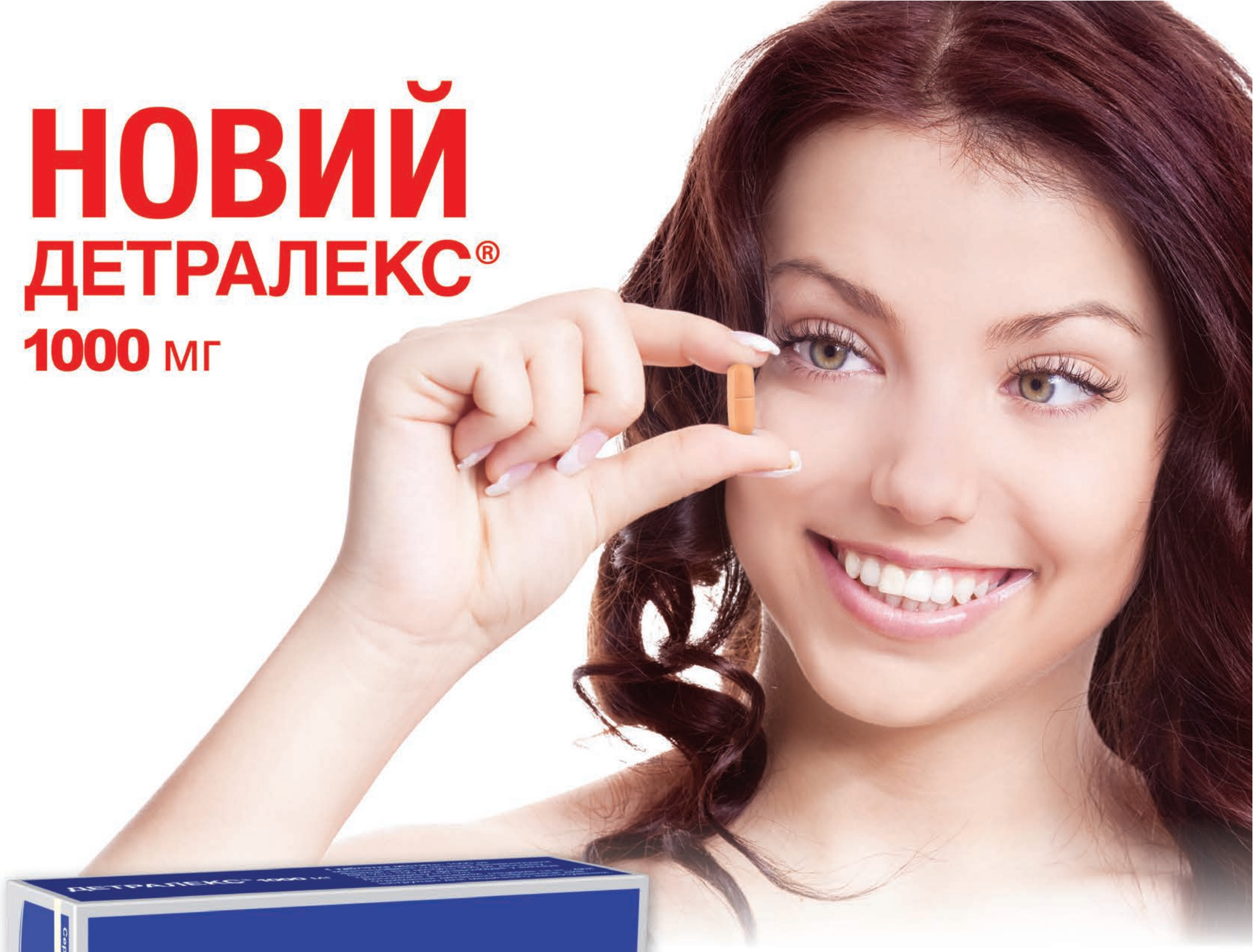
Через 3 та 6 місяців при повторній консультації спостерігалася майже повна нормалізація рівнів печінкових ферментів, відмінено прийом Ессенціалє форте Н. Психоемоційний стан хворої на тлі проведеного лікування значно покращився. Проте через 9 міс пацієнтка знову звернулася з незначним підвищенням рівнів АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ. Курс лікування Ессенціалє форте Н продовжили ще на 3 міс, у результаті печінкові ферменти знову нормалізувалися. На жаль, пацієнтка не дуже серйозно поставилася до порад щодо регулярної фізичної активності та здорового харчування. Ймовірно, модифікація способу життя могла б сприяти більш швидкій та стійкій нормалізації біохімічних маркерів.

Минуло 2,5 року з моменту першого звернення. Спостерігається незначне підвищення печінкових ферментів. При проведенні еластометрії печінки стадія фіброзу – F0. Зазначене підтверджує правильність обраного з перших днів гепатопротектора, тому й цього разу пацієнтці було призначено лікувальний курс препаратом Ессенціалє форте Н.

Отже, НАЖХП є предиктором і складовою МС. Доведено, що ЕФЛ відіграють важливу терапевтичну роль завдяки численним ефектам. Застосування препаратів ЕФЛ (Ессенціалє форте Н) є патогенетично обґрунтованим аспектом успішного лікування НАЖХП на всіх стадіях захворювання.

Підготувала ***Марія Марчук***

НОВИЙ ДЕТРАЛЕКС®
1000 мг



Для лікування[1]

- **варикозної хвороби**
- **геморою**

ЕФЕКТИВНО** • ШВИДКО* • ЗРУЧНО**

Інформація про препарат Детралекс®

Склад. 1 таблетка містить: 1000 мг мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, яка містить 900 мг діосміну (90%) і 100 мг флавоноїдів у вигляді гесперидину (10%). **Фармакотерапевтична група.** Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Діосмін, комбінації. Код АТХ С05С А53. *Фармакодинаміка.* Фармакологія. Детралекс® чинить венотонічну та ангіопротекторну дію, зменшує розтяжність вен та веностаз, покращує мікроциркуляцію, знижує проникність капілярів та підвищує їх резистентність, а також поліпшує лімфатичний дренаж, збільшуючи лімфатичний відтік. Доклінічна фармакологія. Експериментальне дослідження на тваринах з використанням моделі «ішемія/реперфузія» показало, що застосування мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції має більш виражену ефективність у зменшенні проникності судинної стінки та виходу плазми крові порівняно з простим діосміном. Цей результат обумовлений наявністю захисної дії на мікроциркуляцію у флавоноїдів, таких як гесперидин, діосметин, лінарин та ізоройфолін, які входять до складу фракції і виражені у вигляді гесперидину. Зменшення проникливості судинної стінки та виходу плазми крові, яке спостерігалося при застосуванні мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, є більш суттєвим, ніж те, що спостерігалося при застосуванні простого діосміну та кожного компонента флавоноїдної фракції окремо. **Показання.** Симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності (важкість у ногах, біль, нічні судоми, набряки, трофічні порушення, включаючи варикозні виразки). Симптоматичне лікування гемороєю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої або будь-якої допоміжної речовини. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Про взаємодію не повідомлялося. **Особливості застосування.** Застосування цього лікарського засобу при гострому геморої не замінює специфічної терапії та не перешкоджає лікуванню інших проктологічних захворювань. У разі якщо упродовж короткого курсу лікування симптоми не зникають швидко, слід провести проктологічне обстеження та переглянути терапію#. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** *Вагітність.* Вагітним жінкам Детралекс® 1000 мг слід застосовувати з обережністю. Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем. Дослідження не виявили тератогенної дії препарату, про побічні ефекти не повідомлялося. *Годування груддю.* Через відсутність даних щодо його проникнення у грудне молоко застосування у період годування груддю необхідно уникати. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Дослідження не проводилися. Відповідно до загального профілю безпеки флавоноїдної фракції Детралекс® 1000 мг не впливає або має незначний вплив на цю здатність. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Насічка на таблетці призначена виключно для поділу таблетки для полегшення ковтання, але не для поділу на рівні дози. Призначається дорослим. Тривалість терапії визначає лікар залежно від показання до застосування та перебігу захворювання. *Венолімфатична недостатність.* Рекомендована доза препарату становить 1 таблетка на добу вранці під час їди. *Гемороїдальна хвороба.* Лікування епізодів гострого геморою: по 3 таблетки на добу упродовж 4 днів, потім по 2 таблетки на добу протягом наступних 3 днів. Приймати під час їди. Добову кількість таблеток розподілити на 2–3 прийоми. Підтримуюча терапія – 1 таблетка на добу. **Передозування#. Побічні реакції#.** *Часто:* діарея, диспепсія, нудота, блювання. *Нечасто:* коліт. *Рідко:* запаморочення, головний біль, нездужання, свербіж, висипання, кропив'янка. *Частота невідома:* ізольований набряк обличчя, губ, повік; біль в абдомінальній ділянці. У виняткових випадках – набряк Квінке. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в коробці. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

1. Детальна інформація викладена в #інструкції для медичного застосування препарату Детралекс® 1000 мг, Р/п № UA/4329/01/02 від 11.05.2018 р. № 907.

*Висновок зроблено на підставі дослідження: Amiel R., Barbe M. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg//Phlebology. – 1992. – suppl2 – 41–44: одноразовий прийом Детралексу статистично підвищує тонус вен уже через одну годину після прийому.

** Висновок зроблено на підставі досліджень: KIRIENKO A., RADAK D. Clinical acceptability study of once-daily versus twice-daily micronized purified flavonoid fraction in patients with symptomatic chronic venous disease: a randomized controlled trial.// Int. Angiology 2016 August; 35(4): 399–405. Shelygin Y. Curr Med Res Opin. 2016; 32(11): 1821–1826.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

Для додаткової інформації відвідайте сайт:
www.servier.ua, www.detralex.ua.
Copyright © 2018 рік. ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені.

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна»:
м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24.
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40.

SERVIER
www.servier.ua
www.detralex.ua
www.varicosu-net.com

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України

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
Тираж надруковано в ТОВ «Юнівест-Принт»,
м. Київ-54, вул. Дмитрівська, 44-б.
Підписано до друку 23.11.2018.
Замовлення 23112018. 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).

ПОСТРІЛІС

2-й Форум здоров'я

ЗАПОБІГАННЯ І МІНІМІЗАЦІЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ
ЯК УНІВЕРСАЛЬНА СТРАТЕГІЯ ПОКРАЩЕННЯ ЗДОРОВ'Я

2 ЛИСТОПАДА2018
УКРАЇНА
КИЇВ

У Києві відбувся 2-й Форум здоров'я

Другого листопада Київ приймав учасників щорічного Форуму здоров'я. Захід проходив за підтримки Асоціації кардіологів України, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», ДУ «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. Л.І. Медведя», ГО «Всеукраїнська асоціація громадського здоров'я», ГО «Всеукраїнський респіраторний клуб», ГО «Всеукраїнська асоціація превентивної кардіології та реабілітації», Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Одним з медіапартнерів конференції був видавничий дім «Здоров'я України».

Головною темою форуму стало обговорення питань попередження та мінімізації факторів ризику як універсальної стратегії покращення громадського здоров'я. Провідні світові й українські фахівці у сфері громадського здоров'я презентували останні дослідження з оцінки факторів ризику хронічних неінфекційних захворювань (НІЗ), тенденцій та актуальних викликів в епідеміології НІЗ. Окремий блок було присвячено політиці зменшення шкоди та міжнародній практиці її впровадження як win-win стратегії громадського здоров'я. У процесі обговорення були визначені основні складові цієї політики та фактори, які впливають на її реалізацію в Україні.

«В Україні занадто висока смертність від НІЗ – лише у 2017 р. зареєстровано 574 тис. летальних випадків. Більшість експертів оцінює скорочення смертності в розвинутих країнах (до 50-65%) як результат зниження ризиків у рамках політики зменшення шкоди», – прокоментувала **керівник лабораторії популяційних досліджень ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук Олена Олександрівна Кваша**.

Основні напрями політики зменшення шкоди включають превентивні заходи у різних сферах життя – від харчування до звичок. **Президент Асоціації превентивної кардіології України, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Володимир Миколайович Коваленко** представив концепцію персональної медицини з використанням Big Data, за допомогою якої можна спрогнозувати фактори ризику до появи критичного стану.

Особливу увагу було приділено курінню – одній з найсерйозніших проблем громадського здоров'я. **Голова Всеукраїнського респіраторного клубу Євген Миколайович Симонець** упевнений, що саме куріння – основний фактор ризику НІЗ, причому не тільки для курців, а й для їхнього оточення. Міжнародний досвід боротьби з НІЗ, зокрема можливість реалізації політики зменшення шкоди в контексті зниження асоційованих зі вживанням тютюну ризиків, представили спеціалісти з низки європейських країн. Так, **Карл Снабйорсон, провідний експерт з боротьби з курінням в Ісландії,** поділився результатами впровадження альтернативних продуктів як способу відмови від цієї шкідливої звички: «Завдяки альтернативним продуктам і замісній терапії Ісландія має найнижчу смертність від куріння у Європі – лише 60 випадків на рік. Для порівняння: середній рівень летальності у ЄС сягає 350 тис. випадків щороку».

Жак Ле Уезак (Франція) підкреслив значення альтернативних джерел нікотину при відмові від сигарет: «Багато людей намагаються самостійно відмовитися від куріння, але це дуже складно. Боротьба з курінням має бути комфортною. Альтернативні системи доставки нікотину підтримують психологічне та фізичне здоров'я протягом часу, необхідного для повноцінної відмови. Як експерт можу сказати, що цей процес триває не менше року».

Учасники форуму дійшли згоди, що для успішної реалізації політики зменшення шкоди в Україні потрібно переглянути державне регулювання продуктів зниженого ризику та їх використання як засобу відмови від куріння разом із медикаментозною терапією.

«У Великій Британії, США, Канаді альтернативні продукти доставки нікотину вже давно вивчені та доступні. Важливо зрозуміти, що політика зменшення шкоди – це інструмент, який доповнює основні заходи в боротьбі з тютюном. Альтернативні системи доставки нікотину дієві, коли медикаментозна терапія не приносить бажаних результатів. Завдяки таким продуктам у 2014 р. у ЄС понад 6 млн осіб відмовилися від сигарет, багатьом вдалося значно скоротити інтенсивність куріння. Останні дослідження в США підтвердили, що при щоденному використанні електронних систем ефективність відмови збільшується в 6 разів», – підкреслив **Константинос Форсалінос (Центр кардіохірургії Онассиса, Греція)**.

На основі оцінки міжнародного досвіду та досліджень українських учених були визначені стратегічні кроки з трансформації системи превентивної медицини та впровадження політики зменшення шкоди. Їх реалізація допоможе значно скоротити ризики розвитку НІЗ, знизити рівень смертності та покращити громадське здоров'я. Своєю чергою, це дозволить уникнути додаткових витрат на медицину та втрат від зниження продуктивності праці.

За результатами роботи Форуму здоров'я ухвалено резолюцію, в якій:

- встановлено основні напрями профілактики НІЗ і шляхи доповнення національної стратегії здоров'я населення за рахунок профілактичних заходів, а також необхідність впровадження цифрової системи охорони здоров'я;
- визначено основні підходи в плануванні заходів масової профілактики;
- обґрунтовано необхідність впровадження стратегії для посилення заходів санітарно-просвітницької роботи в початкових та середніх навчальних закладах;
- оновлено рекомендації з приводу консультування пацієнтів з тютюновою залежністю;
- розроблено профілактичні заходи щодо НІЗ серед школярів шляхом підвищення рухової активності;
- окреслено основні поведінкові мотиви осіб, які мають шкідливі звички та хронічні НІЗ;
- представлено основні фактори ризику при хронічних респіраторних захворюваннях, а також шляхи їх мінімізації;
- викладено основні принципи зменшення шкоди від куріння та суперечливі питання щодо електронних сигарет.
- зазначено нагальну потребу в організації контролю якості нових нікотинових продуктів, забезпечення їх доступності для курців (зокрема, цінова перевага над звичайними сигаретами) та недоступності для неповнолітніх.

Більш детально про форум читайте в найближчих випусках нашого видання.

Вплив застосування метформіну на загальну смертність у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – сукупність прогресуючих легеневих хвороб запального ґенезу, що характеризуються блокадою дихальних шляхів. ХОЗЛ діагностують приблизно у 8-22% дорослих віком ≥40 років, загальна поширеність цих станів у світовій популяції становить 11,7%, тобто на ХОЗЛ хворіють приблизно 400 млн осіб. У 2015 р. ХОЗЛ було третьою за частотою причиною стандартизованої за віком смертності, зумовивши близько 3,2 летальних наслідків.

У зв'язку з наявністю активного запалення та застосуванням кортикостероїдів у високих дозах ХОЗЛ може підвищувати ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу. ЦД діагностується в 1,6-16% пацієнтів з ХОЗЛ, причому поширеність діабету зростає паралельно з погіршенням функції легень. За статистичними даними Міжнародної федерації діабету, наразі на ЦД страждають 415 млн дорослих, до 2040 р. очікується зростання цього показника до 642 млн. Як хронічне захворювання з багатьма ускладненнями, ЦД зумовлює значне навантаження як на пацієнта, так і на суспільство. Приблизно в 10% осіб із ЦД діагностовано ХОЗЛ. ЦД 2 типу може погіршувати перебіг і прогноз ХОЗЛ шляхом безпосереднього несприятливого впливу гіперглікемії на функцію легень, вираженість запалення та схильність до бактеріальних інфекцій. Адекватний контроль рівня глюкози в крові дозволяє покращити прогноз ХОЗЛ.

Метформін зменшує концентрацію глюкози в крові шляхом підвищення інсулінстимульованого захоплення глюкози клітинами скелетних м'язів й адипоцитами, а також через зниження печінкової продукції глюкози, оскільки пригнічує глюконеогенез і глікогеноліз. На додачу до покращення метаболізму глюкози, метформін здатен гальмувати запальні процеси, зокрема в дихальній системі, шляхом активації аденозинмонофосфатасоційованої протеїнкінази (АМПК). Крім того, метформін покращує антиоксидантний захист, зменшуючи оксидативний стрес. Дослідження дії метформіну в пацієнтів із ХОЗЛ продемонструвало, що препарат покращує стан здоров'я та силу дихальних м'язів у цього контингенту. Одне ретроспективне дослідження також виявило, що метформін здатен збільшувати форсовану життєву ємність легень. В індивідуалізованому лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу ХОЗЛ є надзвичайно важливим коморбідним станом, утім, вивченню поєднання зазначених хвороб присвячено вкрай мало клінічних досліджень. У зв'язку із цим метою роботи стало вивчити безпеку та вплив метформіну на довготерміновий прогноз у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ.

Методи

Це ретроспективне дослідження проводилося на основі національної бази даних медичного страхування та окремої її частини – когорти пацієнтів із ЦД. Амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ відносили до групи стабільних форм ХОЗЛ, натомість хворих, у яких діагноз ХОЗЛ було встановлено під час госпіталізації, в тому числі до відділення невідкладної терапії, класифікували як учасників із загостреннями ХОЗЛ. Пацієнтами, які приймали метформін, вважалися особи, які вживали цей засіб протягом щонайменше 30 діб до включення в дослідження. Для стандартизації груп пацієнтів використовувалися параметри, що могли впливати на смертність (демографічні показники, коморбідні стани, застосування пероральних протидіабетичних препаратів тощо). Для чисельної оцінки супутніх хвороб застосовувався індекс коморбідності за Charlson, для оцінки тяжкості ЦД – індекс тяжкості ускладнень діабету DCSI. Для оцінки безпеки метформіну використовували визначення частоти розвитку метаболічного ацидозу.

Результати представлені у вигляді співвідношення ризиків (СР) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) для пацієнтів, які приймали метформін, у порівнянні з особами, які не отримували цей препарат. Окремо було виконано аналіз підгруп різної статі, віку (<65 років та ≥65 років), з різними індексами коморбідності та тяжкості ЦД, різною кількістю застосовуваних пероральних протидіабетичних засобів та різним анамнезом ін'єкцій інсуліну. Результати вважали достовірними за умови $p<0,05$.

Результати

Після виключення осіб, які не відповідали критеріям дослідження, було проаналізовано дані 80 126 пацієнтів із ЦД 2 типу та стабільними формами ХОЗЛ і 35 614 пацієнтів із ЦД 2 типу та загостреннями ХОЗЛ (з 01.01.2000 по 31.12.2012).

Після псевдорандомізації до когорти осіб із ЦД та стабільними формами ХОЗЛ було включено по 19 505 осіб, які приймали / не приймали метформін. Групи були ідентичними за всіма значущими показниками. Середній вік учасників в обох групах становив 65,4 року, середня тривалість ЦД – 6,40±3,74 року для пацієнтів групи метформіну та 6,54±3,71 року для хворих, які не приймали цей препарат; середній час спостереження дорівнював 3,91±2,63 та 3,92±2,98 року відповідно. Протягом терміну спостереження у цій когорті померли 1326 (6,80%) пацієнтів, які приймали метформін, та 1609 (8,25%) хворих, які його не застосовували. Отже, смертність у групах становила 174 проти 211 випадків на 10 тис. пацієнто-років (табл.) і була достовірно нижчою в групі метформіну ($p<0,0001$).

Різниця у виживаності між пацієнтами, які приймали / не приймали метформін, представлена на рисунку 1.

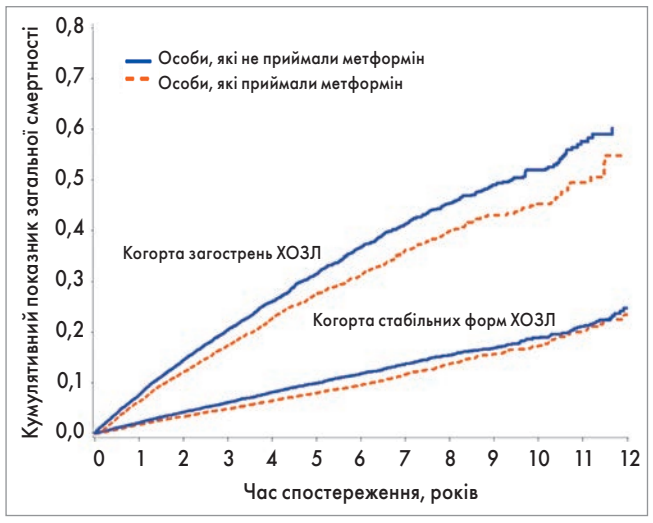


Рис. 1. Кумулятивні показники загальної смертності серед осіб із ЦД та ХОЗЛ (стабільні форми та загострення), які приймали / не приймали метформін

Примітка: представлено у вигляді кривих Каплана-Мейєра, $p<0,0001$ в обох випадках.

У порівнянні з пацієнтами, які не приймали метформін, у хворих групи метформіну мав місце достовірно нижчий ризик як кардіоваскулярної (стандартизоване СР 0,78; 95% ДІ 0,59-1,03; $p=0,08$), так і некардіоваскулярної смерті (стандартизоване СР 0,86; 95% ДІ 0,79-0,94; $p=0,0008$).

Аналіз окремих підгруп когорти із ЦД та стабільними формами ХОЗЛ виявив, що в пацієнтів, які приймали метформін, спостерігалися нижчі показники смертності в усіх статевих і вікових групах, ніж в осіб, які не отримували подібне лікування. Пацієнти групи метформіну, які приймали два протидіабетичні засоби чи підлягали інсулінотерапії, мали достовірно нижчий ризик смерті від усіх причин (рис. 2).

У когорту учасників із ЦД 2 типу та загостреннями ХОЗЛ було включено по 7721 пацієнту, які приймали / не приймали метформін. Групи були ідентичними за всіма значущими показниками. Середній вік становив 71,8 року, середня тривалість ЦД – 5,67±3,73 року в групі метформіну та 5,75±3,56 року серед пацієнтів, які не застосовували цей засіб. Термін спостереження у групах дорівнював 3,19±2,41 та 3,17±2,65 року відповідно. Протягом зазначеного періоду в цій когорті померли 1567 (20,30%) пацієнтів, які приймали метформін, і 1865 (24,15%) хворих, які не застосовували цей препарат. Отже, смертність склала 635 проти 762 випадків на 10 тис. пацієнто-років (табл.) і була достовірно нижчою в групі метформіну ($p=0,002$). Різниця у виживаності представлена на рисунку 1. В ході аналізу причин смерті з'ясувалося, що в пацієнтів, які приймали метформін, ризик кардіоваскулярної смерті був достовірно нижчий, ніж у хворих, які не отримували цього препарату (стандартизоване СР 0,70; 95% ДІ 0,52-0,92; $p=0,01$). Аналіз окремих підгруп когорти продемонстрував, що пацієнти, які приймали метформін та >2 цукрознижувальних препаратів, характеризувалися істотно нижчим ризиком загальної смертності. Ця ж закономірність була відмічена для жінок, осіб віком ≥65 років і деяких інших підгруп (рис. 2).

Також було проведено оцінку безпеки використання метформіну. У когорті пацієнтів із ЦД і стабільними формами ХОЗЛ метаболічний ацидоз було зафіксовано в 70 (0,36%) осіб, які приймали метформін, і в 55 (0,28%) хворих, які його не приймали. Таким чином, поширеність цього стану становила 9,17 та 7,2 випадку на 10 тис. пацієнто-років відповідно, але різниця виявилася недостовірною (стандартизоване СР 1,34; 95% ДІ 0,91-1,97; $p=0,13$). У когорті учасників із ЦД та загостреннями ХОЗЛ

Таблиця. **Загальна смертність і співвідношення ризиків смерті в групах стабільних форм ХОЗЛ і загострень ХОЗЛ**

	Пацієнти, які не приймали метформін			Пацієнти, які приймали метформін			Нестандартизоване		Стандартизоване	
	Події	Пацієнто-роки	Частота	Події	Пацієнто-роки	Частота	СР (95% ДІ)	p	СР (95% ДІ)	p
Стабільні форми ХОЗЛ	1609	76 402	211	1326	76319	174	0,83 (0,77; 0,89)	<0,0001	0,84 (0,78; 0,91)	<0,0001
Загострення ХОЗЛ	1865	24 477	762	1567	24661	635	0,83 (0,78; 0,89)	<0,0001	0,89 (0,83; 0,96)	0,002

Примітки: поширеність показана на 10 тис. пацієнто-років; показники стандартизовані за статтю, віком, індексом коморбідності за Charlson, шкалою тяжкості ЦД DCSI, отримуваними ліками.

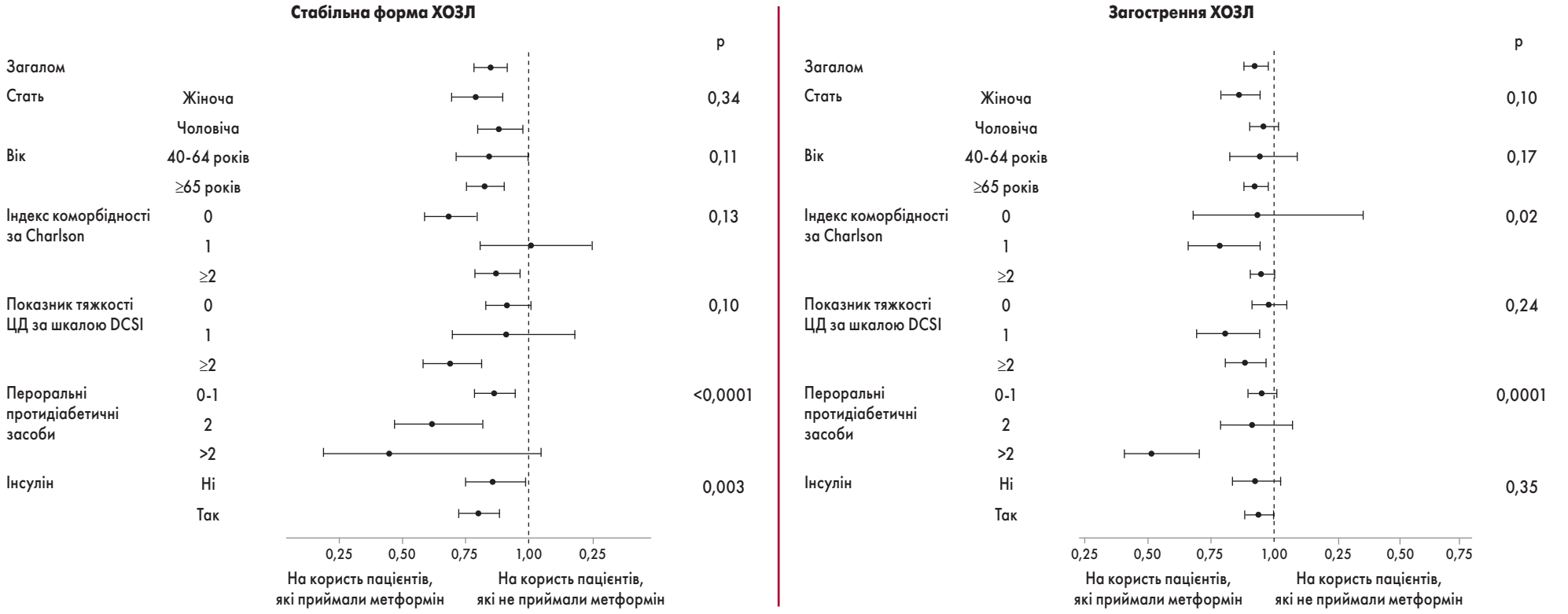


Рис. 2. Аналіз впливу метформіну на загальну смертність в окремих підгрупах когорт пацієнтів з ЦД 2 типу та ХОЗЛ (стабільні форми або загострення)

метаболічний ацидоз діагностувався в 106 (1,37%) учасників групи метформіну та в 94 (1,22%) пацієнтів, які його не приймали. Таким чином, поширеність ацидозу склала 43,0 та 38,4 випадку на 10 тис. пацієнто-років відповідно, проте різниця також не досягла рівня статистичної значимості (стандартизоване СР 1,21; 95% ДІ 0,89-1,63; p=0,22).

Обговорення

Наскільки відомо авторам, це найбільше дослідження, у якому порівнюються довготермінові ефекти застосування метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ. Було показано, що застосування метформіну здатне достовірно зменшити ризик смерті з будь-яких причин у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ. Цей протекторний ефект зберігався незалежно від віку, статі, коморбідної патології, тяжкості ЦД та застосування інших протидіабетичних засобів. У когорті пацієнтів із ЦД 2 типу та стабільними формами ХОЗЛ пацієнти, які приймали метформін, мали істотно нижчий ризик некардіоваскулярної смерті в порівнянні з таким у хворих, які не використовували цього засобу. Натомість у когорті учасників із ЦД 2 типу та загостреннями ХОЗЛ у групі метформіну відзначався достовірно нижчий ризик кардіоваскулярної смерті, ніж у хворих, які не приймали метформін.

Подібні результати було отримано й іншими авторами. Зокрема, C.H. Tseng (2018) продемонстрував профілактичну дію метформіну щодо розвитку ХОЗЛ у пацієнтів із ЦД 2 типу. Ретроспективне обсерваційне дослідження A.W. Hitchings і співавт. (2015) за участю 144 пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ показало, що застосування метформіну асоціювалося з кращими показниками виживаності (p=0,011).

Зниження смертності серед пацієнтів, які приймали метформін, можна пояснити кількома ймовірними механізмами.

1. Метформін активує АМПК, унаслідок чого посилюється експресія транспортера глюкози типу 4 і, відповідно, збільшується захоплення глюкози, знижуються гіперглікемія й оксидативний стрес.

2. Метформін може реалізувати протизапальний ефект у дихальних шляхах та знижувати проникність респіраторного епітелію, локально зменшуючи бактеріальний ріст.

3. Метформін здатен індукувати продукцію адипонектину, який, своєю чергою, стимулює АМПК і запобігає накопиченню ліпідів, збільшуючи β-окислення вільних жирних кислот.

4. АМПК є медіатором туморсупресорної печінкової кінази-1, через індукцію якої метформін може забезпечувати протираковий ефект та протидіяти старінню.

5. Активація АМПК може перепрограмовувати метаболізм клітин, впливаючи на комплекс-1 рапаміцину й інші молекули, які регулюють ріст клітин та обмін речовин у них.

Аналіз окремих підгруп учасників показав, що в групі метформіну в пацієнтів із ЦД та стабільними формами ХОЗЛ, які приймали 2 пероральні цукрознижувальні препарати або отримували інсулінотерапію, смертність від усіх причин була значно нижчою порівняно з відповідним показником в аналогічних хворих, які не вживали метформін. Це свідчить про те, що в пацієнтів зі стабільними формами ХОЗЛ, які приймають метформін, інтенсивний глікемічний контроль сприятливо впливає на виживаність. У когорті учасників із ЦД та загостреннями ХОЗЛ подібна закономірність була виявлена лише за умови прийому >2 пероральних протидіабетичних засобів, але не в групі інсулінотерапії. Це може означати, що в пацієнтів із ЦД та загостреннями ХОЗЛ надмірно інтенсивне лікування (інсулін) може підвищувати ризик смерті.

Це дослідження виявило, що застосування метформіну супроводжується тенденцією до зниження кардіоваскулярної смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу та стабільними формами ХОЗЛ і достовірним зниженням кардіоваскулярної смертності у хворих на ЦД 2 типу із загостреннями ХОЗЛ. При аналізі окремих категорій кардіоваскулярної смертності з'ясувалося, що метформін найбільш виражено запобігає виникненню смерті від інсульту. Метформін знижував ризик некардіоваскулярної смерті в осіб із ЦД та стабільними формами ХОЗЛ, але не в пацієнтів із загостреннями. В останніх функція легень значно погіршувалася, що супроводжувалося нижчими показниками виживаності. Імовірно, в таких випадках було занадто пізно для початку терапії метформіном.

ХОЗЛ є хронічним запальним захворюванням, більшість пацієнтів з ХОЗЛ – особи похилого віку. Отже, ХОЗЛ є хворобою, асоційованою зі старінням легень, перебіг якої пришвидшується екзогенним оксидативним стресом. Нещодавно було встановлено, що деякі молекули, які протидіють старінню, зокрема метформін, можуть надати нові можливості в лікуванні ХОЗЛ. Це дослідження демонструє, що застосування метформіну у хворих на ХОЗЛ здатне зменшити ризик смерті з будь-яких причин, тобто запобігти передчасному старінню легень і покращити виживаність у порівнянні з відповідними показниками в пацієнтів, які не приймають метформін. Перешкоджаючи респіраторному окисненню в мітохондріях, метформін пригнічує глюконеогенез з деяких субстратів (лактат, піруват, гліцерин, амінокислоти).

За умов гіпоксичних станів (сепсис, застійна серцева недостатність, респіраторні захворювання, що супроводжуються гіпоксією) метформін збільшує ризик лактатацидозу. Управління з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) та Британський національний формуляр рекомендують утримуватися від призначення метформіну при станах, асоційованих з гіпоксемією. Ці поради обмежили клінічне застосування метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ. Однак, незважаючи на широке застосування метформіну, повідомлено лише про рідкісні випадки лактатацидозу в пацієнтів з ХОЗЛ. Це дослідження показало, що застосування метформіну при стабільних формах та загостреннях ХОЗЛ не збільшувало ризик метаболічного ацидозу.

Проведене випробування має низку переваг, як-от масштабність, тривалий період спостереження, відповідність груп дослідження за віком, статтю, індексом коморбідності, тяжкістю ЦД, прийомом медикаментів тощо. Разом із тим є й кілька обмежень. По-перше, використана база даних не містила інформації стосовно сімейного анамнезу, індексу маси тіла, вживання алкоголю, куріння, рівня фізичного навантаження, які могли впливати на рівень смертності. По-друге, в базі даних були відсутні показники функції легень та оцінка симптомів ХОЗЛ, що не дозволило в повному обсязі оцінити тяжкість хвороби. Тяжкість ЦД також не підлягала достовірній оцінці у зв'язку з відсутністю даних щодо глікованого гемоглобіну, рівня глюкози, ліпідного профілю, функції нирок. По-третє, для визначення причин смерті застосовувався основний діагноз останньої госпіталізації, що дещо зменшує точність.

Висновки

У цьому масштабному популяційному когортному дослідженні застосування метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу та ХОЗЛ знижувало ризик загальної смертності, не збільшуючи імовірність метаболічного ацидозу.

Yen F.-S., Chen W., Wei J.C.-C. et al. Effects of metformin use on total mortality in patients with type 2 diabetes and chronic obstructive pulmonary disease: A matched-subject design. 2018 PLoS ONE13 (10): e0204859.

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

Дослідження впливу таліглюцерази альфа на кістковий мозок у пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу

Хвороба Гоше (ХГ) є найпоширенішою лізосомальною хворобою накопичення. Недостатня активність ферменту глюкоцереброзидази призводить до накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах [1]. Ці макрофаги, перевантажені накопиченим матеріалом, так звані клітини Гоше, в основному акумулюються в селезінці, печінці та кістковому мозку. ХГ 1 типу є найпоширенішою формою і характеризується відсутністю симптомів з боку центральної нервової системи.

Ураження скелета є важливою причиною інвалідності та зниження якості життя, але його патофізіологія ще недостатньо зрозуміла. Може розвиватися біль у кістках і гострі кісткові кризи, (асептичний) остеомієліт, інфаркти та аваскулярний некроз. Зрештою, у деяких пацієнтів можуть виникати важкі прогресуючі деструктивні захворювання кісток, що вимагають заміни суглобів [2, 3]. Слід зазначити, що важкість цитопенії та ступінь органомегалії, інші важливі симптоми ХГ не завжди співвідносяться з тяжкістю захворювання кісток [4, 5]. Цей факт потребує окремої оцінки ураження кісток для оцінки важкості захворювання і ризику ускладнень.

Ферментна замісна терапія (ФЗТ) іміглюцеразою (Cerezym™; Джензайм, МА, США) та велаглюцеразою альфа (Vpriv™; ШайєрХДжТ, МА, США) продемонструвала високу ефективність у нормалізації кількості тромбоцитів і гемоглобіну та зменшенні розмірів органів [6]. Крім того, тривалий вплив іміглюцерази, яку вже використовують більше 15 років, приводить до поліпшення зрілості кісток у дітей та зменшення частоти аваскулярного некрозу та неспецифічного болю в кістках [7, 8]. Однак ФЗТ не може відновити наявні ушкодження кісток, зокрема переломи і колапс суглоба, що виникають внаслідок інфаркту кісток або локального остеолізу. Оскільки ураження кісткового мозку передує виникненню незворотних кісткових ускладнень, оцінка ефекту лікування повинна складатися з чутливих методів для виявлення інфільтрації кісткового мозку. Використання простих рентгенівських знімків або КТ-сканування має обмежене значення з цього боку. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) вважається методом вибору для оцінки порушень кісткового мозку. За ХГ МРТ може адекватно визначати ранні зміни кісткового мозку до появи якихось клінічних симптомів [9]. Нормальний жовтий кістковий мозок продукує сигнал щодо високої інтенсивності на Т1- і Т2-зважених зображеннях. Коли адипоцити замінюються клітинами Гоше, інтенсивність сигналу зменшується на Т1- та Т2-зважених зображеннях [9, 10]. Після терапії, коли жовтий кістковий мозок повертається, поступово збільшується інтенсивність сигналу на Т1- та Т2-зважених зображеннях [11]. Цей метод також застосовували для порівняння впливу доз. Дійсно, ураження кісткового мозку методом МРТ усувалися швидше і вираженіше в групі вищих доз [12].

Для кращої кількісної оцінки жирової фракції кісткового мозку (Ff) застосовували кількісну візуалізацію хімічного зсуву (QCSI), і вона виявилася значно нижчою у пацієнтів з ХГ порівняно зі здоровими дорослими та збільшувалася після лікування [11, 13, 14]. Середні показники для популяції здорових дорослих у цих дослідженнях коливаються від 0,29 [13] до 0,37 [15] і залежать від віку. Кісткові ускладнення передусім спостерігаються у пацієнтів з Ff <0,23. Одномірний логістичний регресійний аналіз показав, що для кожного зменшення Ff на 0,1 ризик кісткових ускладнень збільшувався на 85% [16]. Гістологічні дослідження довели, що інфільтрація клітинами Гоше пов'язана зі зменшенням кількості адипоцитів [17] і що ферментна замісна терапія призводить до зменшення числа клітин Гоше і відновлення жирової та нормальної гемопоетичної тканини [18].

Хоча спостерігаються варіації, коли неліковані пацієнти з низькою жировою фракцією можуть не мати симптомів протягом багатьох років [19], вважається, що в цілому посилена інвазія клітин Гоше в кістковий мозок створює підвищений ризик аваскулярного некрозу, інфарктів та криз [20]. Отже, оцінка кісткового мозку стала частиною міжнародних рекомендацій [21, 22] і застосовується під час досліджень нових препаратів.

Таліглюцераза альфа (Елелісо, ПроталіксБіотерапьютікс, Кармель, Ізраїль/Пфайзер Інк., Нью-Йорк, США) – це рекомбінантна β-глюкоцереброзидаза людини, що виробляється за допомогою клітин моркви, яка нещодавно була зареєстрована в Управлінні з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) як нова замісна ферментна терапія для пацієнтів з ХГ. Подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження фази III в паралельних групах дозування (30 та 60 одиниць/кг кожні два тижні) було завершено. Результати цього 9-місячного клінічного дослідження 20 інфузій (номер NCT: 00376168) продемонстрували статистично значущі поліпшення порівняно з вихідним рівнем показників селезінки та всіх вторинних кінцевих точок ефективності (розмір печінки, рівні гемоглобіну та тромбоцитів) з більш швидкою відповіддю на дозу 60 одиниць/кг [23], Ff, яку вимірювали методом QCSI, була включена в експлораторні параметри в цьому реєстраційному дослідженні оцінки відповіді кісткового мозку у підгрупі пацієнтів з ХГ, що бра віді з боку Ff на терапію таліглюцеразою альфа упродовж періоду до 36 місяців, а також їхнє відношення до загальних відповідей у цих пацієнтів. Дані Ff порівнюються з результатами у нелікованих пацієнтів з бази даних АМЦ Гоше.

Матеріали і методи

Пацієнти, які отримували таліглюцеразу альфа

Вісім із 10 пацієнтів з вищезазначеного реєстраційного дослідження [23], які погодилися на експлораторний аналіз Ff в АМЦ Амстердама, продовжили участь у протоколі довгострокового спостереження. Відбір здійснювався тільки на основі згоди приїзду до Амстердама.

Чотири пацієнти отримували 30 одиниць/кг кожні два тижні (група низької дози) і чотири отримували 60 одиниць/кг кожні два тижні (група високої дози). Вихідні результати Ff та результати через 12, 24 та 36 місяців після початку лікування отримані для всіх 8 пацієнтів. Результати Ff після 9 місяців отримані у 7 з 8 пацієнтів (втрачені для одного пацієнта через технічну помилку).

Неліковані контрольні пацієнти

Дані цих 8 пацієнтів порівнювали з нелікованими контрольними пацієнтами. Для порівняння відповіді Ff через 12 місяців (медіана 12,2, діапазон 8,4-14 місяців) включені результати 15 голландських пацієнтів з ХГ. З цих 15 пацієнтів у 9 отримані результати після 24 місяців спостереження без лікування (медіана 24,1, діапазон 19,1-28,3 місяця), а у 6 пацієнтів отримані результати після 36 місяців спостереження без лікування (медіана 36, діапазон 33,5-41,4).

Жирові фракції кісткового мозку

МРТ виконували на апараті GeneralElectricSignaHorizon до серпня 2009 року і надалі на апараті SiemensAvanto. Сигнал отримували з використанням 2-точкової спін-ехо послідовності Діксона (TE/TR:22/2500), а Ff розраховували за допомогою внутрішнього алгоритму [24].

Зміна сканера не мала системного ефекту [25].

Особливі зусилля були спрямовані на перепозиціювання зрізу зображення на зображеннях середньосагітального локалізатора для кожного послідовного вимірювання у одного пацієнта якомога точніше і отримання досліджуваних зон L3, L4 і L5 стандартизованим способом. При отриманні зображень за цим протоколом відтворюваність становить 0,01-0,03 для Ff [15].

Співвідношення із загальною відповіддю

Для вивчення співвідношення між відповіддю в вимірах Ff і загальною відповіддю на лікування таліглюцеразою альфа були застосовані такі параметри:

- рівень гемоглобіну та число тромбоцитів;
- розміри печінки та селезінки за оцінкою МРТ;
- активність хітотріозидази, виміряна з використанням субстрату 4МО-деоксихітобіозиду, за методикою [26] з незначною модифікацією [27].

Дані про активність хітотріозидази були доступними після 24 місяців спостереження.

ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ ГОШЕ
МИ ПОРУЧ З ВАМИ
ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – перша схвалена у США ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин, яка доступна зараз Вам і Вашим пацієнтам[1,2]

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) - порошок ліофілізований для розчину для інфузій, по 200 ОД препарату у флаконі у картонній коробці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
Показання. Елелісо рекомендований для лікування пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу. **Протипоказання.** Тяжкі алергічні реакції на таліглюцеразу альфа або інші компоненти препарату в анамнезі. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не встановлено. **Особливості застосування.** Через можливий розвиток анафілаксії слід бути готовим надати належну медичну допомогу, коли застосовується Елелісо. Клінічні дослідження Елелісо не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65, щоб визначити, чи відрізняється їхня відповідь на лікування від відповіді пацієнтів молодшого віку. Елелісо слід застосовувати під час вагітності лише у випадку очевидної необхідності. Жінки з хворобою Гоше 1-го типу мають підвищений ризик викидня, якщо не лікувати та не контролювати симптоми хвороби до зачаття та під час вагітності. Вагітність може загострювати наявні симптоми хвороби Гоше 1-го типу або спричинятися її нові прояви. Прояви хвороби Гоше 1-го типу можуть призвести до несприятливих наслідків вагітності, у тому числі гепатоспленомегалії, яка може перешкоджати нормальному росту плода, і тромбоцитопенії, яка може спричинятися виникнення кровотечі і кровомиливу. Невідомо, чи проникає препарат Елелісо у грудне молоко людини. Оскільки багато лікарських засобів проникають у грудне молоко людини, препарат слід з обережністю застосовувати жінкам, які годують грудьо. Оскільки під час клінічних досліджень з таліглюцеразою альфа повідомлялося про запаморочення, пацієнтам слід знати про реакцію їхнього організму на препарат Елелісо перед тим, як керувати автотранспортом або іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза для лікування дорослих, які раніше не отримували терапію, і дітей становить 60 одиниць/кг маси тіла кожні 2 тижні у вигляді 60-120-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Пацієнтам, які раніше отримували лікування іміглюцеразою в стабільному дозуванні, при переході з іміглюцерази на препарат Елелісо рекомендується починати лікування препаратом Елелісо у такій самій дозі. Інструкції щодо приготування та застосування дивіться повну інструкцію для зстосування Елелісо.
Побічні реакції. У клінічних дослідженях застосування препарату Елелісо (у вигляді початкової терапії та після переходу з лікування іміглюцеразою) найчастішими (≥5 %) побічними реакціями були свербіж, гарячі припливи, головний біль, біль у суглобах, біль у кінцівках, біль у животі, блювання, підвищена втомлюваність, біль у спині, запаморочення, нудота та висип. Більш детальну інформацію дивіться повну інструкцію для зстосування Елелісо. **Фармакологічні властивості.** Елелісо – це рекомбінантний аналог лізосомальної глюкоцереброзидази людини, який каталізує гідроліз глюкоцереброзиду з утворення глюкози і церамідy, знижуючи кількість накопиченого глюкоцереброзиду. Поглинання препарату в клітинні лізосоми опосередковується зв'язуванням ланцюгів олігосахаридів манози Елелісо зі специфічними рецепторами манози на поверхні клітини, що призводить до інтерналізації та подальшого транспортування до лізосом. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.
Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/14379/01/01 від 26.07.2012, затвердженo наказом МОЗ України 08.05.2015 № 268, зміни внесено 04.10.2017 наказом МОЗ України № 1214.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво " Пфайзер Експорт Бі. Ві." в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50. **https://www.pfizermed.com.ua**

Pfizer

1. Elelyso (taliglucerase alfa) approval letter. FDA. NDA 022458.
2. Highlights of prescribing information. ELELYSO (taliglucerase alfa) for injection, for intravenous use Initial US Approval: 2012.

Таблиця 1. **Ff перед початком лікування у пацієнтів, що отримували таліглюцеразу альфа, та у нелікованих пацієнтів. Sx: з видаленою селезінкою**

Група	Стать (ж: ч)	Вік (медіана, діапазон)	Статус селезінки (Sx: не Sx)	Вихідний показник Ff (медіана, діапазон)
Пацієнти, що отримували таліглюцеразу альфа, 30 одиниць/кг кожні два тижні	2:2	34 (25-35)	0:4	0,19 (0,11-0,23)
Пацієнти, що отримували таліглюцеразу альфа, 60 одиниць/кг кожні два тижні	1:3	46 (33-54)	0:4	0,235 (0,13-0,35)
Неліковані пацієнти	9:6	40 (18-76)	3:12	0,24 (0,13-0,57)

Таблиця 2. **Відповідь Ff у пацієнтів, що отримували таліглюцеразу альфа. X: відсутні через технічну помилку**

№	Стать	Вік	Генотип	Доза (одиниць/кг кожні 2 тижні)	Вихідний показник Ff	Ff через 9 місяців	Ff через 12 місяців	Ff через 24 місяці	Ff через 36 місяців
P1 (10-001)	Ч	25		N370S/N370S	30	0,16	X	0,20	0,26
P2 (10-028)	Ч	35		N370S/84GG	30	0,11	0,17	0,19	0,19
P3 (15-015)	Ж	35		N370S/N370S	30	0,23	0,24	0,26	0,34
P4 (30-008)	Ж	33		N370S/c.1265_1319del	30	0,22	0,39	0,38	0,40
P5 (10-005)	Ж	33		N370S/N370S	60	0,35	0,42	0,38	0,40
P6 (15-016)	Ч	41		N370S/N370S	60	0,33	0,43	0,45	0,49
P7 (30-009)	Ч	52		N370S/R463H	60	0,14	0,27	0,28	0,40
P8 (30-011)	Ч	54		N370S/D409H, H255Q30	60	0,13	0,30	0,32	0,42

Оцінка антитіл

Антитіла до таліглюцерази альфа визначали (anti-drugantibody-ADA), використовуючи метод аналізу антитіл до препарату, заснований на ELISA, згідно з проектом рекомендацій FDA.

Зразки пацієнтів з позитивним ADA далі характеризували за нейтралізуючою активністю, використовуючи антитіла антиталіглюцерази альфа для позитивного контролю. Перший аналіз є аналізом нейтралізуючої активності in vitro, де зменшення ферментної активності вимірювали в присутності сироватки пацієнта. Другий аналіз є клітинним аналізом, який вимірював рівень активної таліглюцерази альфа, що поглинається макрофагами після інкубації культивованих макрофагів з таліглюцерази альфа в присутності сироватки пацієнта. Цей аналіз об'єднує виявлення зниженого поглинання препарату клітинами-мішенями та зменшення внутрішньоклітинної активності препарату. Знижена внутрішньоклітинна активність вимірюється у випадках, коли таліглюцераза альфа та ADA-комплекси впливають на клітинне поглинання або внутрішньоклітинну ферментну активність.

Статистичні методи

Для статистичних розрахунків використовували пакет програмного забезпечення PASW statistics-18.

Були розраховані абсолютні зміни Ff. Різні групи порівнювали за відповіддю, Ff. Порівняння проводили між пацієнтами, які отримували таліглюцеразу альфа незалежно від дози, і нелікованими пацієнтами. Крім того, було проведено порівняння між таліглюцеразою альфа в дозі 30 одиниць/кг кожні два тижні та таліглюцеразою альфа 60 одиниць/кг кожні два тижні і нелікованими пацієнтами.

Відмінності в Ff порівняно з вихідним рівнем у пацієнтів, що отримували таліглюцеразу альфа, було перевірено з використанням критерію знакових рангів по Вілкоксону. Відмінності між лікованими та нелікованими групами, а також між групами різних доз відносно абсолютної зміни значення Ff були перевірені на статистичну значущість за допомогою U-критерію Манна-Уітні.

Результати

Схвалення інституційної контрольної ради для проведення реєстраційного дослідження було отримано в кожному центрі (Єрусалим, Хайфа, Белград) [23]. Усі учасники підписали інформовану згоду.

У таблиці 1 надана характеристика пацієнтів.

П'ять пацієнтів, що отримували таліглюцеразу альфа, мали вихідні показники Ff <0,23. Медіана вихідного Ff (n=8) становила 0,19 (діапазон 0,11-0,35) (табл. 2).

Усі пацієнти, які отримували таліглюцеразу, мали збільшення Ff, з середньою абсолютною різницею відносно вихідного рівня 0,10 (діапазон 0,03-0,19) після 1 року лікування, 0,095 (діапазон 0-0,28) через 2 роки лікування і 0,135 (діапазон 0,05-0,29) після 3 років лікування (табл. 2). Результати після 9 місяців (n=7 з 8) показують збільшення Ff, порівнювано з відповіддю після 1 року.

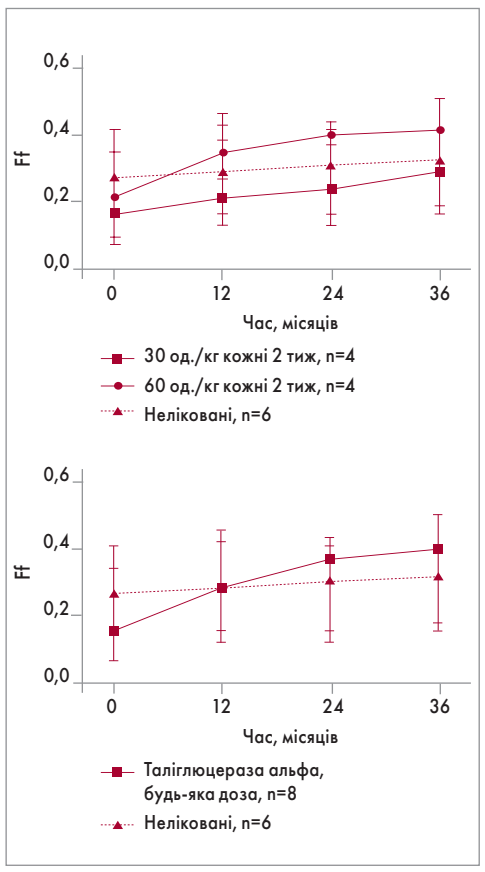


Рис. 1. Зміни Ff для всіх груп

Представлені медіана та діапазон. З нелікованої когорти АМЦ лише ті пацієнти, у яких надалі спостереження без лікування тривало 3 роки (n=6), включені до цих графіків для кожної часової точки.

Пацієнтів, які отримували таліглюцеразу альфа, розділили відповідно до дози: 30 і 60 одиниць/кг кожні два тижні і порівняли з групою нелікованих пацієнтів. Показник Ff значно збільшився порівняно з вихідним рівнем (p=0,012) і порівняно з нелікованими пацієнтами (n=15, p=0,005) вже після 1-го року спостереження з подальшим покращенням протягом періоду до 36 місяців. На рисунку 1 зображені середні значення Ff упродовж 36 місяців спостереження пацієнтів, що отримували таліглюцеразу альфа, у порівнянні з підгрупою шести пацієнтів, які не одержували лікування, для котрих можливо було отримати результати спостереження до 36 місяців без лікування.

Доза не мала істотного впливу, але чотири пацієнти з найнижчим Ff (пацієнти 1, 2, 7 та 8 в таблиці 1), два з них отримували вищу дозу (пацієнти7 і 8), досягли збільшення вище 0,23 вже через 1 рік, тоді як для двох пацієнтів, що отримували 30 одиниць/кг кожні два тижні, це зайняло більше часу.

Кольорові кодовані зображення типового прикладу результатів Ff для нелікованого пацієнта та пацієнта, який отримував таліглюцеразу альфа, представлені на рисунку 2.

Відношення до загальної відповіді

Індивідуальні результати Ff та інших показників захворювання представлені на рисунку 3.

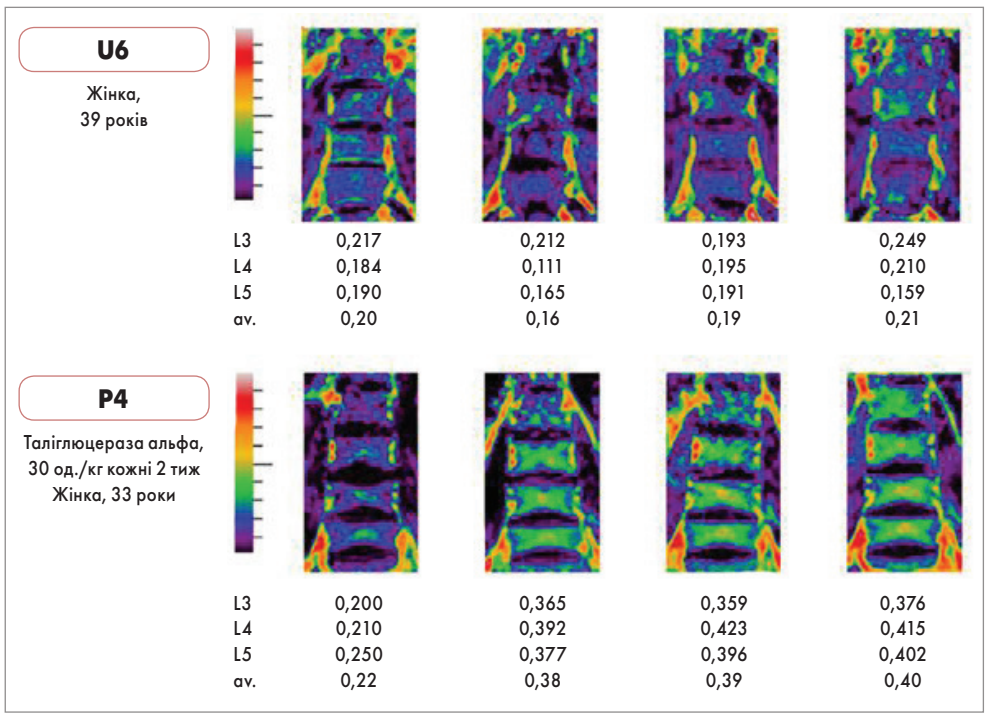


Рис. 2. Кольорове кодоване відображення вимірів Ff при T=0 після 12, 24 та 36 міс у нелікованої пацієнтки та пацієнтки, яка отримувала таліглюцеразу альфа

Нелікована пацієнтка мала порівняно низький показник Ff, але відмовилася від лікування. Ці дві пацієнтки були обрані для прикладів, з огляду на відповідність вихідного показника Ff та статі.

Пацієнти 1 (суб'єкт 10-001 реєстраційного дослідження) та 2 (10-028) показали порівняно помірне підвищення Ff у відповідь на лікування. Незважаючи на вихідні значення <0,23, абсолютні зміни у цих пацієнтів були відповідно 0,10 та 0,08 порівняно з вихідним рівнем.

Показник Ff підвищився до значень >0,23 у пацієнта 1, але збільшення є незначним у порівнянні з пацієнтами 7 і 8 відносно вихідного рівня Ff. Це відповідає загальній більш помірній відповіді, виявленій у цього пацієнта, незважаючи на чітке зменшення розміру селезінки, з 21 кратних нормі (КН) до 12 КН після 36 місяців лікування.

Пацієнт 2 є єдиним пацієнтом у цій когорті, який не продемонстрував збільшення Ff до значень >0,23 упродовж 36 місяців після лікування. Подібні результати отримані у деяких пацієнтів, які одержували іміглюцеразу (особистий досвід). Однак загальна відповідь у цього пацієнта задовільна з (майже) нормалізацією кількості тромбоцитів і різким зниженням активності хітотріозидази (через 24 місяці) і (більш незначним) зменшенням розмірів органів.

Формування антитіл та побічні реакції

Сім пацієнтів були позитивними на IgG-антитіла (3 пацієнти отримували 30 одиниць/кг кожні два тижні і 4-60 одиниць/кг кожні два тижні), з них 2 мали позитивний результат на нейтралізуючу активність (пацієнти 4 та 6) в аналізі на нейтралізуючу активність в сироватці крові, але жодний в клітинному аналізі. Пацієнт 3 виявився єдиним пацієнтом, у якого аналіз на антитіла залишався негативним упродовж всього дослідження. У пацієнта 8 після четвертої інфузії був позитивний результат на IgG-антитіла, які не мали негативного впливу, та надалі не виявлялись.

Усього було зареєстровано 112 побічних явищ (ПЯ) у 8 пацієнтів, з яких 20 ПЯ були зареєстровані як пов'язані з лікуванням. До них відносяться один пацієнт з гіперчутливою реакцією під час інфузії 23, один пацієнт з інтермітуючим фіксованим медикаментозним дерматитом через 15 місяців, який з'явився останнього разу через 14 місяців після першої інфузії, та один пацієнт з реакціями, пов'язаними з інфузією (запаморочення, озноб, нудота і біль у місці інфузії). Обидва пацієнти продовжують лікування таліглюцеразою альфа, і навіть пацієнт, що мав гіперчутливу реакцію, при повільній інфузії у поєднанні з премедикацією (лоратадин і ранітидин за 12 та 2 години до інфузії).

Обговорення

Дане наукове дослідження демонструє, що лікування таліглюцеразою альфа приводить до значного збільшення жовтого кісткового мозку, що відображає кліренс клітин Гоше у пацієнтів з ХГ 1 типу. Порівняно з нелікованими пацієнтами, показник Ff значно підвищився, що відповідає загальній задовільній відповіді у пацієнтів, які отримували таліглюцеразу альфа.

Незважаючи на те що для остаточних відповідей Ff не було встановлено статистичної різниці між дозами 30 та 60 одиниць/кг кожні два тижні, у пацієнтів з найнижчим показником Ff у групі з високою дозою відповідь досягалася швидше порівняно з двома пацієнтами з найнижчим показником Ff у групі пацієнтів з низькою дозою. Хоча це свідчить про дозозалежний ефект, також слід зазначити, що ці два пацієнти, які демонстрували швидку відповідь, були найстарішими пацієнтами в когорті. Оскільки Ff збільшується з віком, низька

Продовження на стор. 20.

Дослідження впливу таліглюцерази альфа на кістковий мозок у пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу

Продовження. Початок на стор. 18.

вихідна жирова фракція у цих двох пацієнтів могла відображати більш серйозну інфільтрацію (оскільки очікуваний показник Ff, що відповідає їхньому віку, є вищим) з наступною швидшою відповіддю.

Збільшення до рівня >0,23 було досягнуто у 7 з 8 пацієнтів. Цей поріг відсікання раніше використовували як показник ризику для кісток на основі попередніх досліджень в АМЦ [16]. Один пацієнт у групі низької дози (P2) ще не досяг цього порога після 36 місяців лікування. Повільна відповідь кісткового мозку зазвичай просто відображає варіацію можливих відповідей і рідше може бути пов'язана із загальною повільною або відсутньою відповіддю в результаті нейтралізуючих антитіл або, можливо, локальних аномалій, як-от фіброз кісткового мозку. Оскільки цей пацієнт демонстрував адекватне зниження розмірів печінки та селезінки та позитивну відповідь на хітотріозидазу, навряд чи ефект наявності антитіл був значущим. Крім того, у цього пацієнта була відсутня нейтралізуюча активність антитіл. Досі ми не змогли визначити конкретні прогностичні показники для пацієнтів з низьким рівнем відповіді [4].

Два дослідження раніше повідомляли про відповідь Ff на замісну ферментну терапію іміглюцеразою [8, 14]. Розенталь (Rosenthal) і співавт. аналізували відповідь у 11 з 12 пацієнтів після 42 місяців лікування в початкових дозах 60 одиниць/кг кожні два тижня і встановили середнє абсолютне збільшення на 17,7% (діапазон 5,5-24,6%) [8]. Прямому порівнянню поточних результатів з результатами цього дослідження заважає той факт, що їхня популяція складалася з 8 дітей. З віком перетворення червоного кісткового мозку у жовтий починається в термінальних фалангах і прогресує від периферичного (апендикулярного) до центрального (осьового) скелета. Коли людина досягає 25 років, конверсія кісткового мозку завершена, і досягається модель дорослого зі збільшенням жирової фракції в довгих кістках, а також у хребцях [28, 29].

У дослідженні [14] вивчали відповідь Ff у 12 дорослих пацієнтів з ХГ під час лікування. Середнє абсолютне збільшення у цих пацієнтів після 48-60 місяців становило 17,5% (діапазон 8-29%) з нормалізацією Ff у 11 з 12 пацієнтів. Важлива різниця з цим дослідженням полягає в тому, що пацієнти в даній когорті отримували препарат у значно нижчих початкових дозах (середня доза 7,5 одиниць/кг кожні два тижня, діапазон 7,5-30 одиниць/кг кожні два тижня).

Було б дуже цікаво порівняти відповіді Ff у пацієнтів, що отримували таліглюцеразу альфа та іміглюцеразу. Голландська база даних Гоше містить досить великий обсяг спостережень щодо показників Ff (в основному) у пацієнтів, які отримували іміглюцеразу. Однак порівняння не було доцільним, оскільки голландська когорта пацієнтів, як правило, отримувала різні дози ферменту.

Обмеженням цього дослідження є той факт, що нелікована голландська когорта і пацієнти, які отримували таліглюцеразу альфа, не були уставлені за віком, статтю та вихідним рівнем Ff. Однак статистично значущої різниці у вихідному рівні Ff не було. Хоча не всі неліковані пацієнти мали дані на кожну часову точку, ми розрахували відносні зміни порівняно з вихідними показниками для кожного учасника, які демонструють, що загалом Ff залишається незмінним у нелікованих пацієнтів, як про це вже повідомлялося раніше [19].

Хоча у 7 пацієнтів виявлялись антитіла до таліглюцерази альфа, не було виявлено жодних побічних реакцій відносно клінічних результатів. Не було чіткого контрасту в клінічній відповіді між двома пацієнтами, у яких спостерігалася нейтралізуюча активність (пацієнти 4 та 6), у порівнянні з іншими пацієнтами, які отримували таліглюцеразу альфа. Хоча це підтверджує попередні спостереження, що антитіла до рекомбінантних ферментів, що використовуються для лікування ХГ, загалом мало впливають на клінічну ефективність [30], важко порівняти результати тесту з даними літератури. Оскільки чутливість аналізів може широко відрізнятися, не можна зробити ніяких висновків щодо імуногенності у порівнянні з іншими ферментами, які застосовуються для ФЗТ.

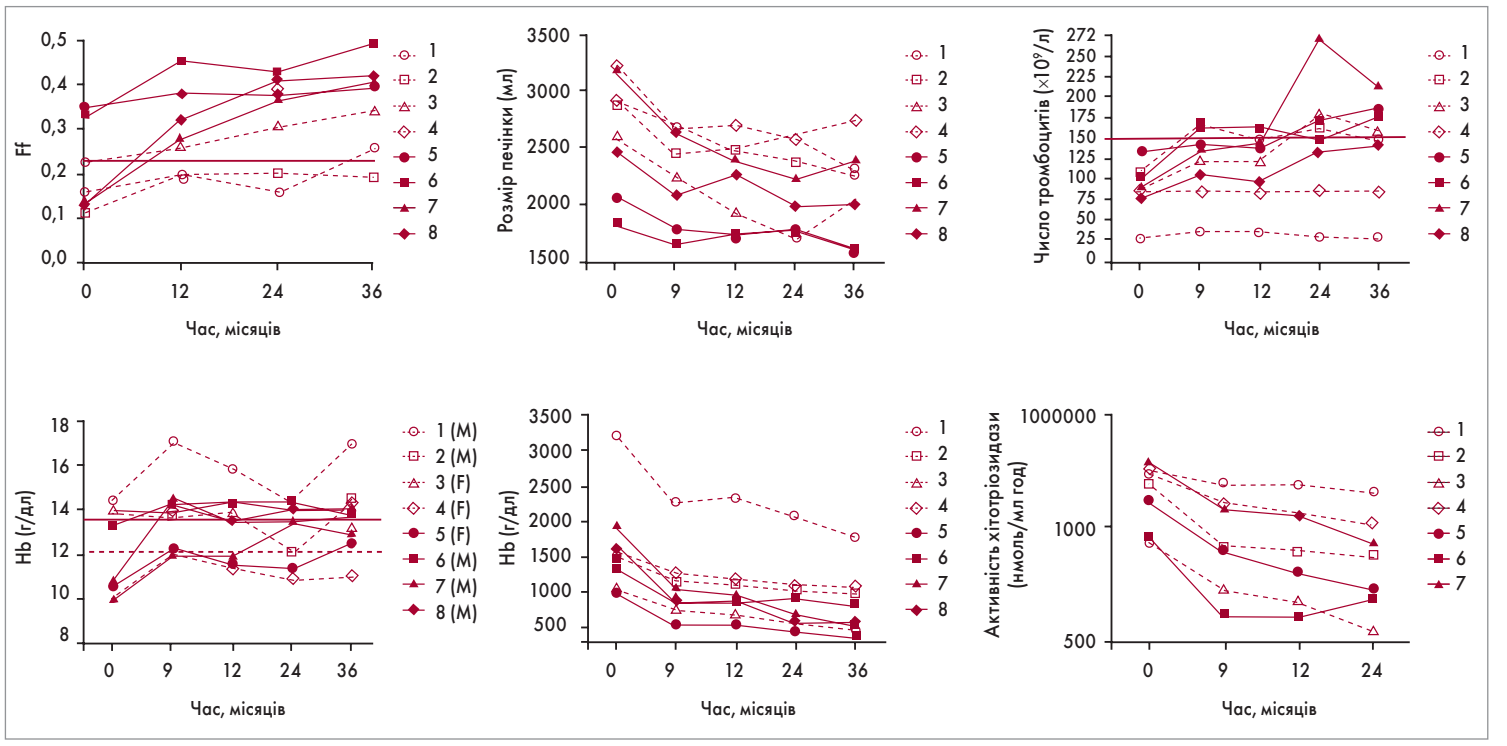


Рис. 3. Зміни у Ff, рівень Hb, число тромбоцитів, розмір печінки, розмір селезінки й активність хітотріозидази в пацієнтів, які отримували таліглюцеразу альфа

Пунктирні лінії з відкритими символами відповідають пацієнтові з дозою 30 од./кг кожні 2 тиж; суцільні лінії із закритими символами відповідають пацієнтам з дозою 60 од./кг кожні 2 тиж.

Отже, лікування таліглюцеразою альфа приводить до задовільного збільшення Ff, що відповідає (загалом) позитивній загальній динаміці, яка спостерігається у цих пацієнтів.

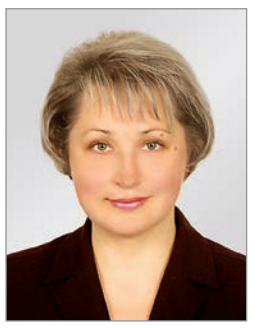
Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами статті: van Dussen L., Zimran A., Akkerman E.M. et al. Taliglucerase alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. Blood Cells, Molecules and Diseases 2013; 50: 206-211.

PP-ELE-UKR-0010

Статтю надруковано за підтримки представництва компанії «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні.

ФАХОВА ДУМКА



Свій погляд на лікування хвороби Гоше представила **завідувач Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України, кандидат медичних наук Н.О. Пічкур.**

– Клінічні форми лізосомних хвороб накопичення (ЛХН) були описані упродовж XIX століття когортою видатних клініцистів та патоморфологів, чиїми прізвищами були пізніше названі відповідні нозологічні форми: Уоррен Тей, Бернард Сакс, Філіп Гоше, Йоханес Фабрі, Альберт Німан, Людвіг Пік і Йоханес Помпе.

Хвороба Гоше (ХГ) – це спадкове панетнічне захворювання, яке належить до групи сфінголіпідозів і є яскравим представником даної групи макромолекулярних порушень спадкових орфанних метаболічних хвороб. ХГ успадковується за аутосомно-рецесивним типом, причиною захворювання є дефіцит лізосомального ферменту глюкоцереброзидази (кислої β-глюкозидази). Це призводить до накопичення субстрату глюкоцереброзиду (глюкозилцераміду) в макрофагах лізосом та інших клітинах організму, наприклад, в остеобластах. Клінічна картина ХГ характеризується мультисистемними ураженнями та зазвичай має прогресуючий хронічний перебіг. У пацієнтів спостерігається затримка росту і статевого дозрівання, ранній початок остеопенії, значна спленомегалія, гепатомегалія, тромбоцитопенія, анемія, сильний кістковий біль, гострі кісткові кризи та переломи. Приблизно 80% дітей з ХГ мають щонайменше одну кісткову патологію на момент діагнозу.

Завдяки розробці сучасних високоспецифічних методів лікування пацієнти з рідкісними спадковими захворюваннями, якими є ЛХН, отримали ефективні засоби корекції патологічного стану і суттєвого покращення якості життя. І саме ХГ стала в прямому сенсі піонером щодо ефективного застосування перших лікарських засобів для ферментозамісної терапії.

Замісна терапія ферментами забезпечується екзогенним введенням рекомбінантних ферментів з метою заміни дефектних лізосомальних ферментів.

Золотим стандартом лікування хвороби Гоше I типу та ненейропатичних проявів III типу є лікарський засіб, глюкоцереброзидаза, що містить залишки манози та впливає на макрофаги (іміглюцераза). Багаторічні дані Реєстру пацієнтів з ГХ (ICGG Gaucher Registry) вказують на те, що ферментна замісна терапія іміглюцеразою дозволяє нівелювати гематологічні та вісцеральні прояви захворювання і зменшити навантаження клітинами Гоше кісткового мозку. У результаті спостерігається зменшення остеопенії, болю в кістках, ризику переломів та загальне поліпшення якості життя хворих. Деякі прояви патології кісток, наприклад, остеонекроз, остеофіброз та літичні ураження, ліквідувати не можна, але своєчасно встановлений діагноз та вчасно розпочата терапія запобігає розвитку цих незворотних ускладнень.

Інші варіанти ферментної замісної терапії, що впливають на макрофаги, наразі завершили клінічні випробування та зареєстровані в розвинутих країнах: велаглюцераза, людський фермент, який виробляють фібробласти, та фермент рослинного походження – таліглюцераза альфа.

В Україні на сьогодні зареєстровано всі три лікарські засоби, що з одного боку дозволяє розширити лікарський арсенал, але з другого ставить складне питання щодо вибору найбільш ефективного препарату. Зазвичай рідкісність захворювання, що впливає на кількість пацієнтів, складність порівняння груп пацієнтів завдяки їхній неоднорідності, вплив генетичних та неспецифічних факторів на формування індивідуального фенотипу, а також відповіді на лікування суттєво ускладнюють оцінку ефективності різних лікарських засобів при орфанних захворюваннях. Але важливість розробки нових препаратів є надзвичайно актуальною і економічно обґрунтованою. І тому дослідження щодо впливу нового препарату – таліглюцерази альфа – на кістковий мозок і позитивні зміни з боку кісткової тканини, дають надію на те, що хворі з ХГ та лікарі отримають ще один ефективний препарат.

Серцево-судинні ускладнення у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: сучасний погляд на стан проблеми

XIX Національний конгрес кардіологів України, що відбувся 26-28 вересня, окрім тематичних засідань та майстер-класів, включав низку круглих столів, під час яких експерти – представники різних галузей медицини обговорювали найбільш актуальні питання кардіологічної науки та практики. Зокрема, великий інтерес учасників конгресу викликав міждисциплінарний круглий стіл «Серцево-судинні ускладнення у пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2 типу: сучасний погляд на стан проблеми».

Керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко зауважив, що проблемами сполученої патології, зокрема поєднання серцево-судинних захворювань (ССЗ) та цукрового діабету (ЦД), є низька виживаність, ускладнений перебіг усіх хвороб, погана відповідь на лікування та незадовільна прихильність до терапії. Дані шведських реєстрів пацієнтів з ССЗ (n=457473) за 1998-2014 рр. свідчать, що хоча смертність від усіх причин та від ССЗ поступово почала зменшуватися, у хворих на ЦД ці показники все одно залишаються значно вищими. Також наявність ЦД погіршує прогноз у хворих з хронічною серцевою недостатністю (СН) як з фракцією викиду лівого шлуночка <50%, так і >50% (Varela-Roman A. et al., 2005).

Свого часу на перше місце у зниженні серцево-судинного ризику ставилося зменшення рівня глюкози в крові та підтримка його в межах норми. На жаль, ретельний контроль глікемії не дозволяє знизити небезпеку пацієнта з ЦД до рівнів людини з нормальною концентрацією глюкози в крові. Це було підтверджено в кількох клінічних іспитах. Зокрема, у дослідженнях ADVANCE (тривалість 5 років) не було зафіксовано достовірної різниці стосовно серцево-судинних катастроф та прогнозу в групах традиційного та інтенсивного контролю рівня глюкози. У випробуванні VADT (тривалість 6 років) глікемічний контроль також не впливав на частоту основних серцево-судинних подій, смерті та мікросудинних ускладнень. Дослідження ACCORD (тривалість 3,5 року) виявилося ще більш песимістичним: порівняно зі стандартною терапією зазначений підхід, спрямований на досягнення глікованого гемоглобіну <6%, на 20% збільшував загальну та серцево-судинну смертність (Patel A. et al., 2007; Duckworth W. et al., 2009; Hertzel C. et al., 2011). Отже, незважаючи на ретельний глікемічний контроль, у хворих з ЦД зберігається високий серцево-судинний ризик. Імовірно, це пов'язано з тим, що метаболічні розлади впливають на чутливість організму людини до призначуваних ліків. У чоловіків віком від 50 років з ЦД та без ССЗ очікувана тривалість життя зменшується практично на 6 років, у жінок аналогічної групи – на 6,4 року, що робить особливо важливим акцент на профілактику.

Первинна профілактика має проводитися у пацієнтів з ЦД, які не мають в анамнезі серцево-судинних катастроф, однак характеризуються такими факторами ризику, як артеріальна гіпертензія (АГ), гіпер- та дисліпідемія, ожиріння, варіабельність глікемії. Такі хворі становлять >80%. Заходи вторинної профілактики призначені для тих 20% осіб з ЦД, що мають підтверджені ССЗ (інфаркт міокарда, інсульт, СН, нестабільна стенокардія, ураження периферійних артерій) (Shah A.D. et al., 2015).

Метааналіз D. Ettehad (2016), який включав 123 дослідження за участю 613 815 осіб, встановив, що зниження систолічного артеріального тиску (АТ) на 10 мм рт. ст. сприяє зменшенню загальної смертності на 13%. Істотно знизити ризик дозволяє нормалізація ліпідного профілю крові за допомогою статинів як засобів первинної та вторинної профілактики, що було підтверджено в дослідженнях 4S, LIPID, CARE, TNT, HPS, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, JUPITER (Ryden et al., 2007; LaRosa et al., 2005; Shepherd et al., 1995; Downs et al., 1998; Ridker et al., 2008). Застосування ацетилсаліцилової кислоти також бере участь у зниженні ризику серцево-судинних подій у хворих з ЦД, особливо за умов перенесеного інфаркту міокарда.

Цього року Американська асоціація діабету поставила перед цукрознижуючою терапією нові задачі: дане лікування повинно не тільки контролювати глікемію, а й зменшувати ризик розвитку серцево-судинних катастроф і тим самим загальну смертність. Ці завдання обумовили проведення нових масштабних досліджень протидіабетичних лікарських препаратів. Перспективними у цьому аспекті є інгібітори натрійзалежного котранспорту глюкози 2 типу (іНЗКТГ2). Згідно з дослідженням EMPA-REG OUTCOME (n=7020), ці засоби достовірно знижують серцево-судинну смертність. Найближчим часом будуть представлені висновки випробування DECLARE-TIMI 58 (n=17160), яке аналізувало результати вживання дапагліфлозину. Професор О.М. Пархоменко зауважив, що вже нині відомо про сприятливий вплив застосування даного препарату на кількість госпіталізацій з приводу СН та серцево-судинну смертність. У дослідженні реальної клінічної практики CVD Real Nordic (n=91320; 94% приймали дапагліфлозин) було встановлено, що застосування іНЗКТГ2 дозволяє знизити загальну смертність на 49%, кардіоваскулярну – на 47%, кількість значущих кардіоваскулярних подій – на 22%, кількість випадків хронічної СН – на 30%. Важливо, що ефект цих засобів проявляється досить швидко, тому пацієнт дійсно отримує виразні переваги. Крім того, треба наголосити, що іНЗКТГ2 є високобезпечними засобами з низьким ризиком розвитку гіпоглікемії.

Обговорення продовжив **завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський**, який зауважив, що на сьогодні ендокринологи відіграють важливу роль у контролі ССЗ. Це пов'язано з тим, що ЦД являє собою глобальну проблему та вагомий фактор кардіоваскулярного ризику. Крім того, упродовж кількох останніх років визначилася нова здатність цукрознижуючої терапії – зниження серцево-судинної смертності пацієнтів з ЦД. Далі доповідач закликав кардіологів призначати іНЗКТГ2 самотужки, навіть без додаткової консультації ендокринолога, оскільки ці препарати є безпечними та вкрай рідко викликають гіпоглікемію.

У процесі перебігу ЦД серцево-судинний ризик пацієнта поступово наростає, збільшується маса тіла, виникає все більше ускладнень з боку нирок, очей, серця, нервової системи. Ці фактори обумовлюють збільшення ролі покращення якості життя у лікуванні таких хворих.

Основною причиною смерті пацієнтів з ЦД є різноманітні макроваскулярні ускладнення: близько половини таких хворих помирає внаслідок серцево-судинних катастроф. Одним з ранніх ускладнень ЦД є СН, розвиток якої за умов ЦД прискорюється незалежно від віку. СН у пацієнтів з ЦД швидко розвивається, важче перебігає та частіше призводить до смерті, ніж у осіб з нормоглікемією. Варто зазначити, що СН є прогресуючим станом, який згодом усе частіше призводить до потреби у госпіталізації. Підраховано, що медіана виживаності у пацієнтів з СН під час першої госпіталізації становить 2,4 року, під час другої – 1,4 року, третьої – 1 рік, четвертої – 0,6 року (Gheorghiade M. et al., 2005; Setoguchi S. et al., 2007).

Постає питання, як же впливають цукрознижуючі засоби на СН? На жаль, значна їх кількість веде до зростання імовірності розвитку ССЗ. Реєстр пацієнтів з ЦД Kaiser Permanente Northwest Registry (n=8063) продемонстрував, що інсулінотерапія вдвічі збільшує імовірність появи СН, британський аналіз бази даних досліджень загальної практики (n=91521) виявив збільшення відносного ризику формування СН на 18-30% за умов застосування препаратів сульфонілсечовини, а метааналіз даних 20 191 пацієнта з прediабетом та ЦД довів збільшення імовірності розвитку СН у 1,72 раза на тлі прийому тіазолідиндіонів (Nichols, 2005; Tzoulaki et al., 2009; Lago et al., 2007; Monami et al., 2014). Саме тому ключовими пріоритетами у світових рекомендаціях з лікування пацієнтів з ЦД 2 типу є не тільки контроль глікемії, а й вибір препаратів з взаємодоповнюючими механізмами дії для оптимальної комбінованої терапії, мінімізація ризику гіпоглікемії та набору маси тіла, зменшення кількості серцево-судинних ускладнень та смертності.

ІНЗКТГ2 характеризуються низкою сприятливих впливів на фактори серцево-судинного ризику, зокрема дапагліфлозин не тільки зменшує рівень глюкози в крові, а й знижує інсулінорезистентність, мінімізує альбумінурію, стабілізує АТ та масу тіла, протидіє оксидативному стресу, зменшує кількість вісцерального жиру (Inzucchi C.O. et al., 2015; Majewsky C. et al., 2015; Cherney D.Z. et al., 2014). Важливо підкреслити, що застосування дапагліфлозину супроводжується низьким ризиком розвитку гіпоглікемії, але головна мета – це вплив на прогноз, оскільки іНЗКТГ2 здатні покращувати виживаність пацієнтів з ЦД.

У рандомізованому мультицентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні DECLARE TIMI 58 взяли участь більше 17 тис. пацієнтів з 33 країн, зокрема України. 60% когорти учасників становили особи з ЦД без ССЗ, 40% – пацієнти з діагностованими ССЗ без ЦД. Призначення дапагліфлозину призводило до достовірного зниження кількості госпіталізацій з приводу СН та серцево-судинної смертності. Загалом, ефективність та безпечність дапагліфлозину підтверджена потужною доказовою базою (DapaHF, DapaCKD, DELIGHT, CVD REAL, DapaMECH).

Отже, серцево-судинні ускладнення – це основна причина смерті пацієнтів з ЦД. Зі свого боку ЦД є незалежним фактором загрози розвитку СН, яка супроводжується підвищеним ризиком смерті. Дослідження DECLARE TIMI 58 включає велику найрепрезентативнішу на сьогодні вибірку пацієнтів з ЦД. Хоча точні результати ще не представлено, світовій науковій спільноті вже відомо, що дапагліфлозин запобігає госпіталізаціям з приводу СН та зменшує кардіоваскулярну смертність.

Завідувач кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Марина Володимирівна Власенко розпочала виступ з характеристик світової популяції пацієнтів з ЦД 2 типу, яких на планеті налічують близько 377 млн. На жаль, 40-70% цих хворих не вдається досягнути цільових показників глікованого гемоглобіну (7,0%), 85% з них мають надлишкову масу тіла, 71% – підвищений АТ, 65% – підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Відомо, що у пацієнтів з ЦД ризик ССЗ вдвічі більший, ніж у осіб з нормальною концентрацією глюкози.

Більше 90% пацієнтів з ЦД мають щонайменше 2 коморбідних захворювання, зокрема у 82% цих хворих наявна АГ, у 78% – надлишкова маса тіла чи ожиріння, у 35,6% спостерігаються 4 та більше супутніх патологічних станів. Саме тому цукрознижуюча терапія повинна не тільки зменшувати рівень глюкози в крові, а й контролювати патогенез найбільш поширених коморбідних станів, зокрема інсулінорезистентність.

Професор Власенко не погодилась з доповідачами-кардіологами, що контроль глікемії стає другорядним. Безумовно, підтримка рівня глюкози у межах норми має бути обов'язковою складовою лікування пацієнтів з ЦД з/без ССЗ. Але не менш вагомим завданням є запобігання ускладненням, що обумовлює потребу в застосуванні гліфлозинів або іНЗКТГ2.

Продемонстровано, що дапагліфлозин знижує саме рівень вісцерального ожиріння, тобто бере участь у контролі метаболічного синдрому. Це особливо важливо, оскільки на сьогодні жирова тканина розглядається як окремий ендокринний орган, гормони якого лежать в основі патогенезу багатьох захворювань. Наприклад, за умов ожиріння зростає рівень лептину, який підвищує інсулінорезистентність, і зменшується концентрація адипонектину, здатного збільшувати чутливість до інсуліну.

Американська діабетична асоціація стверджує, що при виборі цукрознижуючого препарату потрібно орієнтуватися на ефективність терапії (досягнення цільових показників глікованого гемоглобіну, стабільність рівня глікемії упродовж доби), зручність застосування медикаменту, відсутність розвитку гіпоглікемічних станів, контроль коморбідних захворювань. Значення також мають вартість препарату, його ниркові ефекти та вплив на масу тіла.

Доказова база дапагліфлозину свідчить, що цей засіб швидко та стійко знижує глікемію. Крім того, дапагліфлозин забезпечує стійке зменшення маси тіла, що зберігається приблизно упродовж 4 років після прийому препарату. Важливо, що маса знижується саме за рахунок вісцерального жиру, що було підтверджено даними денситометрії. До того ж дапагліфлозин збільшує кількість адипонектину на 30%, протидіючи формуванню інсулінорезистентності та зменшуючи апоптоз і запалення. Водночас дапагліфлозин забезпечує додаткове зниження АТ (до 9 мм за систолічним АТ) при додаванні до стандартної антигіпертензивної терапії. Варто зазначити, що ефекти дапагліфлозину підтверджені в умовах звичайної клінічної практики (дослідження CVD REAL), без впливу вибору специфічного контингенту для участі у випробуванні.

Отже, дапагліфлозин забезпечує ефективне, швидке та стійке зниження глікемії на будь-якому етапі лікування пацієнтів з ЦД. Додатковими перевагами є зниження АТ, зменшення маси тіла, низький ризик розвитку гіпоглікемій, сприятливий вплив на кардіоваскулярний ризик.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Оновлення в антигіпертензивній терапії відповідно до рекомендацій 2018 року: місце комбінованих препаратів

Незважаючи на всі досягнення сучасної медичної науки, артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з провідних медико-соціальних проблем. АГ є дуже поширеним патологічним станом: у 2015 році у світі нараховувалося 1,3 млрд осіб з цією хворобою, у Центральній та Східній Європі – понад 150 млн (NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Підвищений артеріальний тиск (АТ) виявляється у 30-45% усього дорослого населення планети і в >60% людей віком від 60 років (Chow C.K. et al., 2013). За оцінками експертів, до 2025 року поширеність АГ сягне 1,5 млрд, оскільки показники захворюваності невпинно зростають (Kearney P.M. et al., 2005).

Підвищений АТ – одна з основних причин передчасної смерті. У 2015 році було зареєстровано 10 млн фатальних випадків, пов'язаних з АГ (Forouzanfar M.H. et al., 2017). Найчастіше зростання систолічного АТ (САТ) асоціюється з такими причинами смерті, як ішемічна хвороба серця (4,9 млн/рік), геморагічний інсульт (2 млн, ішемічний інсульт (1,5 млн) (Forouzanfar M.H. et al., 2017). Стійкий зв'язок між показниками АТ та частотою кардіоваскулярних катастроф підтверджено для всіх вікових категорій та расово-етнічних груп (Vishram J.K. et al., 2012; Brown D.W. et al., 2007; Lawes C.M. et al., 2003). У пацієнтів віком до 50 років більш вагомим фактором кардіоваскулярного ризику є діастолічний АТ (ДАТ), однак з часом він поступово зменшується у зв'язку з наростанням жорсткості артерій, і після 50 років більш точним предиктором серцево-судинних подій вважається САТ (Vishram J.K. et al., 2012; Franklin S.S. et al., 1999; Williams B. et al., 2008). Зростання пульсового тиску (різниці між САТ та ДАТ) також має несприятливе прогностичне значення в осіб середнього та похилого віку (Domanski M. et al., 2002; Franklin S.S. et al., 2009).

АГ рідко виникає ізольовано. Зазвичай цей патологічний стан виявляється в сукупності з іншими факторами кардіоваскулярного ризику на кшталт дисліпідемії та порушення толерантності до глюкози. Компоненти таких кластерів кардіометаболічного ризику підсилюють один одного, суттєво погіршуючи прогноз (Berry J.D. et al., 2012).

Під час чергової зустрічі Європейського товариства гіпертензії, яка відбулася 9 червня цього року в Барселоні, було оприлюднено нові рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії з лікування АГ. До рекомендацій попереднього перегляду (2013 року) було внесено кілька змін та оновлень.

Визначення АГ залишилося незмінним, зазнавши лише деяких термінологічних уточнень. Згідно з цим визначенням, АГ – це стійке підвищення офісного САТ ≥140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥90 мм рт. ст., що прирівнюється до середніх результатів амбулаторного моніторування ≥130/80 мм рт. ст. чи показників домашнього моніторування ≥135/85 мм рт. ст. Автори рекомендацій наголосили на важливості скринінгових програм, згідно з якими офісний АТ потрібно вимірювати у всіх дорослих щонайменше раз на 5 років і частіше – щонайменше раз на 3 роки – у осіб з високим нормальним АТ (130-139/85-89 мм рт. ст.).

Діагноз АГ необхідно підтверджувати за допомогою повторних офісних вимірювань під час наступних візитів або позаофісних добових вимірювань (амбулаторного чи домашнього). Поєднання цих методів діагностики АГ дозволяє виявити синдром білого халата чи, навпаки, масковану АГ, що характеризується підвищеними показниками АТ у домашніх умовах і нормальними його значеннями на прийомі у лікаря.

Усі дорослі пацієнти з АГ 1 ступеня (офісний АТ 140-159 / 90-99) віком до 80 років повинні отримувати медикаментозне лікування у разі, якщо їхній АТ не вдається контролювати за допомогою лише зміни способу життя. У пацієнтів високого ризику з АГ 1 ступеня (хворі з кардіоваскулярними захворюваннями, хронічними хворобами нирок, опосередкованим АГ ураженням органів-мішеней) чи осіб з вищими ступенями АГ (САТ >160 мм рт. ст.) фармакотерапію необхідно розпочинати одночасно зі змінами способу життя. У пацієнтів від 80 років, які досі не лікувалися з приводу АГ, слід розпочинати антигіпертензивну терапію за умов офісного САТ ≥160 мм рт. ст. Таких хворих треба оцінювати виключно індивідуально, не відмовляючись від лікування АГ лише через старечий вік.

Цільовим показником САТ для осіб віком <65 років є цифри 130-139 мм рт. ст., однак автори рекомендацій зазначають, що якщо пацієнт добре переносить лікування, потрібно прагнути до САТ 120-129 мм рт. ст. Зниження САТ <120 мм рт. ст. не рекомендується, оскільки при такому рівні АТ баланс між перевагами та ризиками може бути суперечливим. Межами цільових показників ДАТ для більшості категорій пацієнтів (з АГ та цукровим діабетом (ЦД), хронічними хворобами нирок, ішемічною хворобою серця, інсультом / транзиторними ішемічними атаками, віком від 80 років) є 70-79 мм рт. ст. незалежно від рівня ризику та коморбідних станів.

Базовим підходом до контролю АТ є зміна способу життя, а саме: обмеження вживання натрію, помірне вживання алкоголю, здорове харчування, регулярне фізичне навантаження, контроль маси тіла та припинення куріння. Впровадження цих заходів у щоденне життя дозволяє відтермінувати старт медикаментозної терапії або доповнити антигіпертензивну дію медикаментів.

Препаратами першої лінії терапії АГ залишилися ті ж самі 5 класів засобів: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), бета-блокатори (ББ) та діуретики. Ці класи підтвердили сприятливий вплив на АТ та зменшення кількості кардіоваскулярних подій у великих рандомізованих дослідженнях, тому показані як основа будь-якої антигіпертензивної терапії. Нові рекомендації особливо підкреслюють вагому роль комбінованого лікування. Здебільшого монотерапія не дозволяє досягти цільових показників АТ, особливо тепер, коли для пацієнтів, що добре переносять лікування, ці дані дещо зменшилися. Стартова терапія комбінацією двох засобів повинна стати звичним лікуванням АГ. Винятками з цього правила є пацієнти з незначним підвищенням АТ від цільового рівня, які можуть досягнути такого показника за допомогою одного антигіпертензивного агента, і особи старечого віку або ослаблені пацієнти похилого віку, що потребують м'якшого зниження АТ. Один із провідних етіологічних чинників недостатнього контролю АТ – низька прихильність до лікування. Фіксовані комбінації (ФК) антигіпертензивних препаратів дозволяють отримувати переваги щонайменше двох медикаментів при вживанні однієї таблетки. На сьогодні відомо, що двокомпонентні ФК пришвидшують досягнення цільових показників, збільшують ефективність та передбачуваність контролю АТ.

Призначення ФК двох засобів є головною стратегією сучасної стартової антигіпертензивної терапії, а за потреби призначаються також трикомпонентні ФК (рис. 1, 2). Для більшості пацієнтів рекомендована стартова терапія передбачає застосування ІАПФ/БРА у сполученні з БКК чи тіазидним/тіазидоподібним діуретиком. У разі потреби в потрійній комбінації призначається сполучення ІАПФ/БРА, БКК та сечогінного засобу названих вище груп. ББ застосовуються при наявності специфічних показань (стенокардія, постінфарктний кардіосклероз, серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, тахіаритмії). Безсумнівно, окрім контролю АТ, пацієнти з АГ потребують модифікації супутніх факторів ризику. Для цього призначаються статини та низькодозові препарати ацетилсаліцилової кислоти (Williams B., Mancia G., 2018).

Отже, одним з найвагоміших нюансів нових рекомендацій є невідкладний старт лікування комбінованою терапією. Серед ФК, наявних на фармацевтичному ринку України, поєднанням європейської якості та доступної ціни увагу привертають засоби виробництва ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс» (Угорщина). Зокрема, препарат Хартил-АМ містить рекомендоване для ініціації та подальшого продовження

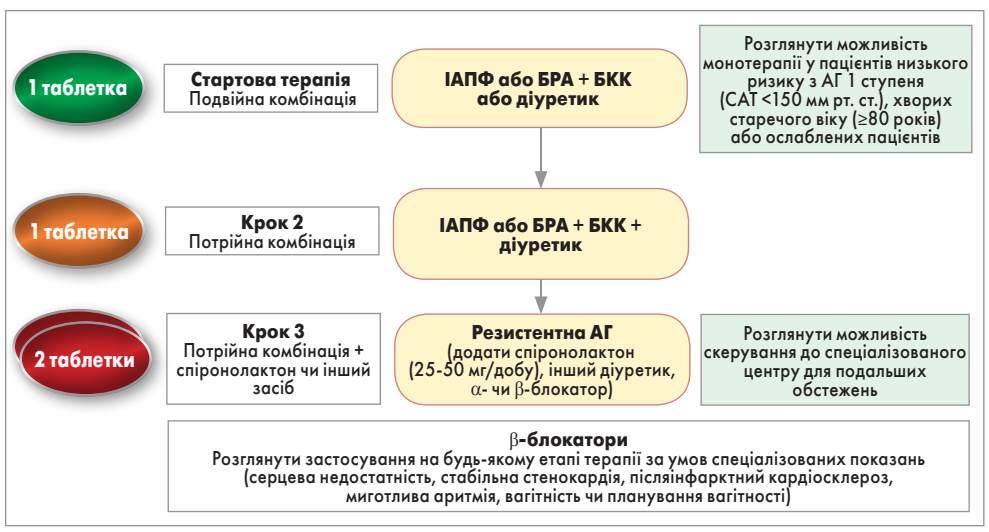


Рис. 1. Стратегія базової фармакотерапії неускладненої АГ

Примітки. Такий алгоритм також підходить більшості пацієнтів з ураженням органів, опосередкованим АГ; цереброваскулярними захворюваннями, ЦД, хворобами периферійних артерій.

антигіпертензивної терапії сполучення ІАПФ раміприлу та БКК амлодипіну. Наявна широка лінійка доз (5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг, 10/10 мг) дозволяє ретельно підібрати оптимальне лікування для будь-якого пацієнта. Раміприл відчутно зменшує периферійний опір артерій. Одна з головних переваг раміприлу – 24-годинна тривалість дії, яка дозволяє застосовувати препарат 1 р/добу. Другий компонент Хартилу-АМ амлодипін характеризується двома головними ефектами: антигіпертензивним та антиангінальним. Антигіпертензивний реалізується через безпосередню релаксуючу дію на непосмуговані м'язи судин; антиангінальний – за допомогою розширення периферійних артеріол і, відповідно, зменшення постнавантаження, та шляхом покращення надходження кисню до міокарда внаслідок розширення коронарних судин.

Поєднання ІАПФ та БКК дозволяє одночасно впливати на два провідних механізми розвитку АГ: підвищену активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та збільшений периферійний опір судин. Крім того, БКК реалізують м'який діуретичний ефект. Впливи ІАПФ та БКК є взаємодоповнюючими, крім того, одночасне застосування цих препаратів дозволяє зменшити частоту набряків нижніх кінцівок – частого побічного ефекту БКК дигідропіридинового типу (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Organizators, 2000; Weir M.R., 2007). M. Olszanecka-Glinianowicz та співавт. (2014) порівняли ефективність та безпечність ФК раміприл/амлодипін з параметрами вільної комбінації цих засобів. У дослідженні взяли участь 24 240 осіб. Було встановлено, що упродовж спостереження перехід на ФК дозволив збільшити ефективність антигіпертензивної терапії з 32,9 до 76,5%. Переносимість даної ФК була охарактеризована як хороша та дуже хороша в 96,4-98,8% учасників (за даними трьох візитів до лікаря). Побічні ефекти фіксувалися лише в 0,35% пацієнтів.

G. Simonyi та співавт. (2016) з'ясували, що ФК раміприл/амлодипін забезпечувала значно кращу прихильність пацієнтів до лікування, ніж ФК раміприл/гідрохлортіазид. Через 2 міс вживання комбінації раміприлу з діуретиком припинило 42% учасників, тоді як усі хворі групи раміприл/амлодипін продовжили призначену терапію. Через 1 рік спостереження лікування дотримувалися 29% учасників групи ІАПФ з діуретиком та 54% осіб групи ІАПФ/БКК. Враховуючи важливість повноцінної прихильності до антигіпертензивної терапії при належному контролі тиску упродовж життя, цей аспект є надзвичайно важливим, тому лікарю слід орієнтуватися на комбінації, які характеризуються найвищими рівнями комплайєнсу.

Сполучення раміприлу з амлодипіном продемонструвало високу ефективність і у пацієнтів з ЦД у відповідній підгрупі дослідження RAMONA. Через 4 міс лікування показники АТ учасників цього дослідження на тлі застосування даної ФК знизилися з 157,5/91,3±9,6/7,6 мм рт. ст. до 130,9/79,6±7,4/5,8 мм рт. ст. Паралельно було відзначено сприятливі зміни ліпідного профілю та покращення контролю метаболізму глюкози. Пацієнти відмінно переносили лікування (Simonyi G., 2016).

У наш час не викликає сумнівів, що АГ тісно пов'язана з ішемічною хворобою серця. Дослідження INTERHEART показало, що підвищення АТ є одним з найвагоміших факторів ризику інфаркту міокарда (Yusuf D. et al., 2004). Нещодавний метааналіз досліджень антигіпертензивної терапії стверджує, що кожні 10 мм рт. ст. зниження САТ супроводжуються зниженням імовірності розвитку ішемічної хвороби серця на 17% (Ettehad D. et al., 2016). Встановлено, що в пацієнтів з АГ та ішемічною хворобою серця прогноз після інфаркту міокарда покращують такі засоби, як ББ та блокатори ренін-ангіотензинової системи (Law M.R. et al., 2009). ББ відіграють особливо важливу роль у лікуванні таких хворих, оскільки зменшують потребу міокарда в кисні. За умов наявності ішемічної хвороби серця оновлені рекомендації з лікування АГ виводять ББ у першу лінію стартової терапії.

Препарат Алотендин (ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина) містить БКК амлодипін у сполученні з ББ бісопрололом, що дозволяє рекомендувати цей засіб особам з АГ та стабільними формами ішемічної хвороби серця. Лінійка доз Алотендину також є досить широкою і включає варіанти 5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг. Спираючись на індивідуальні характеристики хворого (вік, рівень АТ, частота серцевих скорочень (ЧСС), наявність/відсутність аритмії, переносимість окремих груп антигіпертензивних засобів тощо), лікар має можливість обрати найбільш адекватну дозу для кожного пацієнта. Бісопролол є класичним селективним блокатором β1-адренорецепторів, який, як і амлодипін, чинить подвійну дію: антигіпертензивну та антиангінальну. Механізми впливу бісопрололу включають зниження хвилинного об'єму серця, зменшення симпатичної стимуляції периферійних судин, пригнічення вивільнення реніну, зниження потреби міокарда в кисні. В огляді U. Gottwald-Hostalek та співавт. (2016) стверджується, що застосування ФК амлодипін/бісопролол є особливо ефективним у зв'язку з різними, але взаємодоповнюючими механізмами дії цих засобів. Крім того, використання даної ФК дозволяє зменшити дози обох компонентів, у такий спосіб мінімізуючи ризик дозозалежних побічних ефектів, зокрема набряку стоп. Авторське дослідження цієї ж групи науковців (2015) передбачало переведення на ФК бісопролол/амлодипін пацієнтів, яким не вдалося досягти контролю АТ на тлі монотерапії будь-яких з перерахованих препаратів. Через 6 тиж лікування цією ФК у дозі 5/5 мг у 83,2% пацієнтів було досягнуто цільових показників АТ. Лікування бісопрололом/амлодипіном добре переносилося у всіх дозових режимах; тяжких побічних реакцій не спостерігалося. D. Czarnecka та співавт. (2015) проаналізували дані 4 288 пацієнтів з АГ, що приймали ФК бісопрололу та амлодипіну. Через 6 міс лікування відмінні показники прихильності до лікування були зафіксовані у 82% учасників, хороші – у 15%. Крім зменшення САТ та ДАТ, автори відзначили зменшення середнього пульсового АТ (з 58,8 до 52,2 мм рт. ст.), а також падіння середньої ЧСС з 75 до 68 уд./хв.

Клінічні приклади лікування АГ відповідно до сучасних рекомендацій

1. Пацієнтка З., 58 років, звернулася до лікаря уперше. Офісний АТ 165/105 мм рт. ст., середній АТ при домашньому моніторуванні 160/100 мм рт. ст. При електрокардіографії виявлено гіпертрофію лівого шлуночка. Фракція викиду в нормі (55%). Супутні захворювання відсутні. *Рекомендація*: цільовим АТ для пацієнтки є <140/90 мм рт. ст., при хорошій переносимості лікування – 130/80 мм рт. ст. Оскільки хвора належить до групи пацієнтів з АГ 2 ступеня та має опосередковане АГ ураження серця, розпочинати треба з комбінації двох антигіпертензивних засобів, наприклад Хартил-АМ, 5/5 мг, 1 р/добу у той самий час. Здатність раміприлу як представника ІАПФ зменшувати гіпертрофію лівого шлуночка є додатковим аргументом на користь цього засобу.

2. Пацієнт Р., 65 років, офісний АТ 170/100 мм рт. ст., ЧСС 80 уд./хв. Супутній діагноз «ішемічна хвороба серця; постінфарктний кардіосклероз (передньоверхівковий інфаркт міокарда без підйому сегмента ST); серцева недостатність II функціонального класу за New York Heart Association (NYHA) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (40%)». *Рекомендація*: оскільки цей хворий належить до групи високого ризику та має супутній постінфарктний кардіосклероз, варто призначити комбінований двокомпонентний засіб, що містить ББ, наприклад Алотендин 5/5 мг 1 р/добу зранку. ЧСС на верхній межі норми додатково обумовлює необхідність призначення ББ.

3. Пацієнтка Ф., 30 років, офісний АТ 170/100 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 88/хв, періодичні надшлуночкові екстрасистоли. Супутній діагноз «ЦД 2 типу, стадія субкомпенсації; діабетична нейропатія нижніх кінцівок». *Рекомендація*: хоча у пацієнтки спостерігається АГ 1 ступеня, у зв'язку з супутнім ускладненим діабетом вона належить до групи дуже високого ризику, тому потребує невідкладного початку фармакотерапії. Висока ЧСС та наявність аритмії обумовлюють доцільність призначення комбінації на основі ББ, наприклад Алотендину, 5/5 мг 1 р/добу зранку. Крім того, рекомендовано холтерівське моніторування для встановлення частоти екстрасистол упродовж доби.

4. Пацієнт Н., 82 роки, АТ 190/100 мм рт. ст. Супутніх захворювань немає, з приводу АГ раніше не звертався. Рекомендація: пацієнти з 3 ступенем АГ потребують щонайменше двох антигіпертензивних засобів для контролю АТ. Комбінацією першої лінії є сполучення ІАПФ/БРА з БКК, наприклад Хартил-АМ. Розпочати потрібно з найменшої дози (5/5 мг). Якщо досягти цільового АТ не вдалося, а пацієнт добре переносить лікування, можна підвищувати дозу до досягнення АТ 140/90 мм рт. ст. Рандомізовані контрольовані дослідження показали, що БКК зменшують імовірність розвитку інсульту, що підкреслює важливість їхнього застосування в осіб похилого та старечого віку, серед яких частота інсультів є найвищою.

Алгоритм вибору антигіпертензивної терапії

Як було зазначено вище, оптимальним стартом антигіпертензивної терапії є ФК ІАПФ/БРА з БКК або тіазидним діуретиком. У разі відсутності ефекту пацієнта необхідно перевести на трикомпонентну комбінацію. Якщо ж і вона не дозволила досягти цільового АТ, необхідно додати четвертий препарат (спіронолактон, інший діуретик, ББ, альфа-адреноблокатор).

Отже, однією з головних засад фармакотерапії АГ є застосування ФК з метою покращення прихильності до лікування. ФК Хартил-АМ та Алотендин (ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина) входять до складу сучасних антигіпертензивних агентів у різних дозових сполученнях, що забезпечує підбір адекватного терапевтичного режиму для абсолютної більшості хворих.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

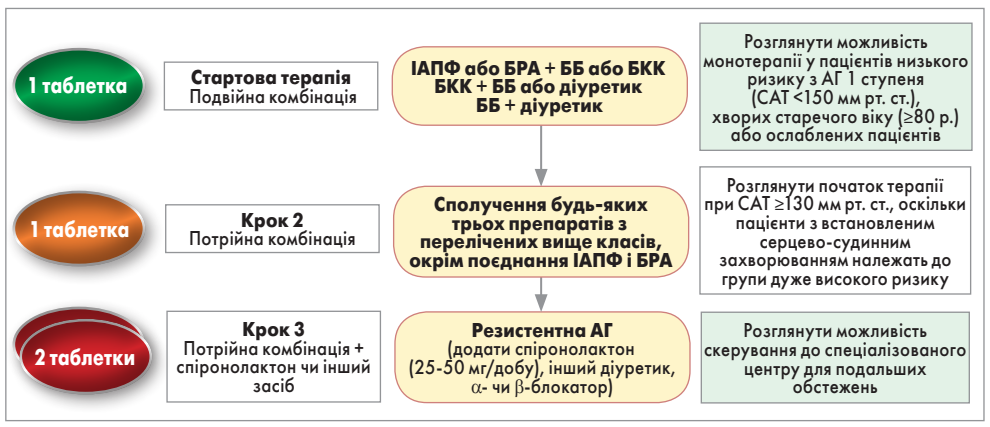


Рис. 2. Стратегія фармакотерапії АГ у комбінації з ішемічною хворобою серця

О.Я. Королюк, к.м.н., **О.М. Радченко**, д.м.н., професор, кафедра внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у регуляції артеріального тиску: огляд літератури

О.Я. Королюк

О.М. Радченко

Продовження. Початок у № 20.

В останні роки в процесі дослідження науковці зробили важливе відкриття – проренінові рецептори (ПРР) мають функцію, незалежну від зв'язування реніну та проренину. Вона полягає в забезпеченні збірки, стабільності та функціонування H^+-АТФази вакуолярного типу (V-АТФази) – ферментної системи, що складається з домену протонної транслокації V0, домену помпи V1 та двох допоміжних білків – Ac45 і ПРР.

Інакше кажучи, ця система використовує енергію від гідролізу АТФ для отримання протонного градієнта. V-АТФази присутні практично у всіх типах клітин еукаріотів, переважно локалізовані на мембранах внутрішньоклітинних структур і беруть участь у переміщенні везикул, поєднаному транспортуванні та деградації білків [47, 45]. У деяких клітинах вони розміщені в плазматичній мембрані, зокрема в остеокластах, де задіяні в процесах резорбції кісткової тканини, а також у клітинах збірних трубок ниркових канальців, де регулюють кислотно-лужний гомеостаз [49, 50]. Важливість ПРР у функціонуванні цієї системи встановлена після доведення, що його відсутність навіть на тканинному рівні призводить до летальних наслідків. Для прикладу: піддослідні тварини з нокаутом рецептора не виживають на ранніх фазах внутрішньоутробного розвитку, абляція рецепторів у кардіоміоцитах спричиняє смерть від серцевої недостатності (СН), а нокаут у подоцитах – летальні випадки внаслідок гломерулосклерозу в середньому за 3 тижні [51-53, 45].

Ще однією функцією ПРР, незалежною від реніну та проренину, є участь у сигнальних шляхах Wnt [54]. Білки Wnt мають складну структуру, що нагадує кисть руки. Це фактори росту, необхідні для нормального розвитку ембріона, а у дорослих – для процесів проліферації, міграції та полярності клітин. Порушення передачі сигналів через шлях Wnt спричиняє дегенеративні та онкологічні захворювання у людини. Їхній вплив на клітини-мішені здійснюється через зв'язування з рецепторами – трансмембранним білком Фрайзелда (Fz) та ліпопротеїнами низької густини (LRP 5/6). У шляху Wnt/β-катенін ПРР є адаптером між Fz та LRP 5/6, а протонний градієнт, що генерується V-АТФазою, необхідний для фосфорилювання LRP 5/6 та активації β-катеніну [55].

Ренін належить до родини аспартат протеаз, до якої також відносять пепсин, катепсин та хімозин [33, 34]. Основним компонентом його активного центра є специфічний субпідрозділ (S3sp), відмінний від інших аспартат протеаз, каталітична активність якого зумовлена двома залишками аспарагінової кислоти, що розташовані на кожній із часток. Активний центр може вмістити 7 амінокислотних залишків єдиного відомого на сьогодні субстрату – ангіотензиногену, до якого фермент має високу специфічність. За хімічною структурою ангіотензиноген є глікопротеїном, що містить 452 амінокислотних залишки, належить до α2-глобулінів та синтезується насамперед у печінці, а також у серці, судинах, нирках та жировій тканині. Після розщеплення пептидного зв'язку між лейциновим та валіновим амінокислотними залишками (Лей10-Вал11) в активному центрі реніну ангіотензиноген перетворюється у декапептид ангіотензин I (ангіотензин, ангіотензин$^{1-10}$) [34, 48].

Внаслідок відщеплення С-кінцевого дипептиду від молекули ангіотензин I утворюється октапептид ангіотензин II (ангіотензин$^{1-8}$). Ця реакція каталізується ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ) з родини цинковмісних металопротеїназ. За хімічною структурою АПФ є дипептидилкарбоксипептидазою, оскільки відщеплює дві амінокислоти з карбоксильного кінця пептидів [56]. Це ектофермент, вбудований у клітинну мембрану, звідки вивільняється у кров. Ідентифіковано дві різні ізоформи АПФ – соматичну (сАПФ) і тестикулярну (тАПФ), які транскрибуються з одного гена на різних сайтах ініціації. Соматична ізоформа – це великий білок з цитоплазматичним хвостом та двома гомологічними каталітичними доменами N і C. Він синтезується в ендотелії судин. Експресію АПФ знайдено у легенях, проксимальних канальцях нирок, серці, дванадцятипалій кишці, запальних клітинах. Порівняно із соматичною ізоформою, тАПФ має у 1,5 раза меншу атомну масу та єдиний каталітичний домен С. Ця ізоформа виявлена лише у дозріваючих і зрілих сперматозоїдах [57] (рис. 6). Раніше каталітичні домени АПФ вважалися еквівалентними, але в останні роки з'ясовано, що ці активні сайти мають цілком різні функції in vivo. Отже, С-кінцевий домен АПФ відповідає за утворення ангіотензину II, а у тестикулярній формі контролює чоловічу фертильність, а саме: здатність сперматозоїдів зв'язуватися з незаплідненими овоцитами [58, 59]. Натомість N-кінцевий домен гідролізує тетрапептид N-ацетил-серил-аспартил-лізил-пролін (AcSDKP), що регулює гемопоетичну проліферацію стовбурових клітин та запобігає проліферації фібробластів у міокарді, аорті, нирці та легенях після їхнього пошкодження [60, 58, 62, 63, 65]. Деградацію брадикініну, субстанції Р, рилізинг фактора лютеїнізуючого гормона можуть каталізувати обидва домени сАПФ [66, 18].

Отже, окрім розщеплення ангіотензин I, соматична форма АПФ гідролізує гептапептид ангіотензин$^{1-9}$ у біологічно неактивний ангіотензин$^{1-5}$, інактивує два пептиди-вазодилататори (брадикінін та каллідін), відповідає за деградацію регулятора проліферації стовбурових клітин та фібробластів N-ацетил-серил-аспартил-лізил-проліну, бере участь у біохімічних перетвореннях нейропептидів (нейротензину, енкефалінів), відіграє роль у процесах атерогенезу і запалення [15, 67]. Для прикладу, у макрофагах розірваних і гіперцелюлярних атеросклеротичних бляшок виявлено підвищений вміст АПФ, тоді як у макрофагах фіброзних бляшок кількість АПФ була незначною [68]. Це вказує на роль АПФ у дестабілізації атеросклеротичних бляшок.

Сучасні дослідження продемонстрували, що, окрім гідролітичної функції, АПФ також має здатність передавати внутрішньоклітинні сигнали. Зокрема, зв'язування з ІАПФ (раміприлатом чи периндоприлатом) або брадикініном призводить до фосфорилювання ферменту, що запускає сигнальний каскад в ендотеліальних клітинах. Тобто АПФ є сигнальною молекулою для ІАПФ, що ймовірно забезпечує позитивний вплив цих речовин на серцево-судинну систему, чого не спостерігається при зв'язуванні АПФ з ангіотензином I [69].

Ангіотензин II є потужним вазоконстриктором. Окрім того, через рецептори 1 типу він стимулює виділення клубочковою зоною кори надниркових (zona glomerulosa) гормона альдостерону, сприяючи переміщенню холестеролу у мітохондрії, де останній перетворюється у прегненолон. Внаслідок низки хімічних реакцій утворюється кортикостерон, з якого синтезується альдостерон у присутності альдостерон синтази. Альдостерон індукує експресію трьох генів, пов'язаних з поглинанням води, які забезпечують регуляцію водно-електролітного балансу: ENaC3 – епітеліальний натрієвий канал 3, SGK1 – сироватково / глюкокортикоїд регульована кіназа-1, натрій-калій АТФаза [70, 71].

Вазоконстрикція та підвищення секреції альдостерону – це швидкі ефекти ангіотензину II. Іншими проявами швидкої дії є: підвищені спрага і потреба в кухонній солі, виділення антидіуретичного гормона, посилення всмоктування натрію в кишечнику, що призводить до затримки рідини; підвищена скоротливість міокарда, що збільшує серцевий викид; підвищення активності симпатичної нервової системи [72]. Тривалими ефектами ангіотензину II є структурні зміни (ремоделювання) серцево-судинної системи: гіперплазія непосмугованих м'язів судинної стінки та міокарда, відкладання компонентів позаклітинного матриксу, сенсибілізація кровоносних судин до низьких концентрацій вазоконстрикторів [15].

Також вченими нещодавно встановлено, що у людини ангіотензин II є потужним конкурентним та селективним інгібітором соматичної ізоформи АПФ з високою селективністю до активного сайту С-домену. Аналіз структури комплексу С-домен АПФ-ангіотензин II показав, що передостанній амінокислотний залишок у молекулі ангіотензину II (пролін) забезпечує стійкість до гідролізу ангіотензину I. Таке пригнічення АПФ ангіотензину II створює механізм негативного зворотного зв'язку, що забезпечує збереження субстрату для альтернативних ферментів (рис. 7) та, очевидно, відіграє роль у природній регуляції гомеостазу компонентів РААС, незалежній від реніну. Оскільки концентрація циркулюючого ангіотензину II досить низька, цей ефект може мати значення у тканинах, зокрема у серці та нирках, де його рівень значно вищий [18].

Дія ангіотензину II реалізується через специфічні трансмембранні рецептори чотирьох типів, що розміщені на зовнішніх мембранах ефекторних клітин. Зв'язування ангіотензину II із G-білком рецепторів призводить до їхньої активації. Найбільш вивченими є рецептори першого та другого типів, що виявлені у серці, печінці, нирках, надниркових, матці, головному мозку, периферійних симпатичних нервах, лімфатичних органах, ендотеліальних і непосмугованих м'язових клітинах судин, фібробластах і макрофагах [73, 74].

Рецептори ангіотензину першого типу (РА1) зумовлюють усі основні ефекти ангіотензину II: вазоконстрикцію, інотропну дію, гіпертрофію міокарда, стимуляцію продукції альдостерону та вазопресину, вивільнення катехоламінів із надниркових і пресинаптичних мембран [75]. Зв'язування ангіотензину II з РА1 спричиняє також прозапальний ефект завдяки активації

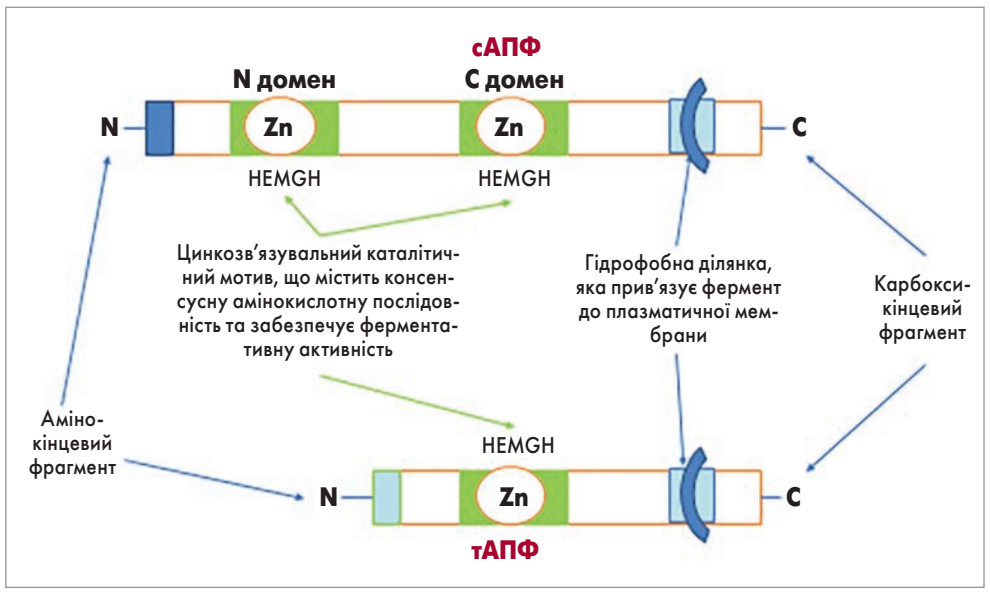


Рис. 6. Будова ізоформ ангіотензинперетворювального ферменту [58]

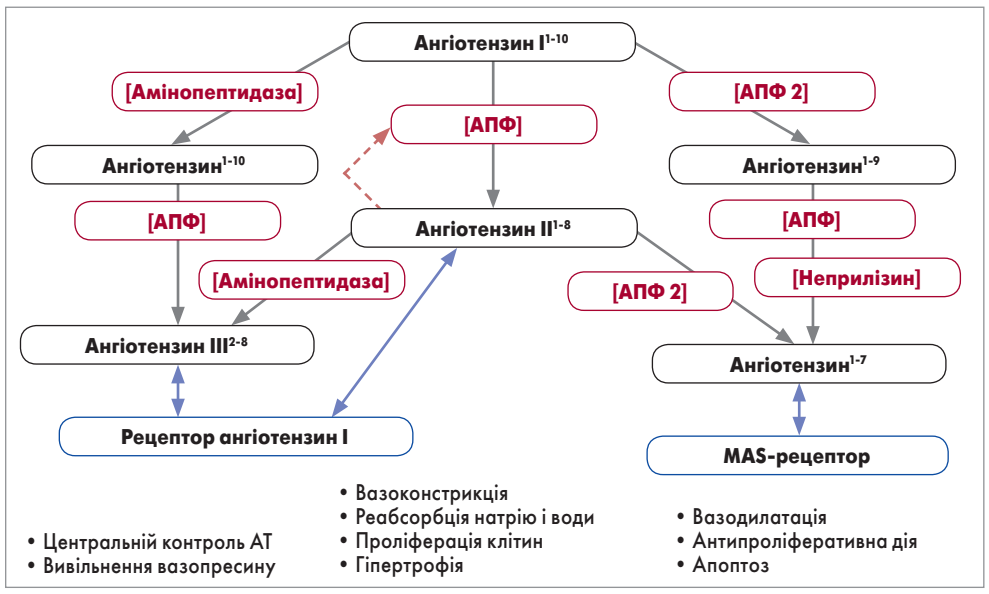


Рис. 7. Регуляція гомеостазу тканинних компонентів РААС

внутрішньоклітинного сигнального каскаду ядерного фактора транскрипції каппа В (NF-kB), стимуляції секреції фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6 та циклооксигенази-2 та активації системи комплементу [14, 76-78]. Вважається, що ангіотензин II є медіатором дисфункції ендотелію та атерогенезу, оскільки регулює експресію молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1, P-селектин), стимулює утворення супероксид-аніонів, перекисне окислення ліпідів та утворення металопротеїназ, інактивує окис азоту (NO) і простациклін, сприяє проникненню моноцитів і лімфоцитів в атеросклеротичну бляшку, підвищує окислення ліпопротеїнів низької густини у макрофагах [79, 80, 81, 82]. Ще однією властивістю ангіотензину II є стимуляція росту клітин. Спричиняючи гіпертрофію мезангіоальних клітин, він сприяє гломерулосклерозу. Разом з іншими гемодинамічними ефектами РААС це відіграє ключову роль у прогресуванні хронічного захворювання нирок [83]. Блокада РА1 є основним механізмом дії блокаторів рецептора ангіотензину II (БРА II), внаслідок чого відбувається пригнічення вказаних ефектів.

Рецептори ангіотензину II (РА2) вважаються фізіологічною противагою РА1. Активація РА2 може безпосередньо протидіяти РА1-залежним ефектам ангіотензину II через гетеродимеризації обох рецепторів на поверхні клітини. Це спричиняє протизапальну та гіпотензивну дію [84]. Іншим способом антагонізму є блокування сигналів ангіотензину II з РА1 сигналами з РА2 через негативні перехресні перешкоди у цитоплазмі клітин [85]. Найбільше РА2 виявлено у тканинах ембріона, але у перші тижні після народження їхня кількість різко знижується, що свідчить про участь рецепторів у процесах проліферації та диференціації тканин [83, 86]. В організмі дорослої людини РА2 виявлені у мозковому шарі кори надниркових, матці, яєчниках, ендотелії судин, серці та мозку. Їхня активація спричиняє вазодилатацію та гальмування росту клітин [87]. В інтерлобулярних артеріях нирок РА2 пригнічують біосинтез реніну та утворення ангіотензину II, регулюють натрійурез і клубочковий кровотік [88]. Експресія РА2 значно посилюється при інфаркті міокарда, хоча рівень експресії рецепторів цього типу в серці набагато нижчий, ніж у інших тканинах [89, 85]. Точна патофізіологічна роль РА2 вивчена недостатньо, але дослідження in vivo виявили їхню здатність поліпшувати функцію серця після ішемії /некрозу, сповільнювати процеси ремоделювання міокарда і судинної стінки та зменшувати запалення [87].

Рецептори ангіотензину III виявлені на мембранах нейронів, їхня функція невідома.

Рецептори ангіотензину IV (РА4) – це інсулін-регульована мембранна амінопептидаза, що активується ангіотензином IV. Вони знайдені на ендотеліоцитах, у серці, легенях, нирках, наднирниках та центральній нервовій системі. РА4 беруть участь у регуляції пізнавальних функцій, виділенні окситоцину, експресії молекул адгезії та ймовірно відіграють роль у патогенезі протеїнурії [90-95].

Пептидні ланцюги ангіотензину I та II можуть розщеплюватися у декількох місцях різними видами пептидаз – амінопептидазами, карбоксипептидазами чи ендопептидазами. Утворені пептиди циркулюють у крові та мають ефекти, відмінні від ангіотензину II [96]. Недавно описано нові форми ангіотензину, зокрема продукти розщеплення ангіотензину II, – ангіотензин III та IV, а також ангіотензин[1-5], ангіотензин[1-7] та ангіотензин[1-9] [97-101].

Ангіотензин III (2-8 пептид) утворюється з ангіотензину II під дією амінопептидази А, яка розщеплює зв'язок аспарагінова кислота$_1$ – аргінін$_2$. Це основний представник РААС у мозку. Порівняно з ангіотензином II, його вазопресивний ефект на 60% слабший, але здатність продукувати альдостерон така сама. Ангіотензин III також стимулює спрагу та виділення вазопресину, не впливає на функцію нирок, але через ниркові РА2 може посилювати натрійурез. Ангіотензин III та дрібні пептиди, які утворюються внаслідок його метаболізму, здатні зв'язуватися з РА1 та РА2 [96, 102, 718].

Ангіотензин IV (3-8 пептид) є гексапептидом, що утворюється за допомогою відщеплення аргініну від N-кінця ангіотензину III під дією амінопептидази М або безпосередньо з ангіотензином II під дією D-амінопептидази. Зв'язуючись з РА4, ангіотензин IV активує NF-kB, прозапальні фактори (моноцитарний хемотаксичний білок-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини, молекула міжклітинної адгезії-1) та інгібітор-1 активатора плазміногена [96]. У серці ангіотензину IV здатний зменшувати викид лівого шлуночка та тиск у ньому, підвищуючи при цьому чутливість до збільшення тиску під час систоли та швидкість релаксації під час діастоли [104]. В артеріях легень цей пептид підвищує активність ендотеліальної NO-синтази та вміст внутрішньоклітинного цГМФ в ендотеліоцитах [105]. У нирках він збільшує кровотік у кірковій речовині, не впливаючи на рівень АТ, і зменшує транспорт Na^+ у проксимальних канальцях, але, зв'язуючись з РА1, може спричиняти і вазоконстрикцію [106, 107]. У головному мозку ангіотензин IV бере участь у регуляції локального кровотоку та покращує когнітивні функції при амнезії [108, 109].

Ангіотензин[1-7] є активним гептапептидом РААС, що протидіє ефектам ангіотензину II, зокрема спричиняє вазодилатацію. Він може утворюватися двома шляхами: 1) з ангіотензином I за участю нейтральних ендопептидаз, наприклад, неприлізину, ендопептидази 24.11; 2) з ангіотензином II під дією пролілендопептидази, пролілкарбокси-пептидази або АПФ 2, який розщеплює зв'язок пролін$_7$-фенілаланін$_8$ [110, 111, 169]. Іншими властивостями ангіотензину[1-7] є кардіоренопротекція, покращення ендотеліальної функції, антигіпертрофічна, антифібротична, антиаритмічна, антитромботична та протизапальна дія, які реалізуються через Mas-рецептори, що включають онкоген-кодований G-білок [113, 114]. Описана також роль цього пептиду при АГ, гіпертрофії міокарда, застійній СН, інфаркті міокарда, хронічних захворюваннях нирок, діабетичній нефропатії, цирозі печінки, гестаційному діабеті та прееклампсії [115-120]. Під дією АПФ ангіотензину[1-7] метаболізується у неактивний ангіотензин[1-5].

АПФ 2 також каталізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин[1-9]. АПФ 2 має один каталітичний домен, а ген, що кодує її синтез, локалізований у Х-хромосомі. За своєю природою це екзопептидаза, що є інтегральним мембранним глікопротеїном 1 типу та виявляється у більшості тканин з максимальною експресією в ендотелії (особливо в аорті), серці, нирках та гіпоталамусі [99, 121]. У серцево-судинній системі цей фермент, очевидно, має більше значення у регуляції тканинного рівня ангіотензину II, ніж АПФ [122]. АПФ 2 високо специфічний до ангіотензину I та II, але не здатний метаболізувати брадикінін [123]. На ангіотензин[1-7] та АПФ 2 не впливають ІАПФ та БРА II. До того ж під впливом цих препаратів рівні АПФ 2 та ангіотензину[1-7] підвищуються, особливо у міокарді та нирках [121, 86, 107].

Ангіотензин[1-5] та ангіотензин[1-9] вважаються неактивними пептидами [15, 61].

Отже, відповідно до сучасних уявлень РААС – це не пресорна система, а система з подвійними функціями. Її судинозвужувальні/проліферативні та судинорозширювальні/антипроліферативні ефекти визначаються балансом між АПФ та АПФ2. Підвищена активність АПФ і/або знижена активність АПФ 2 посилює утворення ангіотензину II та розпад ангіотензину[1-7], що спричиняє вазоконстрикцію та стимулює проліферацію, тоді як підвищена активність АПФ2 та/або знижена активність АПФ веде до протилежного ефекту [64, 112].

Список літератури знаходиться в редакції.

АНОНС

Назустріч знаменній події

17-19 квітня 2019 р. відбудеться X Ювілейний Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації». Організовують захід НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика, компанія LMT. Захід проводиться за підтримки Президента України, КМУ, МОЗ, Київської міської державної адміністрації та під патронатом Комітету з питань охорони здоров'я ВР.

Результати 9 років роботи Форуму вражають. Його відвідало більше 100 тис. фахівців з усіх куточків України та зарубіжних країн. Відбулося понад 700 конференцій, симпозіумів, семінарів, майстер-класів. Власним досвідом і цінними порадами з учасниками поділилися більше 5 тис. поважних спікерів.

На 3 дні Міжнародний виставковий центр, де проходитиме Форум, перетвориться на епіцентр подій. У рамках заходу відбудуться: Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO, де буде представлено повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній; Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO, на якій презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби; VIII Міжнародний медичний конгрес, під час якого обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування; MEDZOOM: акцент на досвід і професіоналізм (освітні школи й майстер-класи, що передбачають тестування обладнання й консультації).

Паралельно з Форумом відбуватимуться 2 профільні заходи: на міжнародному форумі «Менеджмент в охороні здоров'я» представники органів влади, керівники державних та приватних медичних закладів, головні лікарі та їх заступники, власники та представники бізнесу, міжнародні експерти обмінюватимуться досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. На VIII Міжнародній виставці медичного і оздоровчого туризму SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo будуть представлені національні експозиції, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти України, Польщі, Угорщини, Болгарії, Ізраїлю, Словаччини, Словенії, Туреччини, Південної Кореї, Малайзії, Румунії та багатьох інших країн.

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

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

www.medforum.in.ua

И.А. Лазарев, к.м.н., заведующий лабораторией биомеханики ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев

Биомеханогенез нарушений осанки и патологии нижнечелюстного сустава

И.А. Лазарев

В последние годы возросло внимание ортопедов-травматологов, неврологов, мануальных терапевтов и стоматологов к связи между нарушениями в постуральной (статокинетической) и зубочелюстной системах. Влияние изменений дентальной окклюзии (смыкания зубов) на осанку и наоборот – один из наиболее обсуждаемых и противоречивых вопросов в этой сфере.

На первый взгляд, связь между дентальной окклюзией и осанкой человека неявная, однако существуют факты, подтверждающие ее наличие. В частности, выявлены ассоциации между подвижностью крупных суставов и состоянием стоматогнатической системы; между высотой свода стоп и характеристиками смыкания зубов; между позицией, длиной, отклонением нижней челюсти и выраженностью изгибов позвоночника, плече-лопаточной асимметрией, ротацией таза, суставными и мышечными силами нижних конечностей, распределением веса тела на стопы (Дрогомирецька М.С. і співавт., 2015; Silvestrini-Biavati et al., 2013). До сих пор остается спорным вопрос: что же первично – постуральные нарушения или патологические изменения дентальной окклюзии?

Остеопаты уже давно обратили внимание на связь сколиоза у молодых людей с нарушениями прикуса (Palano D., 1994; Weber B., 1995; Marino,1999). Эта ситуация является следствием формирования в процессе филогенеза сложной системы тонкой автоматической регуляции положения тела и способности сохранять равновесие в вертикальном положении. Также была выявлена ассоциация положения нижней челюсти с позицией таза посредством гравитационных линий. Показано, что связь височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) с другими сегментами тела определяет наличие т. н. силовых треугольников.

Скелетно-мышечная система человека представляет собой динамически стабильную структуру сбалансированного сжатия-натяжения, определяемую понятием tensegrity (от англ. tension – натяжение и integrity – целостность). Любые внешние силы передаются всем элементам внутренней структуры одинаково, заставляя их изменять свое положение без повреждения. Баланс тела в сагиттальной и фронтальной плоскостях определяется существованием т. н. мышечно-фасциальных цепей – линий, по которым напряжение распространяется по всей скелетно-мышечной системе. Для достижения состояния равновесия во всем теле необходимо достичь равновесия в этих цепях. Существуют передняя и задняя поверхностные, глубокая фронтальная, латеральная, спиральная и другие мышечно-фасциальные цепи.

Мышечный дисбаланс – состояние, при котором мышцы, в норме сохраняющие равновесие по силе и соотношению длин, оказываются различны по этим параметрам. В результате неадекватная сенсорная импульсация вызывает нарушения в реализации движений, способствуя формированию неоптимального двигательного стереотипа. Мышечный дисбаланс сопровождается повышением напряжения основных постуральных мышц, дополнительными энергетическими затратами в центральной нервной системе и мышцах, формированием миофасциального болевого синдрома. Основная причина последнего – нарушение двигательного стереотипа с изменением последовательности включения мышц в определенные движения. В таком случае боль локализуется в структурах, которые компенсируют статические и динамические нарушения биомеханики, сопровождающиеся напряжением соединительных элементов (связок, капсул суставов) и функциональной перегрузкой сухожилий и мышц.

Биохимические связи можно рассмотреть на примере подвздошно-поясничной мышцы (musculus iliopsoas), которая является одной из ключевых мышц, обеспечивающих связь позвоночника с нижними конечностями через таз. Одностороннее ее укорочение заставляет ряд мышц компенсировать возникающее натяжение, следствием чего могут стать ротация костей таза, функциональное укорочение нижней конечности, варусная деформация коленных суставов, слабость голеностопных суставов, уплощение сводов стоп, спастические боли в сводах стоп, боль в спине. Натяжение подвздошно-поясничной мышцы за счет компрессии может приводить к повреждению суставного хряща тазобедренного сустава, крестцово-подвздошного сочленения, развитию hip-spine синдрома.

Отдельные сегменты тела тесно связаны между собой мышцами, связками и другими соединительнотканными элементами. Так, например, череп связан с тазом посредством твердой мозговой оболочки; ременная и подъязычно-лопаточная мышцы соединяют лицевой череп и пояс верхних конечностей; двубрюшная мышца прикрепляется к костям лицевого и мозгового черепа; над- и подъязычные мышцы оказывают влияние на основание черепа и атланто-затылочное соединение. Множественные подобные связи ведут к тому, что напряжение нижних частей тела может передаваться и костям черепа.

Не вызывает сомнений, что положение шейного отдела позвоночника определяет двигательную функцию языка и позицию нижней челюсти. Это, в свою очередь, может влиять на смыкание зубов. Стоматогнатический аппарат также подвержен изменениям под воздействием асимметричного натяжения мышц шеи. Такое натяжение, возникающее вследствие тонусно-силового дисбаланса над- и подъязычных мышц, а также мышц шеи, приводит к возникновению асимметричной тяги, направленной на кости черепа, а через сфенобазилярные синхондрозы – к разнонаправленной ротации височных костей, чрезмерному одностороннему сокращению крыловидных мышц, изменениям положения челюсти, перегрузке ВНЧС. Конечно-элементным моделированием доказано, что одностороннее увеличение нагрузки на височную кость ведет к изменению положения нижней челюсти и нарушениям работы ВНЧС (Лазарев И.А., 2018).

Для выявления и объективизации постуральных нарушений у пациентов с патологией окклюзии и дисфункцией ВНЧС применяются методы биомеханических исследований: постуральный анализ – комплексная оценка нарушений соотношения сегментов тела, осанки, деформаций контуров тела. Метод основан на определении количественных характеристик биогеометрического профиля человека путем линейных и угловых измерений в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Используются также плантодинамометрия – метод объективной оценки распределения нагрузки на подошвенные поверхности стоп при двуопорном стоянии; стабилографические исследования – определение проекции центра тяжести человека на плоскость опоры при двуопорном стоянии. Для выявления мышечного дисбаланса проводится электротензодинамометрия индикаторных мышц. В качестве индикаторной мышцы может выступать любая исходно сильная мышца, которая в патологической области ослабевает. Наиболее доступной для исследования мышцей является бицепс плеча (musculus biceps brachii). Кроме того, для изучения нарушений скелетно-мышечной системы применяются нейросенсорные тесты, в ходе которых воздействуют на вестибулярный и зрительный анализаторы, ВНЧС, подошвенную поверхность стоп.

Объективно оценить биогеометрический профиль позвоночника позволяет контурография – метод, при котором определяется выраженность физиологических изгибов позвоночного столба в сагиттальной и фронтальной плоскостях. С помощью контурографии можно отслеживать изменения, происходящие в ходе лечения пациента.

Дополнительным методом оценки является имитационное моделирование на скелетно-мышечной модели в программном пакете AnyBody. Оно позволяет увидеть, например, как одностороннее блокирование крестцово-подвздошного сустава сопровождается нарушением распределения мышечных сил в шейно-воротниковой зоне.

В нашем исследовании с участием лиц с трансверзальными аномалиями окклюзии было выявлено значительное количество различных постуральных нарушений, в т. ч. неоптимальный статический стереотип (по типу остановленного падения вперед) – 84%; асимметрия положения лопаток – 73%; гиперлордоз шейного отдела позвоночника – 66%; отклонение тазового пояса от средней линии – 44%; асимметрия высоты надплечий – 37%; передний наклон таза – 37%; протракция головы – 30%; ротация таза – 24%; гиперлордоз поясничного отдела позвоночника – 19% (Дрогомирецька М.С., Білоус М.К., Лазарев І.А., 2018).

При изучении статики вертикальной позы выявляли нарушения постурального мышечного баланса в виде укороченных и расслабленных мышц, о чем свидетельствует нарушение параллельности границ регионов тела. При плантодинамометрии у таких пациентов определялась асимметрия распределения нагрузки между стопами и асимметрия нагрузки переднего и заднего отделов стоп, а электротензодинамометрия выявляла разницу в силовых характеристиках правого и левого musculus biceps brachii. Контурография позвоночника у большинства пациентов выявила изменения сагиттального и фронтального профилей. Нарушения сагиттального профиля включали усиление физиологических изгибов позвоночника (32%), усиление поясничного лордоза (26%), отклонение вертикальной оси позвоночника (58%). Нарушения фронтального профиля характеризовались отклонением вертикальной оси позвоночника в соответствующей плоскости (71%), S-образным сколиозом (19%). Имитационным моделированием с помощью программного обеспечения AnyBody нами была обнаружена компенсаторная асимметрия 8-30% активности мышц шейно-затылочной и плечевой области как результат постуральных нарушений. Именно такая асимметрия передается на кости черепа с дальнейшим изменением соотношений компонентов ВНЧС и нарушением его функции.

Методы коррекции постуральных нарушений – комплекс мероприятий с использованием методик физиотерапии, массажа, мануальной коррекции, лечебной физкультуры, кинезотерапии, медикаментозного лечения. В нашем исследовании все эти методы осуществлялись параллельно с коррекцией прикуса.

Известно, что длительно существующая некорригированная перегрузка ВНЧС со временем приводит к развитию артроза. Артроз ВНЧС – хроническое заболевание, вызванное дистрофическими процессами в тканях данного сочленения (дегенерация суставного хряща, склероз) и сопровождающееся нарушением его функции. Механизм

развития артроза ВНЧС связан с несоответствием нагрузки на сустав пределу его физиологической выносливости. В результате микро- и макротравматизации, метаболических и нейродистрофических процессов, воспаления изменение нагрузки на суставные поверхности сопровождается нарушением синхронизации функционирования обоих ВНЧС, возникает дисфункция жевательных мышц. Эти процессы в результате приводят к ухудшению трофики хряща, потере его эластичности, дистрофии и деструкции. Параллельно развивается перестройка костной ткани: формируются костные разрастания (остеофиты); головка нижней челюсти приобретает булавовидную, грибо- или крючкообразную форму; микроскопически в ней определяются явления остеопороза и остеосклероза. Закономерным итогом описанных патологических процессов являются деформация и нарушение конгруэнтности суставных поверхностей, асинхронность движений в ВНЧС.

В нашем исследовании лечение артроза ВНЧС предусматривало:

• комплекс ортопедических мероприятий, направленных на коррекцию постуральных нарушений с целью ликвидации мышечного дисбаланса;

• комплекс стоматологических (терапевтических, ортопедических, ортодонтических) вмешательств (физиотерапию, массаж жевательных мышц и области сустава, лечебную физкультуру);

• медикаментозное купирование болевого синдрома с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);

• назначение хондропротекторов для улучшения свойств хрящевой ткани.

На время основного курса лечения рекомендовалось придерживаться механически щадящей диеты, уменьшить нагрузку на пораженный сустав, исключить физическое и эмоциональное перенапряжение. В процессе проведения комплексных стоматологических вмешательств устранялись факторы, приводящие к перегрузке элементов сустава, а именно: дефекты зубных рядов, нарушения окклюзии и прикуса.

Наличие болевого синдрома у многих пациентов обусловливало назначение НПВП, осуществляющих аналгетическое и противовоспалительное действие. Хорошими показателями аналгетической активности, безопасности и переносимости характеризуется такой классический НПВП, как ибупрофен. С целью уменьшения медикаментозной нагрузки нами применялся Терафлекс Адванс («Байер Консьюмер Кер АГ», США / Швейцария) – комбинированный хондропротектор с доказанно эффективными дозами глюкозамина и хондроитинсульфата (250 мг и 200 мг соответственно), содержащий также ибупрофен (100 мг). Синергетическое действие компонентов Терафлекса Адванс позволяет значительно снизить выраженность боли, а также обеспечить хондроподдержку всех суставов опорно-двигательного аппарата, вовлекаемых в процессы мышечного дисбаланса. Терафлекс Адванс назначался по 2 капсулы 3 р/день на протяжении 3 нед с дальнейшим переходом на Терафлекс (500 мг глюкозамина, 400 мг хондроитинсульфата) по 3 капсулы/день в течение до 2 мес. Препараты линейки Терафлекс хорошо изучены и широко применяются для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний хрящевой ткани с болевым синдромом (Tallarida R.J. et al., 2003; Clegg D.O. et al., 2006).

При снижении минеральной плотности костной ткани назначался Цитра-Кальцемин («Байер Консьюмер Кер АГ», США/Швейцария), содержащий кальция цитрат, витамин D_3, магний, цинк, медь, марганец и бор. Использование Цитра-Кальцемина обеспечивает профилактику и лечение явлений как локального, так и генерализованного остеопороза, нередко встречающихся у пациентов с постуральными нарушениями. В результате лечения у большинства пациентов удалось достичь симметрии показателей мышечной силы, равномерного распределения нагрузки на плантарные поверхности стоп, возвращения контуров позвоночника к физиологической норме.

Выводы

1. Существует тесная биомеханическая взаимосвязь между нарушениями осанки, патологией прикуса и дисфункцией/артрозом ВНЧС.

2. Постуральные нарушения (мышечная асимметрия, усиление физиологических изгибов позвоночника, ротация позвоночника, ротация и наклон таза, функциональное укорочение нижней конечности, асимметрия нагрузки на нижние конечности, разница мышечной силы musculus biceps brachii) сопровождаются нарушениями окклюзии и дисфункцией ВНЧС.

3. Длительно существующая некорригированная перегрузка ВНЧС приводит к развитию артроза.

4. Методы клинической биомеханики позволяют выявить и объективизировать постуральные нарушения и проследить динамику изменений на этапах лечения.

5. Выявление патобиомеханически значимой ключевой зоны постуральных нарушений позволяет определить характер нарушения (восходящий или нисходящий) и произвести первичную коррекцию у профильного специалиста (ортопед-травматолог или стоматолог-гнатолог).

6. Пациенты с нарушениями окклюзии требуют одновременной коррекции нарушений со стороны опорно-двигательной системы с применением методов физической реабилитации, мануальной коррекции, кинезотерапии.

7. Наличие артроза ВНЧС с болевым синдромом обусловливает необходимость назначения НПВП в сочетании с хондропротекторами (Терафлекс Адванс с дальнейшим переключением пациента на Терафлекс), снижение минеральной плотности костной ткани – препаратов кальция и витамина D_3 (Цитра-Кальцемин).

M. Cameron, S. Chrubasik

Пероральні рослинні засоби для лікування остеоартриту

З давніх часів рослинні засоби застосовуються в лікуванні остеоартриту (ОА) у всьому світі. Хоча механізм дії протиартритичних пероральних фітозасобів визначений не повністю, експериментальні дослідження свідчать про їх вплив на медіатори запалення та деструкцію хряща (Cameron, 2009).

Цей огляд охоплює 49 досліджень, які оцінюють ефекти 33 лікарських рослин та їх комбінацій для перорального застосування. Отримані результати демонструють, що фітозасоби здатні зменшити скарги пацієнтів з ОА, однак дослідження із середнім/високим рівнем доказовості наявні тільки для препаратів на основі неомилюваних сполук олій авокадо і сої (НСАС) та босвелії пильчастої (БП). Для доведення ролі інших засобів існуючих досліджень недостатньо. Хоча в жодному з включених випробувань не повідомлялося про серйозні побічні явища (ПЯ), дані щодо безпечності проаналізованих фітозасобів також обмежені. Детальніша інформація стосовно використання фітопрепаратів представлена в багатьох підручниках, монографіях та фармакопеях (Blumenthal, 1998; ESCOP 2003; ESCOP 2009 тощо).

За оцінками науковців, клінічно виражений ОА спостерігається у 27 млн дорослих мешканців США (у 1995 р. цей показник становив 21 млн) (Lawrence, 2008). ОА характеризується дегенерацією суглобів і може уражати будь-який із них, але найчастіше – кульшові, колінні та суглоби рук. У жінок ОА розвивається частіше, ніж у чоловіків; поширеність цього стану зростає з віком. У деяких випадках причиною ОА можуть бути надлишкова вага та важка фізична праця, однак зазвичай задіяні також немеханічні фактори та генетична схильність (van den Berg, 2011; Zhang, 2010a). Первинний ОА слід відрізняти від вторинного, індукованого, наприклад, травмами чи ендокринними та метаболічними розладами. І первинна, і вторинна форми ОА призводять до погіршення якості життя через біль та обмеження фізичних можливостей (Schmitz, 2010).

Існують докази, що в патогенезі ОА суттєву роль відіграють прозапальні цитокіни. Зокрема, інтерлейкін (ІЛ) 1, фактор некрозу пухлини, ІЛ-6 та члени надродини білків ІЛ-6 (адипонектин, онкостатин М, ІЛ-7, ІЛ-17, ІЛ-18) здатні викликати деградацію білків позаклітинного матриксу суглобового хряща та в сукупності з іншими цитокінами пришвидшувати руйнування хрящової тканини. Однак спроби модифікувати перебіг ОА в людей за допомогою антагоніста рецепторів ІЛ-1 виявилися безуспішними (Malemud, 2010). При цьому як хондропротекторні агенти розглядаються анаболічні цитокіни, що також називають факторами росту (трансформуючий фактор росту-β, інсуліноподібний фактор росту-1, фактор росту фібробластів-2) (Malemud, 2010).

Нещодавно було встановлено, що в деструкції суглобового хряща беруть участь й інші цитокіни. Зокрема, індукований гіпоксією фактор транскрипції 2α здатен активувати катаболічні металопротеїнази та стимулювати апоптоз хондроцитів (van den Berg, 2011). Краще розуміння балансу між прозапальними, ана- та катаболічними цитокінами може сприяти створенню нових хворобомодифікуючих препаратів для лікування ОА (Malemud, 2010).

Запалення та дисбаланс складних цитокінових взаємодій при ОА призводять до відповідних морфологічних змін. Лікарські засоби на основі рослин здатні пригнічувати дію запальних медіаторів та впливати на ефекти цитокінів, принаймні це було показано в експерименті (Cameron, 2009). Імовірно, механізм дії пероральних фітозасобів є більш широким, ніж нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Дослідження на тваринних моделях виявили захисну дію на хрящ пероральних фітозасобів, що містять НСАС (Mazieres, 1993) та екстракт мартинії запашної (Chrubasik, 2006; Hadhyiski, 2006). Разом з тим у довготривалому клінічному дослідженні препарат НСАС Піаскледин не виявив впливу щодо зменшення суглобової щілини (Lequesne, 2002). Тобто ще слід підтвердити зафіксовані в експериментах багатообіцяючі ефекти лікарських рослин у клінічній практиці.

Засоби на основі лікарських рослин є важливою частиною арсеналу для лікування ОА. Зазначений огляд узагальнює докази стосовно ефективності пероральних фітозасобів подібного спрямування з метою покращення інформування пацієнтів та лікарів. До огляду було включено дослідження, в яких для лікування призначалися рослини (листя, квіти, плоди, насіння, кора, коріння тощо), рослинні матеріали (олії, ефірні олії, порошок висушених рослин і т.д.), засоби на рослинній основі (настойки, екстракти, концентрати та ін.), препарати на основі кількох рослин.

Автори проаналізували інформацію реєстрів та баз даних Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), DARE, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, ISI Web of Knowledge, ProQuest, WHO International Clinical Trials Registry Platform. Щоб оновити попередній огляд, були додані результати рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) з січня 2000 по серпень 2013 року. При цьому огляд охопив усі РКД за участю хворих з ОА, діагностованим за критеріями Американського коледжу ревматології чи Європейської протиревматичної ліги (EULAR) (Altman, 1986, 1990, 1991; Zhang 2009, 2010a, 2010b). Дослідження, в яких призначалися гомеопатичні та ароматерапевтичні засоби, синтетичні аналоги природних речовин, фітозасоби в комбінації з фармакопрепаратами, до огляду не включалися. Як кінцеві точки розглядалися біль за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ, від 0 до 100 мм), функція за WOMAC (від 0 до 4 балів), альгофункціональний індекс Лекена (від 0 до 3 балів), показники якості життя пацієнтів тощо. Деякі дані були стандартизовані з метою узагальнення. Для оцінювання безпеки використовували кількість пацієнтів, що повідомили про будь-які ПЯ, кількість відмов від участі в дослідженні через ПЯ, кількість серйозних ПЯ (такими вважалися ті ПЯ, що призводили до госпіталізації пацієнта, продовження терміну стаціонарного лікування, стійкого чи значного обмеження функціональних можливостей, вроджених вад потомства, життєзагрожуючих подій, смерті).

Критеріям включення відповідало 49 РКД (n=5980), що вивчали дію 33 лікарських рослин (БП (Boswellia serrata), куркума довга (Curcuma domestica), дерріс в'юнкий (Derris scandens), гарцинія камбоджійська (Garcinia kola), мартинія запашна (Harpagophytum procumbens), гвінейська трава (Petiveria alliacea), сосна приморська (Pinus pinaster), шипшина звичайна (Rosa canina lito), верба пурпурова (Salix purpurea), котячий кіготь (Uncaria guianensis), дерево ші (Vitellaria paradoxa) та імбир садовий (Zingiber officinale), а також дію їх сумішей чи засобів на рослинній основі.

Босвелія пильчаста

Одне перехресне дослідження, що складалося з двох періодів по 8 тиж лікування, порівнювало екстракт БП з плацебо в 30 хворих на ОА (Kimmatkar, 2003). Автори виявили статистично достовірні переваги БП у зниженні болю та покращенні функції суглоба за шкалою від 0 до 3 балів (біль: –2,45, 95% довірчий інтервал (ДІ) від –2,85 до –2,23; $p<0,01$; погіршення функції: –2,16, 95% ДІ від –2,56 до –1,76; $p<0,01$). Два дослідження вивчали засіб на основі БП у дозі 250 мг/добу та 100 мг/добу впродовж 12 тиж у порівнянні з плацебо. Було встановлено, що пацієнти, які приймали БП, відзначали більш виражене покращення функції суглобів та зниження інтенсивності болю, ніж хворі групи плацебо. Ризик ПЯ між групами лікування та плацебо не відрізнявся. Доза 250 мг не мала суттєвої переваги над 100 мг. Інше дослідження підтвердило, що 90-денне лікування БП призводило до більшого зниження болю та більш вираженого покращення функції, ніж плацебо, на тлі меншої кількості ПЯ (Sengupta 2008, 2010).

Куркума

Рандомізоване дослідження (n=107), яке порівнювало 6-тижневе застосування спиртового екстракту кореня куркуми з вживанням ібупрофену, виявило, що в обох групах спостерігалося покращення за всіма кінцевими точками без достовірної різниці між ними. Тобто у вказаному дослідженні препарат куркуми показав результат, зіставний з дією ібупрофену, у лікуванні остеоартритичного болю та функціональних порушень.

Мартінія запашна

У дослідженнях, що вивчали спиртовий екстракт мартинії запашної (МЗ), зменшення болю за шкалою WOMAC виявлено не було (Biller, 2002; Frerick, 2001), проте під час ретроспективного аналізу автори надали докази на користь втручання. На противагу цьому застосування водного екстракту МЗ продемонструвало сприятливий вплив на рівень болю при ОА за шкалою від 0 до 4 балів (Schmelz, 1997). Інше дослідження забезпечило докази помірної сили, що щоденне вживання 2610 мг порошку МЗ упродовж 4 міс за впливом на біль істотно не відрізнялося від застосування 100 мг діацереїну в аналогічному режимі. Учасники групи МЗ також використовували менше НПЗП (диклофенак) та анальгетиків (парацетамол з кофеїном) станом на кожен 30-й, 60-й та 120-й день лікування, ніж учасники групи діацереїну (Leblan, 2000).

Сосна приморська

Три дослідження (n=293), що вивчали дію препарату на основі екстракту кори сосни (100 мг/добу), продемонстрували перевагу лікування над плацебо (Farid, 2007; Cisar, 2008; Schoonees, 2012). Однак дані випробування характеризувалися певними обмеженнями (мала кількість учасників, різні дози препарату, неуточнена концентрація активних складників), що не дозволяє узагальнити їх результати.

Рицинова олія

У 4-тижневому дослідженні рицинову олію порівнювали з диклофенаком у 110 хворих з імовірним ОА колінного суглоба (Medhi, 2009). Результати показали перевагу диклофенаку щодо зменшення болю, хоча рівень больових відчуттів знизився в обох групах. Рицинова олія характеризувалася кращим за плацебо профілем безпеки.

Шипшина собача

Щоденне застосування 5 г порошку плодів та насіння шипшини пацієнтами з ОА кульшового чи колінного суглоба впродовж 3 або 4 міс порівнювали з плацебо 3 дослідження (n=306), 2 з яких повідомили про зниження болю, пов'язаного з ОА, за шкалою від 0 до 4 балів, а третє – про зниження болю за шкалою WOMAC ($p=0,014$) (Rein, 2004a; Warholm, 2003; Winther, 2005). Ці спостереження забезпечують докази помірної якості щодо того, що щоденне вживання 5 г порошку шипшини супроводжується зменшенням остеоартритичного болю.

Верба

Було виявлено 2 дослідження (n=205), що вивчали дію кори верби. В одному з них показано, що спиртовий екстракт кори верби (за дозою еквівалентний 240 мг саліцину) виявився більш ефективним у контролі болю, ніж плацебо, однак менш ефективним, ніж 100 мг диклофенаку (Biegert, 2004). У другому також було продемонстровано перевагу екстракту кори верби над плацебо в зниженні болю за WOMAC через 2 тиж застосування (Schmid, 2000). Ризик ПЯ в разі використання екстракту верби не відрізнявся від плацебо і був значно меншим у порівнянні з диклофенаком (верба – 19/43, плацебо – 20/41, диклофенак – 30/43).

Котячий кіготь

4-тижневе дослідження, що порівнювало водний екстракт котячого кігтя (Uncaria guianensis) з плацебо, встановило, що в групі лікування фіксувалося статистично достовірне зменшення болю при рухах уже впродовж 1-го тижня терапії. Також була зафіксована тенденція до зменшення нічного болю, яка, однак, не досягла рівня достовірності (Piscoya, 2001).

Імбир садовий

Дані досліджень, що вивчали дію імбиру, не можуть бути узагальнені через застосування різних препаратів цієї рослини. Перехресне випробування стандартизованого вуглецевого екстракту імбиру в порівнянні з плацебо виявило перевагу фітозасобу в зниженні болю за ВАШ та покращенні функції суглоба (Wigler, 2003). Один учасник групи лікування відзначив ПЯ у вигляді печії. Разом з тим дослідження, що порівнювало 510 мг стандартизованого ацетонового екстракту імбиру з 1200 мг ібупрофену та плацебо (n=56), показало перевагу НПЗП стосовно зниження болю, покращення алгофункціонального індексу Лекена та зменшення вживання інших НПЗП (Bliddal, 2000).

Засіб на основі НСАС

Засіб на основі НСАС досліджувався в 6 випробуваннях (у порівнянні з плацебо: Appelboom, 2001; Blotman, 1997; Lequesne, 2002; Maheu, 1998, 2013; у порівнянні з 1200 мг хондроїтинсульфату (ХС): Pavelka, 2010). Останнє встановило, що дія засібу на основі НСАС за будь-якою кінцевою точкою була не менша, ніж ефект ХС.

Кілька системних оглядів виявили переконливі докази на користь застосування НСАС при ОА (Little, 2000), що було підтверджено подальшими дослідженнями (Appelboom, 2001). Інше випробування НСАС не показало різниці між групами лікування та плацебо за будь-якою кінцевою точкою (Lequesne 2002). У 36-місячному РКД встановили, що в групі лікування спостерігалася менша кількість учасників (на 20%), в яких рентгенологічне дослідження виявило прогресування звуження суглобової щілини (СЩ) (Maheu, 2013).

Вивченню дії 300-600 мг/добу НСАС було присвячено 5 плацебо-контрольованих досліджень за участю 1008 хворих на ОА (Appelboom, 2001; Maheu 1998, 2013; Lequesne, 2002; Blotman, 1997). У двох із них (n=326) біль визначався за ВАШ, і середнє зменшення цього показника через 3 міс щоденного прийому 300 мг НСАС становило 11,90 мм (95% ДІ від -23,95 до -0,15) (Appelboom, 2001), через 6 міс – 10,40 мм (95% ДІ від -17,20 до -3,60) (Maheu, 1998). 12-місячне дослідження показало результат на рівні плацебо (Lequesne, 2002).

Дані дещо відрізнялися залежно від локалізації ОА. Зокрема, було повідомлено про більш виражене покращення в разі ОА кульшового суглоба в порівнянні з ОА коліна (зниження болю за ВАШ на 13,80 мм та 7,10 мм відповідно) (Maheu, 1998).

Результати щодо функції суглоба теж відрізнялися залежно від тривалості втручання. Через 3 міс лікування НСАС у дозі 300 чи 600 мг відзначалося покращення функції за індексом Лекена, в іншому дослідженні через 12 міс вираженої різниці виявлено не було. При вимірюванні дисфункції суглоба за ВАШ учасники групи лікування через 6 міс повідомили про більш виражене покращення порівняно з групою плацебо, а саме про зниження оцінки в межах 5-12 мм (Maheu, 1998).

Загалом були зафіксовані помірні докази щодо того, що щоденне застосування 300 мг НСАС протягом 3-6 міс призводить до статистично достовірного зменшення болю за ВАШ та покращення функції суглоба.

Ширина СЩ вивчалася тільки у 2 дослідженнях НСАС (Lequesne, 2002; Maheu, 2013). У випробуванні за участю 108 пацієнтів було виявлено сповільнення звуження СЩ під дією НСАС у групі, в якій вихідна ширина СЩ була нижчою, ніж медіана. При цьому результати в групі, де вихідна ширини СЩ була вищою за медіану, не відрізнялися від групи плацебо (Lequesne, 2002). В іншому дослідженні прогресом звуження СЩ вважалося її зменшення на ≥0,5 мм упродовж 3 років спостереження. У групі НСАС позитивні зміни були зафіксовані в 40,4% учасників, а в групі плацебо – у 50,3% (Maheu, 2013).

Узагальнюючий аналіз усіх тематичних досліджень показав, що кількість ПЯ в групах НСАС та плацебо істотно не відрізнялася (НСАС – 267/521, плацебо – 270/529). Отже, існують докази високої якості щодо того, що щоденне вживання 300 мг НСАС не супроводжується підвищенням частоти будь-яких ПЯ в порівнянні з плацебо.

Обговорення

Існують докази високої якості також стосовно того, що засоби на основі БП покращують функцію суглоба та зменшують біль при ОА; і докази помірної якості з приводу того, що подібними ефектами характеризуються препарати НСАС. Щодо інших медикаментів рослинного походження докази є непевними переважно через невідповідну методологію досліджень.

При прийнятті будь-яких клінічних рішень слід розглядати не тільки можливі переваги, а й шкоду (ПЯ, токсичність). Серед засобів синтетичної природи, що застосовуються при ОА, НПЗП асоціюються з частими та тяжкими ПЯ, зокрема шлунково-кишковими ускладненнями (диспепсія, перфорації, виразки, кровотечі), які збільшують витрати на лікування пацієнтів з ОА (Gabriel, 1991; Ofman 2002, 2003; Smalley, 1996). Теоретично використання засобів на основі імбиру та куркуми може супроводжуватися зростанням ризику шлункових кровотеч, але це не було доведено на практиці. Загалом кажучи, у проаналізованих дослідженнях не було зафіксовано серйозних ПЯ внаслідок прийому рослинних засобів. Це дозволяє зробити висновок, що співвідношення користь/ризик для фітопрепаратів є кращим, ніж для НПЗП.

Слід зазначити, що обмеженнями деяких досліджень є застосування критеріїв діагнозу, відмінних від рекомендованих Американським коледжем ревматології чи EULAR; невідповідний підбір групи дослідження; відсутність опису виготовлення та характеристики дії активних інгредієнтів фітозасобу; мала кількість учасників та інші методологічні погрішності, що не дозволяють екстраполювати результати досліджень на загальну популяцію.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Cameron M., Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; 5: CD002947.

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

Всеукраїнський альянс катарактальних і рефракційних хірургів
НМАПО ім.П.Л.Шупика
Асоціація дитячих офтальмологів і оптометристів України

Третій український
РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР'19
Third Ukrainian Refraction Plein Air'19

Дорогі колеги!

Продовжуючи традицію проведення науково-практичних конференцій в столиці держави на засадах досконалості з неповторною українською гостинністю, ми працюємо над підготовкою науково-практичної конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР' 19», який відбудеться

17-18 жовтня 2019 року

Умови участі в конференції, тренінгах, конкурсах, публікаціях на сайті: *www.uapo.org.ua*.

Реєстрація учасників конференції і тренінгів проводиться до **15 вересня 2019 року**, та обов'язкова для всіх учасників
Тези доповідей надіслати на електронну пошту *jannachuvalova@ukr.net* до **1 вересня 2019 р.**

Місце проведення:
Міжнародний конгрес-центр, Український дім, вулиця Хрещатик, 2, 02000, м. Київ, Україна.

13-14 грудня 2018
м. Київ, «Президент-готель»
вул. Госпітальна 12
www.souu.org.ua

- РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ
- РАК НИРОК
- РАК СЕЧОВОГО МІХУРА
- НОВЕ В ЛІКУВАННІ
- ON-LINE ТРАНСЛЯЦІЇ З ОПЕРАЦІЙНИХ

LIVE ХІРУРГІЯ

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

Вальсакор®

валсартан 80 мг, 160 мг та 320 мг

Роксера®

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

ВАЛАРОКС

розувастатин/валсартан

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 АТХ C09C A03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії в дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Післяінфарктний 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. Комбіновані препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТХ C09D A03 Артеріальна гіпертензія в 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 креатиніну <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 в сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, 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 в 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 AT1, 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 ангіотензинперетворюючого ферменту й не посилюють продукцію брадикініну та субстанції P. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. У 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.

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ C10A A07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансаміназ більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Можливо: астенія; реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк; цукровий діабет; головний біль, запаморочення; запор, нудота, біль у животі, панкреатит; свербіж, висип та кропив'янка; міалгія, міопатія та рабдоміоліз; протеїнурія; дозопропорційне збільшення рівня трансаміназ та креатинкінази, а також підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %) на основі P450 і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток в упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Валарокс. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг розувастатину та 80 мг валсартану або 20 мг розувастатину та 80 мг валсартану, або 10 мг розувастатину та 160 мг валсартану, або 20 мг розувастатину та 160 мг валсартану. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ C10BX10. **Фармакологічні властивості.** Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT1, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін, відповідно, він не підвищує рівні брадикініну або речовини P і малоймовірно, що він буде асоціюватися з кашлем. Після призначення разової дози препарату антигіпертензивний ефект розвивається протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску (АТ) досягається за 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує підвищений рівень ХС ЛПНЩ, ЗХС та ТГ, а також підвищує рівень ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування препарату, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект – через 4 тижні. **Метаболізм.** Валсартан не біотрансформується значною мірою, лише близько 20% дози виводиться у формі метаболітів. Метаболізм розувастатину обмежений (близько 10%). **Показання.** Валарокс показаний як замісна терапія артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів, стан яких належно контролюється одночасним застосуванням валсартану та розувастатину в тих самих дозуваннях і які мають високий ризик розвитку серцево-судинного ускладнення або при наявності первинної гіперхолестеринемії, змішаної дисліпідемії, гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Захворювання печінки в активній фазі, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансаміназ більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія; супутній прийом циклоспорину; вагітність та період годування груддю, жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції; тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз; одночасне застосування з аліскіреном для пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Діти віком до 18 років. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза Валароксу – 1 таблетка на добу. До переходу на Валарокс стан пацієнтів повинен контролюватися стабільними дозами окремих компонентів при одночасному застосуванні. Доза Валароксу повинна базуватися на дозах окремих компонентів комбінації в момент переходу. **Побічні реакції.** Несприятливі реакції при застосуванні розувастатину, як правило, легкі й короткочасні. Частота побічних реакцій при застосуванні валсартану відповідала такій при застосуванні плацебо. Часто та дуже часто зустрічаються: запаморочення, головний біль, поліневропатія, втрата пам'яті, цукровий діабет, абдомінальний біль, нудота, запор, міалгія, астенія. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

UA/2018-34118

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

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

KRKA

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

Місце фіксованої комбінації валсартану та розувастатину в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією

За матеріалами XIX Національного конгресу кардіологів України, 26-28 вересня, м. Київ

Цього року були опубліковані оновлені клінічні рекомендації з менеджменту артеріальної гіпертензії (АГ) Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства артеріальної гіпертензії.

Про зміни в підходах до лікування АГ та корекції супутніх факторів ризику розповів **завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов**.

– У структурі загальної летальності серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують займати провідні позиції. Серед кардіоваскулярних причин смерті найчастішими є коронарна хвороба й інсульти (зокрема, ішемічний інсульт). Отже, попередження інсультів і коронарних подій – одне з ключових завдань лікування хворих на ССЗ, зокрема на АГ.

Як із цим завданням справляється антигіпертензивна терапія, спрямована на контроль артеріального тиску (АТ)? У метааналізі рандомізованих клінічних досліджень, який виконали C. Thomopolous, G. Parati і співавт. (2016), було показано значний позитивний вплив антигіпертензивного лікування на зниження ризику серцевої недостатності, а також достатнє зниження ризику інсультів (корелює зі ступенем зниження АТ). Утім, зменшення ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) та коронарних подій є досить невеликим, майже незначним. Інакше кажучи, антигіпертензивного препарату (навіть якщо контроль АТ забезпечений) недостатньо, щоб попередити пов'язані з ІХС ускладнення, зокрема інфаркт міокарда (ІМ).

У відповідь на запитання, які препарати мають найпотужніший вплив на зниження ризику саме коронарних подій, досить велика частка українських лікарів вказує на ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Але сьогодні з огляду на результати останніх досліджень позиції АСК як препарату первинної профілактики кардіоваскулярних подій дуже сильно похитнулись. У серпні-вересні поточного року з'явилося одразу декілька публікацій стосовно сумнівної ролі АСК у первинній профілактиці (дослідження ASCEND та ARRIVE; McNeil J.J. et al., 2018), що зробило тему аспірину однією з найбільш обговорюваних протягом останніх місяців. Ці дослідження сумарно включили близько 50 тис. учасників, отримані результати спонукають кардіологів переглянути групи пацієнтів, які потребують призначення АСК.

Безумовно, АСК зберігає свої позиції як препарат вторинної профілактики в осіб з ІХС, проте АСК неефективна в пацієнтів похилого віку, з багатьма факторами ризику, цукровим діабетом (ЦД), які не мають ІХС. Відтак, призначення АСК на етапі первинної профілактики наразі є дуже сумнівним.

То який він, сучасний пацієнт? Він має добре контрольований АТ і цукор крові (при наявному ЦД), у нього скориговані інші фактори ризику, він отримує препарат групи статинів. Якщо ці умови виконані, то додаткове призначення АСК як засобу первинної профілактики для цього пацієнта не дає жодних переваг, тож не має сенсу.

При цьому питання залишається відкритим. Яке призначення лікаря здатне ефективно знижувати ризик коронарних подій? З цією метою раціонально включати в лікування пацієнтів з м'якою АГ та додатковими факторами ризику статини. Ми звикли розглядати статини як додаткові препарати, націлені тільки на дисліпідемію. Але сьогодні слід переглянути цю позицію, тому що для зменшення ризику подій, пов'язаних з атеросклерозом, найпотужнішим класом препаратів є саме статини. Жоден атигіпертензивний засіб не може конкурувати зі статинами щодо ступеня зниження ризику ІМ. Наприклад, дослідження ASCOT уже стало класичним. У цій роботи призначення невеликої дози аторвастатину (10 мг) сприяло зниженню ризику коронарних подій більш ніж на третину. Антигіпертензивні препарати в інших дослідженнях у кращому разі зменшували ризик ІМ лише на чверть.

У дослідженні HOPE-3 (2016), яке включило 12 705 пацієнтів помірного ризику без ІХС, призначення розувастатину в дозі 10 мг забезпечило значне зниження ризику серцево-судинних ускладнень в порівнянні з плацебо. Варто зауважити, що власне антигіпертензивна терапія в осіб з невисокими цифрами АТ недостатньо впливала на зниження ризику ІМ, інсульту, реваскуляризації та інших подій. Але розувастатин, як у монотерапії, так і в поєднанні з антигіпертензивною терапією, суттєво зменшував ризик подій у пацієнтів з групи помірного ризику. Отже, статини слід розглядати як потужний метод первинної профілактики ускладнень, пов'язаних з атеросклерозом.

Ця позиція чітко пояснює ідею створення фіксованої комбінації антигіпертензивного засобу зі статином. Така комбінація під назвою Валарокс уперше сьогодні представлена на українському фармацевтичному ринку компанією KRKA. Цей комбінований препарат містить розувастатин (10 мг або 20 мг) та валсартан (80 мг або 160 мг). Для зазначеної комбінації не випадково був обраний валсартан – молекула класу сартанів, що є найбільш вивченою в цьому класі та застосовується найчастіше.

На сьогодні нфемає суттєвої різниці в ефективності між інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та сартанами в лікуванні АГ. Органопротекторні ефекти доведені для обох класів препаратів. Цього року з'явилася підготовлена в співавторстві публікація експерта зі світовим ім'ям F.H. Messerli під назвою «ІАПФ при гіпертензії: призначити чи ні?». Навіть такі запитання висуває ним гіпертензіологія. І це пояснюється досить потужною доказовою базою органопротекторних властивостей, які демонструють сартани.

Зокрема, валсартан у дослідженнях довів не лише антигіпертензивну активність, а й позитивний вплив на покращення еластичності артерій, самостійний антитромбоцитарний ефект, зменшення ступеня протеїнурії на 51%, зниження рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності на 7%, загального холестерину на 6%, С-реактивного протеїну на 9% (Hollenberg N.K., 2007; Niklas A., Tykarski A., 2009).

Оцінка органних ушкоджень та їх корекція на фоні антигіпертензивної терапії мають бути одним з пріоритетних напрямів лікування пацієнта. Для оцінки органних ушкоджень, медіатором яких є АГ, відповідно до положень нових європейських рекомендацій повинні застосовуватися базові тести: 12-канальна електрокардіографія, співвідношення альбумін/креатинін сечі, креатинін крові та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); а також більш детальний скринінг: ехокардіографія, ультразвукове дослідження судин та органів черевної порожнини з проведенням доплерографії ниркових артерії, визначення швидкості пульсової хвилі, кісточково-плечового індексу, тестування когнітивних функцій, візуалізація мозку тощо.

Додатковими модифікаторами кардіоваскулярного ризику, які треба враховувати, можуть бути: соціальні фактори, ожиріння, низька фізична активність, психосоціальний стрес, обтяжений сімейний анамнез з раннім ССЗ, аутоімунні/запальні розлади, великі психічні розлади, лікування ВІЛ-інфекції, фібриляція передсердь, гіпертрофія лівого шлуночка, хронічна ниркова недостатність і синдром обструктивного апное сну. Ці чинники ускладнюють перебіг кардіоваскулярної патології та підвищують ризик серцево-судинних подій.

Останній, нагадаємо, є опорним критерієм при виборі терапії. У нових європейських рекомендаціях до групи високого ризику належать пацієнти, які мають:

- виражені окремі фактори ризику (високий ступінь АГ або виражену гіперхолестеринемію >8 ммоль/л);
- ЦД (у більшості випадків);
- помірну хронічну хворобу нирок (ШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м^2).

Дуже високий ризик мають пацієнти:

- з клінічними ознаками ССЗ (ІМ, реваскуляризація, інсульт, транзиторна ішемічна атака, аневризма аорти та ін.) чи ознаками ССЗ при візуалізації (бляшка ≥50% при ангіографії або ультразвуковому дослідженні);
- з діабетом й одним фактором ризику (АГ, гіперхолестеринемія) чи органними ураженнями;
- з тяжкою хронічною нирковою недостатністю (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2).

Необхідно звернути увагу на те, що оцінка комплексу інтима/медіа сьогодні не є діагностично значущою. Опорним критерієм ураження судин вважається атеросклеротична бляшка, яка візуалізується при ультразвуковому дослідженні або ангіографії. Незалежно від рівня ліпідів наявність бляшок або клінічних маркерів атеросклерозу слугує підставою для призначення статинів.

У своїй роботі J.J. Dalal, T.N. Padmanbhan і співавт. (2012) зазначають, що АГ та дисліпідемія мають першорядне значення в розвитку серцево-судинної патології. Комбінація цих факторів ризику спостерігається в 15-31% осіб. Співіснування двох зазначених чинників виявляє адитивний несприятливий вплив на судинний ендотелій, що прискорює розвиток атеросклерозу та пов'язаних з ним подій. Тому авторами був запропонований термін «ліпітензія» для спрощення ідентифікації пацієнтів, які потребують інтенсивного менеджменту факторів ризику.

Комбінація антигіпертензивного засобу зі статином є потужною зброєю в зниженні серцево-судинного ризику майже удвічі. Emberson і співавт. (2004) показали, що зниження АТ на 10% разом зі зниженням рівня загального холестерину на 10% сумарно сприяє зменшенню загального кардіоваскулярного ризику на 45%. Цей ефект може бути з успіхом застосований також у пацієнтів похилого віку. Ретроспективний аналіз, проведений R. Ramos, M. Comas-Cufi і співавт. (2018), показав, що призначення статинів у пацієнтів похилого і дуже похилого віку із ЦД без ІМ та інсульту в анамнезі є корисним для первинної профілактики серцево-судинних подій.

Таким чином, роль статинів у пацієнтів з АГ високого ризику переконливо доведена. Фіксована полікомпонентна комбінація валсартану та розувастатину у вигляді нового препарату Валарокс дозволяє одночасно знижувати підвищені рівні АТ і холестерину та відкриває нові можливості в ефективній серцево-судинній профілактиці. Валарокс допоможе краще захистити пацієнтів з АГ від розвитку серцево-судинних ускладнень.

Підготувала ***Марія Марчук***

ПОСТРЕЛІЗ

Вакцинний саміт 2018: від попередження захворювань до покращення здоров'я суспільства

У рамках науково-практичної конференції «Питання імунології в педіатрії» 9 листопада в Києві за підтримки компанії GSK Україна відбувся сателітний симпозіум «Вакцинний саміт 2018», присвячений актуальним питанням вакцинації й удосконалення профілактичної роботи. Захід проводився в режимі прямої веб-трансляції, тож отримати інформацію про останні досягнення світової науки в галузі імунізації та долучитися до дискусії змогли фахівці з Харкова, Дніпра, Вінниці, Одеси та Львова.

Вакцинація - один з найдієвіших та найбільш економічно ефективних заходів профілактики інфекційних захворювань. За оцінками ВООЗ, завдяки щепленням щороку у світі вдається попередити від 2 до 3 млн смертей; за умови підвищення глобального рівня імунізації цей показник зріс би ще на 1,5 млн. Сьогодні вакцини захищають людство від раку шийки матки, поліомієліту, дифтерії, кору, правця, гепатиту В, кашлюка, пневмонії, краснухи. Крім того, щеплення допомагають стримувати зростання антибіотикорезистентності.

Незважаючи на зусилля світової медичної спільноти, глобальний показник охоплення вакцинацією протягом кількох років залишається на рівні 85%. Саме стільки дітей у світі (близько 116 млн) отримали впродовж 2017 р. три дози комбінованої вакцини проти дифтерії, правця і кашлюка, і стільки ж вакциновані проти поліомієліту. Натомість глобальний рівень охоплення імунізацією проти краснухи становить усього 52%, пневмококової інфекції –44%, ротавірусу –28%; 2 рекомендовані дози вакцини проти кору отримали лише 67% дітей.

Низькі показники охоплення імунізацією свідчать про високу ймовірність спалахів небезпечних захворювань, як це сталося у Європейському регіоні ВООЗ, де минулого року було зафіксовано близько 22 тис. випадків захворювання на кір, а протягом січня-лютого 2018-го –11 тис. Найгірша ситуація щодо захворюваності на кір спостерігається в Україні, де на початок 2016 р. другу дозу вакцини проти кору, паротиту та краснухи згідно з національним календарем щеплень отримали тільки 31% дітей (проти 95% у 2008 р.). Це найнижчий рівень охоплення вакцинацією проти кору в регіоні й один із найнижчих у світі: у 2017 р. Україна увійшла в десятку країн, де цей показник був <50% (разом з Анголою, Сирією, Південним Суданом, Нігерією та Сомалі). Загрозлива ситуація склалася в Україні і щодо охоплення населення імунізацією проти дифтерії, правця, кашлюка та поліомієліту: так, у 2016 р. 3 рекомендовані дози вакцини АКДП отримали лише 19% дітей, а 3 рекомендовані дози оральної поліовакцини –56% дітей.

До катастрофічного зниження охоплення імунізацією населення України призвела насамперед недовіра суспільства до вакцинації. Учасники саміту відзначили, що першим кроком для подолання проблеми та відновлення довіри до імунізації має бути надання достовірної, науково обґрунтованої інформації.

Отавіо Цінтра, медичний директор GSK Вакцини з наукових питань та громадського здоров'я (Бельгія), зупинився на аспектах вакцинації дітей із груп ризику.

У розвинених країнах вакцинація рекомендована як недоношеним малюкам, так і дітям та дорослим з ослабленою імунною системою внаслідок вроджених/набутих захворювань та/або їх лікування; з аутоімунними захворюваннями (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз); з онкологічною та хронічною патологією (аспленія, гіпоспленія, хронічна серцева недостатність, ХОЗЛ, хронічна печінкова/ниркова недостатність) та ін. Відповідно до стандартних рекомендацій, недоношених дітей вакцинують у тому ж віці і за тим же графіком, що й доношених.

При цьому розглядаючи питання про використання живої вакцини в дітей та підлітків з ослабленим імунітетом, необхідно бути обережним. Пацієнтам груп ризику може безпечно призначатися інактивована вакцина, однак можуть знадобитися додаткові дози у зв'язку зі зниженням імуногенної відповіді. Недавно проведене або заплановане хірургічне втручання не є протипоказанням до вакцинації, а недавно проведена вакцинація не є протипоказанням до операції. Якщо планову операцію/анестезію можливо відкласти, рекомендують відтермінувати її на 1 тиж після введення інактивованої вакцини і на 3 тиж після введення живої аттенуйованої вакцини в дітей. Планове щеплення можна відкласти на 1 тиж після проведення операції.

Селім Бадур, медичний директор GSK Вакцини з наукових питань та громадського здоров'я (Бельгія), розповів про важливість імунізації дорослих. У США щороку з-поміж понад 40 тис. смертей від контрольованих вакцинацією захворювань 99% припадає на дорослих, однак охоплення імунізацією дорослих для більшості рекомендованих вакцин низьке. Це призводить до зниження рівня колективного імунітету в популяції, зміщення тягаря деяких захворювань до старших вікових груп, поступового повторного виникнення захворювання в дорослих і підлітків. Так, у Європі більшість випадків правця сьогодні реєструється в осіб похилого віку через знижене охоплення вакцинацією або послаблення імунітету, а кір повторно виник у регіоні внаслідок субоптимальних рівнів імунізації в старшій віковій групі.

Імунна система змінюється протягом усього життя людини, тому для ефективної профілактики захворювань та покращення здоров'я вакцинацію слід проводити в усіх вікових періодах, адже імунізація відіграє важливу роль у забезпеченні здорового старіння. Людям похилого віку рекомендований певний набір щеплень: проти кашлюка, грипу, пневмококової інфекції, гепатиту А, дифтерії і правця. Вакцинація від пневмококу та грипу також захищає від серцево-судинних захворювань, зменшуючи загальний тягар для систем охорони здоров'я.

Про компанію GSK

GSK – один зі світових лідерів фармацевтичної індустрії, який займається науковими дослідженнями в галузі фармацевтики та охорони здоров'я, присвячує свою діяльність покращенню якості життя людей, допомагаючи їм робити більше, почуватися краще та жити довше.

Більше інформації про компанію GSK в Україні та світі – на сайті ua.gsk.com

UA/OTH/0082/18.11.08

АНОНС

ГО «Українська асоціація сімейної медицини»

Науково-практична конференція з міжнародною участю

Пацієнторієнтована допомога в загальній лікарській практиці

4-5 грудня, Київ

Сателітний симпозіум для викладачів кафедр сімейної медицини

Тренінг для тренерів з методики викладання ICPC-2

6-7 грудня, м. Київ

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

У ході конференції розглядатимуться питання, що постають в процесі реформування системи охорони здоров'я, в тому числі щодо освіти, клінічних проблем і підходів до їх вирішення, ефективного менеджменту закладів ПМСД. Також у рамках заходу буде проведено сесію молодих науковців, майстер-класи, лекції під модерацією міжнародних партнерів з Великої Британії, Ізраїлю, Словенії, Швейцарії.

Запрошуються до участі сімейні лікарі, медичні сестри загальної практики – сімейної медицини, головні лікарі закладів ПМД, викладачі кафедр сімейної медицини, молоді науковці.

Телефони для довідок: +380 (68) 505-90-79; +380 (50) 344-35-50
E-mail: ok_18@ukr.net

ПРЕС-РЕЛІЗ

Міжнародний день відмови від куріння: українцям безкоштовно допомагають кидати курити

15 листопада відзначається Міжнародний день відмови від куріння

Фахівці з громадського здоров'я закликають курців відмовитися від цієї шкідливої звички, а владу – запровадити ефективні антитютюнові норми. В Україні курять 7,2 млн дорослих, при цьому 62,5% з них хочуть позбутися тютюнової залежності. Щоб допомогти тим, хто дійсно цього прагне, улітку минулого року в Україні було запущено перший національний сервіс з надання допомоги в припиненні куріння. Ця структура об'єднує телефонну гарячу лінію 0-800-50-55-60 та веб-сайт www.stopsmoking.org.ua. За 16 міс телефоном було проконсультовано понад 1 тис. клієнтів, ще понад 100 осіб отримали онлайн-консультацію; веб-сайт відвідали понад 20 тис. користувачів. Опитування клієнтів лінії показало, що 12,5% з них успішно кинули курити.

Це хороший рівень, адже донедавна лінія працювала режимі реагування на запити клієнтів, тобто зазвичай відбувався лише один контакт з користувачем. Протягом останніх 2 міс організовано супровід клієнтів (за їхньої згоди). Якщо людина хоче кинути курити, вона може поспілкуватися з консультантом, розробити план та встановити дату відмови від куріння. Після цього консультант супроводжуватиме людину протягом першого місяця, тобто в найкритичніший період. Це ефективний підхід: так, у Таїланді частка клієнтів проактивної гарячої лінії, які відмовилися від куріння, становить 33%.

«За даними Глобального опитування дорослих щодо вживання тютюну (2017), 39,2% курців намагалися кинути курити, однак лише 1,2% змогли це зробити. Нікотинова залежність – захворювання, боротися з яким самостійно дуже важко, тому краще звертатися по допомогу до фахівців. Перший досвід українського сервісу з відмови від куріння виявився успішним. Наразі ми вдосконалюємо його роботу», – наголосила **координатор проекту з відмови від куріння ГО «Життя» Катерина Римаренко**.

«Відмовитися від сигарет – одне з найкращих рішень у житті курця. Уже з першого дня без нікотину організм починає відновлюватися, ризики виникнення асоційованих з тютюном хвороб зменшуються. Через тиждень без сигарет покращується відчуття смаку та запаху, через 3 міс обсяг роботи легень зростає на 30%, через 5 років ризик інсульту знижується до рівня некурця. Чим раніше курець вирішить кинути курити, тим краще. Звернувшись у сервіс, він суттєво підвищує свої шанси на успіх», – прокоментував **національний експерт з контролю над тютюном Отто Стойка**.

Контактна інформація: Оксана Тотовицька, медіакоординатор Українського центру контролю над тютюном ГО «Життя»; тел.: +380 (63) 261-74-05, +380 (44) 234-93-20; oksana@center-life.org.

Життя після автономізації: на чому спотикається первинна ланка?

На сьогодні сформована необхідна законодавча база, яка дає змогу медичним закладам первинної ланки, конкуруючи за пацієнта, отримувати відповідне фінансування та забезпечувати гідну оплату праці медичного персоналу. Проте як це здійснити? Які конкретні кроки треба зробити, щоб отримати фінансування від Національної служби здоров'я України (НСЗУ)? Та чи дійсно сімейні лікарі можуть отримувати заробітну плату в розмірі 17 000 грн?

Відповіді на ці запитання журналісти нашого видання отримали на прес-брифінгу від учасників і консультантів проекту «Експертна підтримка автономізації медичних закладів первинного рівня в рамках медичної реформи», що відбувся 29 жовтня в Києві. Цей проект реалізує громадська організація «Агенція змін «Перспектива» разом з Харківською експертною групою підтримки медичної реформи за сприяння Міжнародного фонду «Відродження». У межах проекту протягом 2018 року (із січня по жовтень) експерти-консультанти супроводжували медичні заклади відібраних за конкурсом міст (Рівного та Краматорська) на шляху реформування та автономізації.

За словами **Олени Хитрової, юридичного консультанта проекту**, автономізація є законодавчою вимогою, адже лікувальний заклад у статусі бюджетної установи не може укласти договір із НСЗУ. Укладання угоди з НСЗУ можливе лише для комунального некомерційного підприємства, яким повинні стати всі первинні ланки відповідно до реформи. Проте не завжди як керівники, так і працівники закладу розуміють, навіщо автономізація потрібна. До того ж навколо неї вже виросла купа міфів, які ми в рамках проекту намагаємося подолати. Наприклад, існує міф, що лікувальний заклад, який став комунальним некомерційним підприємством, не зможе отримувати фінансування до укладання договору з НСЗУ. Інший міф стосується автономізації та скорочення штату працівників. Проте ці речі не пов'язані, штат залишається збереженим. Зазначені нюанси потребують роз'яснення в колективах медичних закладів, щоб процедура автономізації не сприймалася як прихована загроза.

При цьому навіть після розвінчання міфів у керівників лікувальних закладів з приводу автономізації виникає ціла низка запитань: як організувати роботу? Як скласти фінансовий план? Як користуватися новими рахунками та як розподіляти гроші?

«Якщо раніше існувала тарифна сітка, яку надавало МОЗ, то сьогодні система оплати праці докорінно змінюється, – розповів **Михайло Довгопол, співзасновник та секретар Харківської експертної групи підтримки медичної реформи, незалежний експерт з питань управління закладами охорони здоров'я**.

Оплата праці – це одне з найбільш складних питань, що виникає в кожному центрі первинної медико-санітарної допомоги (ЦПМСД). І це зрозуміло, адже головні лікарі закладів, які звикли працювати в системі чітких вказівок і жорстких рамок фонду заробітної плати, почувають себе дещо розгубленими в цій ситуації. У зв'язку із зазначеним наше завдання полягало в тому, щоб напрацювати чіткі й зрозумілі рекомендації щодо системи оплати праці. Ми навіть надрукували посібник, в якому відповіли на найбільш часті запитання щодо фінансів.

Ще однією ціллю, яку ми намагалися досягти в межах проекту, було створення опікунських спостережних рад при медичних закладах, адже фактично опікунська рада є точкою взаємодії між лікувальним закладом і громадою. Такий пілотний проект було запущено в м. Рівне, де під нашим наглядом була створена опікунська рада при ЦПМСД. На сьогодні після двох продуктивних зустрічей перед радою стоять чіткі завдання, над якими вона працює. Наслідок цього досвіду – методичний посібник, який стане в нагоді керівникам інших закладів первинки.

Результатами проведеної в межах проекту роботи в м. Рівне поділилася **заступник начальника управління охорони здоров'я виконавчого комітету Рівненської міської ради Вікторія Покоєвчук**. Вона зазначила, що завдяки проекту були отримані необхідні знання, які допомогли безболісно провести реформу первинної ланки в місті. Мабуть, не лише в медиків Рівного гасло «Гроші йдуть за пацієнтом» викликало більше запитань, ніж відповідей. Які гроші? Куди конкретно вони йдуть та за який об'єм роботи? Як їх отримати й якими нормативними документами керуватися? Завдяки проекту відповіді на ці запитання були отримані. Сьогодні всі заклади ПМСД у м. Рівне пройшли автономізацію (тобто стали комунальними некомерційними підприємствами) та уклали угоду з НСЗУ. З 1-го жовтня заклади отримали гроші від НСЗУ, а лікарі – заробітну плату не за тарифною сіткою, а відповідно до нової системи нарахувань, яка відображена в колективній угоді. Пані Вікторія підкреслила, що немає перешкод для того, щоб лікувальний заклад отримав більший об'єм фінансування від НСЗУ. Існують чітка капітаційна ставка та коефіцієнти, кількість підписаних декларацій визначає об'єм коштів, який надійде до лікувального закладу. На сьогодні угоду на обслуговування з сімейними лікарями підписали 57,2% мешканців міста, до кінця року цей показник планують збільшити до 70-75%. Зазначене дозволить залучити більше коштів і підняти платню медикам.

Що ж робити лікарям, які не зібрали заповітні 1800 осіб для обслуговування? По-перше, не впадати в розпач. Якщо немає необхідної кількості пацієнтів, такий лікар все одно матиме гарантований посадовий оклад, що не змінюється. «Керівник закладу має змогу мотивувати такого лікаря, – наголосила пані Вікторія, – залучати його до роботи у відділенні невідкладної допомоги, дати можливість чергувати. Таким чином лікар матиме можливість збільшити кількість пацієнтів, з якими він спілкується, та залучити їх до постійного обслуговування».

«Звичайно, не всі лікарі мають 1800 осіб, які підписали декларацію, ділиться **головний лікар ЦПМСД № 1 м. Краматорська, голова Асоціації сімейних лікарів Донецької області Олександр Власенко**. – Проте в Краматорську ще не всі справи зроблено, адже угоду із сімейними лікарями уклали лише 64% містян, тому є над чим працювати. Що стосується заробітної плати, то лікарі нашого закладу отримують щомісяця від 6500 до 17 500 грн. Систему нарахування ми розробили таку: якщо лікар не зібрав 1000 підписантів, то він отримуватиме лише свій посадовий оклад, гарантований державою. За кожну особу >1000 лікар отримує грошове заохочення. За кожну особу >1600 виплачується грошове заохочення в подвійному розмірі. Так і формуються зарплати наших лікарів».

«Почувши обіцяну суму, усі вирішили, що лікарі тепер заживуть на однаково високі зарплати, – продовжує думку пана Олександра Михайло Довгопол. Така платня реально існує, як бачимо з досвіду Краматорська. Проте вона можлива лише в разі ефективної роботи лікаря (необхідний об'єм укладених декларацій), добре оптимізованого закладу охорони здоров'я та ефективної роботи керівника, який розподіляє фінанси. Стає зрозуміло, що немає нічого неможливого – усе в наших з вами руках».

Підготувала ***Марія Марчук***

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.

Кливас

acino Switzerland

Розувастатин 10 мг, 20 мг

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

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

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

CLIV-PIM-072017-010

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

Статины и антитромбоцитарные препараты в лечении больных артериальной гипертензией: что нового в европейских рекомендациях 2018 года

По материалам XIX Национального конгресса кардиологов Украины, 26-28 сентября, г. Киев

В этом году были обновлены и представлены на европейском конгрессе кардиологов новые клинические рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии по менеджменту артериальной гипертензии (АГ).

Что нового появилось в этом руководстве и как украинским врачам улучшить прогноз своих пациентов с АГ, рассказала в своем докладе **руководитель отдела гипертонической болезни ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Лариса Анатольевна Мищенко**.

— Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности в Украине. 67% смертей обусловлены кардиоваскулярными заболеваниями, при этом основные причины смерти – ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт. В структуре инсультов превалируют ишемические. Другими словами, наиболее значимые причины смерти у кардиологических больных связаны с атеротромботическими осложнениями. Основной задачей врача является их предупреждение.

Цель лечения пациента с АГ заключается в максимальном снижении риска сердечно-сосудистых событий (ССС). Для достижения этой цели проводится коррекция факторов риска, которые врачам хорошо известны. Основные терапевтические усилия должны быть направлены на контроль артериального давления (АД), достижение целевых уровней холестерина (ХС) и глюкозы – те параметры, которые могут быть модифицированы медикаментозно.

В новых рекомендациях подчеркивается, что для максимального снижения риска ССС пациентам с АГ недостаточно только контроля АД. Даже при условии эффективного контроля АД такие больные получают дополнительную пользу от лечения статинами в виде снижения риска ССС. Убедительным доказательством пользы статинотерапии в первичной профилактике стали результаты исследования ASCOT-LLA, в котором приняли участие 10380 пациентов с АГ и высоким риском ССС. Статинотерапия в течение 3 лет в дополнение к эффективной антигипертензивной терапии привела к снижению риска инсульта на 27%, кардиальных событий – на 29%. Собственно, результаты этого исследования и положили начало использованию статинов для первичной профилактики ССЗ, и статины были включены в рекомендации по лечению АГ для пациентов высокого риска. В обновленных в нынешнем году рекомендациях ЕОК/ЕОГ по лечению пациентов с АГ статинотерапия может рассматриваться и у пациентов умеренного риска, основанием для чего послужили результаты исследования HOPE-3, где терапия розувастатином способствовала значительному снижению риска ССС. Важно отметить, что украинская популяция пациентов с АГ представлена преимущественно больными высокого и очень высокого риска, профиль низкого и умеренного риска встречается крайне редко. Поэтому, принимая во внимание указанные рекомендации, большинство пациентов с АГ нуждается в статинотерапии.

При выборе статина и его дозировки необходимо помнить о принятой стратегии статинотерапии, которая предполагает достижение целевого уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Для пациентов с АГ и умеренным риском ССС целевой уровень ХС ЛПНП самый мягкий – <3,0 ммоль/л (класс доказательств I, уровень B). Эта рекомендация подкреплена результатами исследования HOPE 3 (2016), в котором приняли участие 12 705 пациентов с АГ и умеренным риском ССС. Прием 10 мг розувастатина в течение 5 лет обеспечивал снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 26,5%, что привело к снижению риска развития ИМ на 35% и мозгового инсульта – на 30%. Интересно, что антигипертензивная терапия у этих лиц в меньшей степени влияла на прогноз, чем розувастатин.

Большинство пациентов с АГ относятся к категории высокого или очень высокого риска ССС. Критериями высокого риска является наличие у пациента трех и более факторов риска и/или гипертензивного поражения органов-мишеней, и/или сахарного диабета (СД), и/или хронической болезни почек (ХБП) II ст. В когорте пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет <2,6 ммоль/л, или снижение на 50% от исходного уровня (класс I, уровень B). К категории очень высокого риска относятся пациенты с клинически манифестированными ССЗ (ИБС, перенесенный ИМ, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, заболевания периферических артерий, ХБП III ст. и др.). У пациентов с очень высоким риском целевой уровень ХС ЛПНП составляет <1,8 ммоль/л, или снижение на 50%, если исходные уровни 1,8-3,5 ммоль/л.

Целевые значения ХС ЛПНП, следовательно, выбор молекулы и дозы статина варьируют в зависимости от риска ССС. Таким образом ситуации, в которых пациенты очень высокого риска с АГ и нормальным ХС ЛПНП (например, 2,0 ммоль/л) не получают статины, будут исключены.

Какова ситуация с назначением статинов в Украине? Как показывают результаты скрининговой программы «Чистые сосуды» (2016), в реальной клинической практике доктора избегают больших доз и пациенты далеко не всегда достигают целевых значений ХС и ХС ЛПНП: только 10,4% пациентов (программа включила 9317 участников) достигали целевых значений ЛПНП на фоне принимаемой статинотерапии. Очень убедительным оказался перевод этих пациентов на терапию розувастатином (Кливас®) в дозе 20 мг, что привело к снижению ХС ЛПНП на 20,6% в течение месяца и существенному увеличению количества пациентов – 68,3%, достигших целевого ХС ЛПНП.

Следует обратить внимание, что не все молекулы статинов способны обеспечить снижение ХС ЛПНП на 50%. Эксперты рекомендуют только 2 молекулы: аторвастатин 40-80 мг и розувастатин 20-40 мг. При этом розувастатин уже в дозе 10 мг способен обеспечить снижение ХС ЛПНП почти на 50% (табл.).

Таблица. **Эффективность статинов в снижении ХС ЛПНП**

Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Снижение ХС ЛПНП, %
–	–	10 мг	30
–	10 мг	20 мг	38
5 мг	20 мг	40 мг	41
10 мг	40 мг	80 мг	47
20 мг	80 мг	–	66
40 мг	–	–	63

Справедливым будет заметить, что достижение целевых уровней ХС ЛПНП – это только первый шаг к снижению риска ССС. Одной из серьезных является проблема приверженности пациентов к длительной терапии. Известно, что позитивные эффекты статинотерапии выходят за пределы снижения уровня ХС ЛПНП. Так называемые плейотропные эффекты статинов – улучшение функции эндотелия, снижение активности системного воспаления, стабилизация атеросклеротической бляшки – требуют времени для их реализации, что в конечном итоге способствует снижению частоты ССЗ. Согласно результатам метаанализа, проведенного Collins и соавт. (2016), уменьшение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л способствует снижению риска ССС на 24%, начиная со второго года терапии. Вместе с тем в исследовании PURE (n=153 996) было показано, что приверженность пациентов с ИБС к лечению статинами напрямую зависит от уровня экономического развития страны. Однако даже в государствах с развитой экономикой приверженность к статинам меньше, чем к антигипертензивной и антитромбоцитарной терапии (АТТ).

Что касается подходов к назначению АТТ у пациентов с АГ, они также претерпели изменения в последних рекомендациях ЕОК/ЕОГ. Неизменным остался подход к назначению АСК или клопидогреля в условиях вторичной профилактики пациентам очень высокого риска (класс доказательств I, уровень A). Однако антитромбоцитарные препараты больше не рекомендованы для первичной профилактики у пациентов с АГ без ССЗ (класс доказательств III, уровень A).

Еще в 2004 г. в Кокрановском обзоре G.Y. Lyp, D.C. Felmeden и соавт. показали, что АТТ (назначение АСК) у больных АГ с целью первичной профилактики демонстрирует пользу, снижая риск ИМ. Однако эта польза нивелируется идентичным увеличением числа больших кровотечений. Польза АСК для вторичной профилактики превышает риск кровотечений. Результаты последних исследований приводят к аналогичным выводам. В исследовании ARRIVE (n=13 546), результаты которого опубликованы в текущем году, АСК не влияла на прогноз пациентов с умеренным риском ССС, зато достоверно увеличивала риск гастроинтестинальных кровотечений. В исследовании ASCEND (n=15 480) у пациентов с СД (из них 62% с АГ) назначение АСК с целью первичной профилактики также приносило пользу больным, однако риск кровотечений превышал таковую.

Таким образом, использование АТТ для профилактики атеротромботических осложнений показано пациентам с ИБС, атеросклерозом периферических артерий, после перенесенного ишемического инсульта, но у лиц с АГ без манифестированных ССЗ она не должна применяться. При выборе антитромбоцитарного препарата у пациентов с ИБС предпочтение отдается АСК, при ее непереносимости – назначается клопидогрель. Однако при заболеваниях периферических артерий клопидогрель, как и аспирин, может быть первым выбором для профилактики атеротромбоза.

Однако следует помнить о том, что назначать АТТ следует только после достижения контроля АД. Если говорить о целевом уровне АД в свете последних рекомендаций, то первичной целью является достижение уровня менее 140/90 мм рт. ст., в случае хорошей переносимости достигнутого уровня – стремиться к снижению менее 130/80 мм рт. ст. Важно отметить, что пациентам с ИБС рекомендовано начинать медикаментозную терапию при уровне систолического АД (САД) ≥130 мм рт. ст. Вместе с тем снижение САД <120 мм рт. ст. в этой когорте больных не рекомендовано, т. к. может приводить к росту частоты кардиоваскулярных событий. Кроме того, имеются и возрастные критерии целевого АД: у пациентов <65 лет целевой уровень САД составляет 120-130 мм рт. ст., а пациентам >65 лет достаточно удерживать САД в пределах 130-140 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости.

Таким образом, для максимального снижения риска ССС пациентам с АГ недостаточно только контроля АД. Применение статинотерапии у пациентов с очень высоким, высоким и даже умеренным риском ССЗ вносит существенный вклад в улучшение сердечно-сосудистого прогноза. При выборе статина необходимо учитывать категорию риска и целевой уровень ХС ЛПНП и отдавать предпочтение статинам, обеспечивающим снижение ХС ЛПНП на 50% (Кливас®). АТТ должна применяться только с целью вторичной профилактики ССЗ.

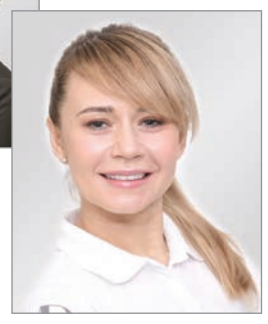
UA-CARD-PUB-112018-047

Подготовила ***Мария Марчук***

І.П. Мазур, д.м.н., професор, **Н.П. Юнакова**, к.м.н., кафедра стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, громадська організація «Асоціація стоматологів України»

Герпевірусна інфекція в практиці лікаря-стоматолога

І.П. Мазур



Н.П. Юнакова

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила XXI століття епохою вірусних захворювань [1]. На сьогодні неухильно зростає кількість хворих на рецидивуючий герпес, зумовлений вірусами простого герпесу (ВПГ) 1 і 2 типу. У сучасній інфектології герпесвірусні інфекції (ГВІ) посідають одне з чільних місць. Щороку надходить інформація про нові клінічні маскування ГВІ та роль різних типів ГВІ у розвитку онкологічних, судинних, гематологічних, аутоімунних, нервових захворювань (Исаков В.А., Борисова В.В., 1999; Yound P., Main J., 2003; Kandoff R., 2004; Ibrahim A.I., Obeid M.T., 2005).

Вид ВПГ належить до роду *Herpesviridae*, родини *L-Herpesviridae*. Розрізняють два основних типи вірусу – ВПГ 1 і ВПГ 2 (табл. 1). Інфікування можливе як одним, так і двома типами збудника. Окрім того, за даними О.М. Панасюк, у 59,7% хворих із загальної кількості хворих з ГВІ спостерігаються асоціації ГВІ, серед яких переважають три: ВПГ і цитомегаловірус у 22,9%, ВПГ, цитомегаловірус і вірус Епштейна-Барр у 15,3%, ВПГ і вірус Епштейна-Барр у 8,1%. ВПГ здатний проникати в різноманітні клітини організму людини: в клітини шкіри, слизові оболонки урогенітального і травного тракту, ротової порожнини, дихальних шляхів, центральної і периферичної нервової системи, печінки, ендотелію судин, а також клітин крові – лімфоцити та ін. [6]. Місцем постійного знаходження (персистування протягом усього життя) ВПГ є паравертебральні сенсорні ганглії, ганглії трійчастого нерва (ganglion trigeminale). ВПГ передається прямим контактним шляхом, можливе поширення збудника побутовим контактним і вертикальним шляхом (від матері до плоду), а також трансфузійним і парентеральними шляхами через інструменти при оперативних втручаннях, стоматологічних процедурах і т. ін.

Переважна більшість людей у світі інфіковано ВПГ. За даними ВООЗ (2004 рік), серед вірусних інфекцій захворювання, зумовлені ВПГ, займають друге місце після грипу, а загальна ураженість ВПГ коливається від 50 до 100%, що робить ГВІ соціально значущою проблемою. На пострадянському просторі від хронічних рецидивуючих ГВІ страждає не менш ніж 25 млн населення. ВПГ має широке розповсюдження серед людської популяції України (антитіла до ВПГ 1, 2 типу виявляються у 90% мешканців країни).

Патогенез герпесвірусної інфекції

Первинна імунна відповідь на ГВІ може бути латентною або з герпетичними висипаннями та загальною і місцевою запальною реакцією. В осіб з нормальною імунною відповіддю розмноження (реплікацією) ВПГ знаходиться під імунологічним контролем, і рецидиви бувають досить рідко або взагалі не виникають упродовж життя. У противірусному захисті організму беруть участь фактори неспецифічного захисту, які знищують і блокують віруси: макрофаги та інші клітини-продуценти інтерферонів (ІФН) α і γ, низка інтерлейкінів (фактор некрозу пухлини (ФНП-α), ІЛ-6 та ін.), природні кілери і фактори, які формують специфічну імунну відповідь проти конкретного вірусу: цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8+ Т-лімфоцити) і В-лімфоцити, які відповідають за продукцію специфічних антитіл, що блокують реплікацію вірусу і розміщені зовні клітини вірусу. Для адекватного функціонування цих клітин і підтримки імунної відповіді необхідна відповідна продукція ІФН та інтерлейкінів.

Під впливом різноманітних екзогенних і ендогенних факторів, які пошкоджують імунну систему, можливе ослаблення контролю над реплікацією вірусу і відповідно розвитку рецидиву. Рецидив ВПГ можуть спровокувати інші інфекційні захворювання, переохолодження, надмірна інсоляція, психічні та фізичні стреси, інтоксикації різноманітного генезу, зокрема вживання алкоголю, циклічні зміни гормонального статусу (менструації), особливо при дисбалансі рівня гормонів у жінок, різка зміна кліматичних поясів та ін.

Сучасні літературні дані свідчать, що провідну роль у патогенезі ГВІ відіграє імунна система людини [2-5, 12,13]. За результатами численних досліджень було встановлено, що у хворих з рецидивуючим перебігом ГВІ спостерігаються глибокі порушення у всіх ланках імунної системи (клітинному, гуморальному, системі ІФН), що призводить до розвитку вторинного вірус-індукованого імунодефіциту і прогресування хвороби [3, 7]. Отже, у клітинній ланці імунітету спостерігається пригнічення продукції лімфокінів, цитокінів, збільшення абсолютної кількості CD3- і CD4-лімфоцитів, у системі інтерфероногенезу – зниження продукції ендогенного ІФН і «неправильний» спектр ІФН у вигляді порушення фізіологічної пропорції α- и γ-ІФН на користь перших [7, 8]. Вказані імунні порушення виявляються як при загостренні, так і в міжрецидивний період. Вважається, що у попередженні реактивації герпесвірусів провідну роль відіграють клітинний імунітет, опосередкований Т-лімфоцитами, і нормальна активність γ-ІФН у сироватці крові [3, 9]. Водночас (Скотаренко А.В., 2003) показники місцевого неспецифічного гуморального захисту у пацієнтів з деструктивними формами хронічних періодонтитів (SIgA, IgA, IgG і лізоциму змішаної слини) знижені відносно норми більш ніж у 2 рази. ВПГ прямо пошкоджують клітини імунної системи (лімфоцити, макрофаги та природні кілери). Синтезуючи білки-супресори та химерні білки, віруси пригнічують багато реакцій імунітету: ВПГ можуть блокувати дію ІФН, порушувати розпізнавання інфікованих клітин та інші захисні реакції. Окрім того, висока мутаційна активність вірусного геному також сприяє уникання ним імунологічного контролю.

Хронічний перебіг ГВІ з періодами реактивації з клінічними проявами може провокувати розвиток аутоімунних станів (антифосфоліпідний синдром, аутоімунний тиреоідит, аутоімунні васкуліти та ін.).

Таблиця 1. **ГВІ та її клінічні прояви в стоматології**

Група	Вид	Первинна інфекція	Реактивація вірусної інфекції, у тому числі в порожнині рота
HHV-1	HSV-1	Первинний герпетичний гінгівостоматит	Рецидивний герпес Рецидивний лабіальний герпес
HHV-2	HSV-2	Генітально-ректальний герпес, неонатальна HSV-інфекція, герметичний менінгоенцефаліт, поперековий радикуліт, субклінічна інфекція, генералізована ГВІ	Хронічна інфекція шкіри, очей і слизових оболонок (skim, eyes and mouth-SEM), генітальний герпес, герпетичний менінгіт та/або енцефаліт, герпетичний кератит
HHV-3	VZV	Вітряна віспа	Оперізувальний герпес
HHV-4	EBV	Інфекційний мононуклеоз, енцефаліт новонароджених, лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія у дітей, В-літинна лімфопроліферація	Волосата лейкоплакія, злоякісні пухлини порожнини рота – карцинома носоглотки, лімфома Беркітта, В-клітинна лімфома, плоскоклітинній рак. Ускладнює перебіг генералізованого пародонтиту. Лімфопроліферативний синдром
HHV-5	CMV	Субклінічна інфекція, CMB-мононуклеоз	Мононуклеозна форма з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів. Хронічна CMV-інфекція з ураженням слинних залоз. Ускладнює перебіг генералізованого пародонтиту
HHV-6	HHV-6A, HHB-6B	Раптова екзантема (дитяча розеола)	Плоскоклітинний рак, цервікальна карцинома, червоний плоский лишай, лейкоплакія. Злоякісні лімфоми, інтерстиціальна пневмонія, енцефаломієліт, гістіоцитарний некротичний лімфаденіт, імунодефіцит
HHV-7	*Human herpesvirus 7*	Раптова екзантема у дітей	Ураження слинних залоз. Вторинний імунодефіцит, синдром хронічної втоми
HHV-8	*Kaposi's sarcoma herpesviru s*	Асоціація з ВІЛ-інфекцією, саркома Капоші	Асоціація із саркомою Капоші, лімфома порожнин тіла

Таблиця 2. **Клінічні форми ураження та їхні прояви**

Захворювання	Особливості перебігу
Первинний герпетичний гінгівостоматит	• ураження спостерігається переважно в дітей; • виникає при первинному контакті слизової оболонки та губ дитини з вірусом; • підвищення температури тіла; • регіональний лімфаденіт; • гіперемія та набряк слизової оболонки; • при легкій формі – одноразова поява пухирцево-ерозивних елементів із серозним чи серозно-геморагічним умістом у порожнині рота, на губах, шкірі навколо губ; • при середньотяжкій формі – дво- і триразове висипання пухирцево-ерозивних елементів, їхнє злиття та утворення великих ерозій; • катаральний чи катарально-виразковий гінгівіт
Рецидивний герпес порожнини рота	• рецидиви висипань: 1 раз на 1-2 роки при легкій формі, 1-2 рази на рік при середньотяжкій формі; до 3 і більше разів на рік при тяжкій формі; • пухирцево-ерозивні елементи із серозним чи серозно-геморагічним умістом виникають мимовільно чи під впливом стресових факторів – гіперінсоляції, переохолодження, ГРВІ, інших інфекційних захворювань, психоемоціного стресу, менструації та ін.; • гіперемія та набряк слизової оболонки порожнини рота і ясен, катаральний гінгівіт; • можливе підвищення температури тіла, регіонарний (підщелепний) лімфаденіт
Рецидивний лабіальний герпес (пухирцевий лишай)	• продромальний біль, свербіж, печіння в ділянці губ та шкіри навколо губ; • регіонарний (піднижньощелепний) лімфаденіт; • поява трьох і більше пухирців із серозним ексудатом на межі червоної облямівки губ; • за 3 дні пухирці лопаються, ексудат підсихає, утворюючи кірку жовто-сірого кольору. Ерозії загоюються без утворення рубців

До того ж при інтеграції ВПГ в генетичний апарат клітини можлива неопластична її трансформація.

Клінічний перебіг ГВІ в стоматологічній практиці

Перебіг ГВІ може бути латентним, субклінічним та клінічним. Клінічна маніфестація є результатом реактивації латентної інфекції, що пов'язано з імунним статусом пацієнта (табл. 2). Реактивацію вірусу зумовлюють стрес, зниження або дисфункція імунітету, інсоляція, травма, променева терапія. В імунокомпетентних осіб формуються захисні противірусні реакції, первинне інфікування і реактивація латентного вірусу відбуваються безсимптомно у процесі реплікації та системного поширення вірусу. При імунодефіцитному стані ГВІ може викликати як субклінічні, так і тяжкі форми захворювання. ГВІ та супутні розлади функції імунної системи підвищують ризик і тяжкість бактеріальних, грибкових та інших вірусних інфекцій. Клінічні прояви простого герпесу в практиці лікаря-стоматолога наведено в таблиці 2.

Засоби для місцевого застосування при лікуванні ГВІ в стоматології

Клінічні прояви в порожнині рота є вторинними ознаками вірусного захворювання, тому для лікування використовують етіотропну терапію, спрямовану на певний тип вірусу, патогенетичну – для корекції імунної та запальної відповіді організму та симптоматичну терапію для усунення клінічних проявів інфекції в порожнині рота, зменшення больового синдрому.

Препаратом вибору для комплексного лікування ГВІ в стоматології є Вратизолін – оригінальний препарат, діючою речовиною якого є денотивір. Результатами численних досліджень доведено противірусну, протизапальну, антибактеріальну, протигрибкову, знеболювальну та імуномоделюючу дії Вратизоліну. Також доведено його активність проти вірусу *Herpes simplex* типів 1 та 2 (HSV1, 2), *Herpes zoster, Vesicular stomatitis virus* (VSV). Денотивір – похідна ізотіазолу, який чинить пряму противірусну дію через безпосередню інгібіцію вірусної ДНК-полімерази та взаємодії з гліколіпопротеїнами оболонки вірусу. Це призводить до блокування реплікації вірусу герпесу на 99% та безпосередньої його інактивації. Такий процес характерний лише для препаратів системної дії (цидофовір, фоскарнет) [9, 12, 18]. За механізмом противірусної дії Вратизолін відрізняється від аналогів пуринового нуклеозиду (ацикловіру та пенцикловіру), які не мають початкової активності проти вірусу *Herpes simplex*. Активація ацикловіру відбувається тільки після перетворення в ацикловіру трифосфат. Цей процес ініціюється вірусним ферментом тимідинкіназою. Потім у присутності клітинних кіназ відбувається друге і третє фосфорилювання. І лише тоді ацикловіру трифосфат як субстрат для вірусної ДНК-полімерази включається в реплікацію вірусної ДНК і зупиняє процес розмноження. За даними з літературних джерел, у 57% пацієнтів з рецидивуючим герпесом у процесі лікування розвивається резистентність до ацикловіру. Механізм виникнення резистентності до ацикловіру пояснюють дефіцитом вірусної тимідинкінази, пошкодженням субстратної специфічності цього ферменту або зміною вірусної ДНК-полімерази [4, 5, 12]. На відміну від ацикловіру Вратизолін є активним противірусним препаратом. Він не потребує активізації вірусним ферментом і безпосередньо інгібує вірусну ДНК-полімеразу. Оскільки реалізація лікувального ефекту Вратизоліну не пов'язана з біохімією ферментних перетворень, він починає діяти з моменту нанесення. До того ж його використання у продромальний період здатне запобігати розвиткові герпетичних проявів у місці застосування. Також Вратизолін має виражену протизапальну дію: інгібує активність цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α і чинить стабілізаційний вплив на клітинні мембрани [12]. Це забезпечує усунення ознак запалення: почервоніння, набряку, печіння та болю. Завдяки антибактеріальній дії Вратизолін запобігає вторинному бактеріальному інфікуванню [12].

Клінічна ефективність застосування Вратизоліну

На кафедрі стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика проведено дослідження щодо ефективності застосування Вратизоліну хворими на лабіальний герпес, уражених ВПГ 1 типу. У дослідженні приймали участь 42 хворих ВПГ 1 типу (чоловіків – 18, жінок – 24) віком 18-45 років. Наявність ВПГ встановлювали на основі анамнезу хвороби, даних обстеження, а також виявленні ДНК ВПГ методом полімеразної ланцюгової реакції у крові. Вивчення імунного статусу складалося з виявлення основних субпопуляцій лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD72+, CD16+. Також визначали вміст імуноглобулінів A, M, G, циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові. Функціональну активність нейтрофілів – продукцію активних форм кисню, які забезпечують бактерицидність, – визначали по тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест).

Результати дослідження продемонстрували, що у хворих на лабіальний герпес, які застосовували Вратизолін, уже після 2-3 днів терапії значно зменшувалося почервоніння і набряк у місці ураження, також зникали больові відчуття та свербіж. До кінця дослідження у 100% пацієнтів зникли симптоми недуги. Завдяки антибактеріальному впливу Вратизоліну перебіг захворювання не був ускладнений вторинною інфекцією, відповідно не залишилося гіперпігментації у місці ураження. За результатами опитування пацієнтів у процесі лікування Вратизоліном підтверджено значне покращення показників якості їхнього життя. Вивчення ефективності місцевого застосування Вратизоліну переконливо засвідчило його високі лікувальні властивості, що дає підстави для активного запровадження та широкого застосування препарату в медичній практиці у пацієнтів з ВПГ1, ВПГ2, *Herpes zoster*. Вратизолін завдяки комплексній дії (противірусній, протизапальній, антибактеріальній) скорочує термін лікування, а дворазове нанесення робить його дуже зручним у застосуванні. Отримані дані дозволяють зробити висновок про ефективність застосування препаратів з протигерпетичною дією, таких як Вратизолін, у лікуванні стоматологічних хворих з лабіальним герпесом.

Отже, вірусні ураження порожнини рота поширені серед стоматологічних пацієнтів та виникають як у дітей, так і в дорослих. Первинне інфікування вірусною інфекцією відбувається переважно в дитинстві, а в дорослих клінічні прояви вірусної інфекції спостерігаються при реактивації вірусу, зниженні імунної відповіді. Своєчасна повна діагностика та застосування препаратів комплексної дії підвищують ефективність лікування ГВІ.

Список літератури знаходиться в редакції.

RAF VRA-UA1810-273-01,
затверджено до друку: жовтень 2018

Прегадол
Pregabalin

Звільнись
від болю

- Доведена ефективність при лікуванні нейропатичного болю, генералізованого тривожного розладу та фіброміалгії
- Забезпечує зниження больового синдрому та покращення сну впродовж першого тижня лікування
- Володіє вираженим анксіолітичним ефектом

Коротка інформація про лікарський засіб Прегадол. Склад: 1 капсула містить прегабаліну 75 мг або 150 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Дитячий вік. Спосіб застосування та дози. Прегабалін призначати у дозі 150-600 мг /добу, розподіливши її на 2-3 прийоми. Лікарський засіб можна приймати незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями є запаморочення і сонливість. Можливе виникнення ейфоричного настрою, сплутанності свідомості, дратівливості, зниження лібідо, дезорієнтації, безсоння, підвищення апетиту, порушень зору, диспепсичних розладів,збільшення маси тіла. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції застосування. РП № UA/16387/01/01; № UA/16387/01/02 від 25.10.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ.

БХФЗ bcpp
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру 17
Тел: (044) 205-41-23, 497-71-40
www.bcpp.com.ua

Прегадол у комплексному лікуванні болю

Згідно з новим узгодженим визначенням біль – це неприємне відчуття, пов'язане з реальним чи потенційним ушкодженням тканини організму, з чуттєвим, емоційним, когнітивним і соціальним компонентами (Williams A.C. et al., 2016). Провідними причинами болю в щоденній практиці сімейного лікаря є ревматичні та неревматичні хвороби опорно-рухового апарату (остеоартроз, міозит, тендовагініт, травми), неврологічні захворювання (невралгія, радикуліт, ішіас, люмбаго), ниркова та печінкова кольки, головний біль (кластерний біль, біль напруги, мігрень), післяопераційний біль, дисменорея тощо.

При оцінці больового синдрому слід звернути увагу на локалізацію алгії, її характер та інтенсивність, обставини виникнення, супутні симптоми (нудота, запаморочення), лікування (застосовувані на момент звернення чи раніше препарати, їх дози, кратність прийому, ефективність, наявність побічних ефектів), медичний анамнез (коморбідні захворювання, попередні больові синдроми, оперативні втручання) (Australian and New Zealand College of Anesthetists and Faculty of Pain Management, 2010). Симптомами тривоги, що вимагають негайного обстеження та/або спрямування до вузького спеціаліста, є похилий вік у сукупності з уперше виявленими проявами, виникнення болю вночі, підвищення температури тіла, пітливість, неврологічні розлади, наявність в анамнезі злоякісних новоутворень (Littlejohn G.O., 2005).

Негативні впливи болю

Біль супроводжується різноманітними розладами життєдіяльності, серед яких функціональні (порушення сну, неможливість виконувати робочі та домашні справи, повноцінно відпочивати), соціальні (погіршення родинних стосунків, невдачі статевого життя, соціальна ізоляція), соціоекономічні (фінансові витрати, інвалідність, зниження/втрата робочої продуктивності), емоційні (дратівливість, гнів, тривожність, депресія). Хронічний біль, поза сумнівом, суттєво погіршує якість життя (Yeo S.N., Tay K.H., 2009). Статистичні дані свідчать, що 15% дорослого населення світу мають больові відчуття, не пов'язані з онкопатологією, при цьому близько 10% з них готові скоїти самогубство, аби позбавитися болю (Лысенко Г.И., Ткаченко В.И., 2007). З огляду на це повноцінне лікування больового синдрому є надважливим у веденні пацієнтів з будь-яким патологічним станом.

Види болю

Біль можна розподілити на гострий і хронічний. Гострий біль виникає під час ушкодження тканин, зменшується в міру їх загоєння та виконує роль своєрідного захисту, сигналізуючи про наявність проблеми. Гострому болю властиві раптовий початок, коротка тривалість і чітка локалізація. Своєю чергою, хронічний біль розвивається внаслідок ушкодження або запалення тканин чи нервових волокон, зберігається протягом місяців або й років і жодним чином не стосується протекторної функції. Хронічний біль частіше приносить значні страждання пацієнту та негативно впливає на його психологічне, соціальне і духовне життя.

Рекомендації Американського товариства анестезіологів дають таке визначення хронічного болю: «...біль будь-якої етіології, асоційований із певним хронічним медичним станом, або такий, що триває понад очікуваний період часу, необхідний для нормального відновлення тканин після ушкодження; біль, що негативно впливає на самопочуття або функціонування індивіда». Як бачимо, автори цих настанов також виокремлюють несприятливий вплив больових відчуттів на щоденну життєдіяльність.

Серед типових супутників хронічного болю не лише депресія, втрата працездатності та розлади сну, а й гіперкоагуляція (і, відповідно, тромбоемболічні ускладнення), активація симпатоадреналової системи (а отже, тахікардія, підвищення артеріального тиску, виникнення аритмій, інфаркту міокарда або ішемічного інсульту) (Clark J.D., 2002; Zhu K. et al., 2007).

У рамках ще однієї класифікації больових синдромів, що нині широко застосовується, розрізняють ноцицептивний, нейропатичний і змішаний біль. Ноцицептивний біль є наслідком функціонування нервових шляхів передачі больового сигналу після безпосереднього ушкодження тканин чи впливу чинників, що потенційно здатні ушкодити. Своєю чергою, нейропатичний біль виникає при різноманітних порушеннях функціонування нервової системи

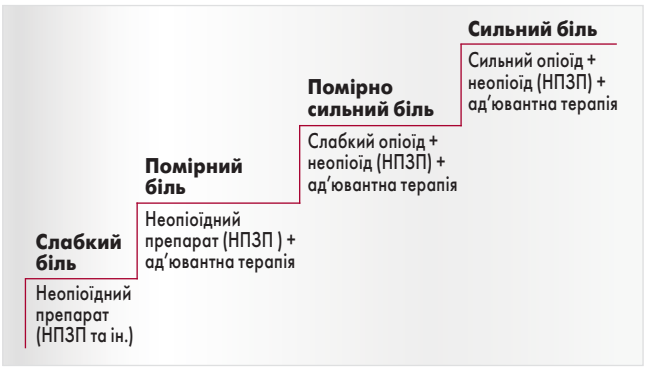


Рис. Аналгетичні сходи

(Nicholson B., 2006). Причини виникнення нейропатичного болю можна розподілити на генетичні (успадковані нейродегенеративні процеси, метаболічні чи ендокринні розлади), наслідки прогресування хвороби (запалення, нейротоксичність, інфільтрація пухлини, метаболічні порушення), наслідки лікарських втручань (хірургічні операції, хіміотерапія, опромінення), травми (ушкодження, компресія нерва) (Dworkin R.H. et al., 2003). Загалом у клінічній практиці лікар рідко стикається із суто ноцицептивним болем; переважно мають місце змішані форми із залученням нейропатичного компонента.

Фармакотерапія больового синдрому та аналгетичні сходи

Фармакотерапія болю може включати такі засоби, як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), аналгетики, трамадол, опіоїди, антидепресанти, антиконвульсанти, міорелаксанти, агоністи NMDA-рецепторів, місцеві знеболювальні медикаменти. Порядок призначення цих препаратів повинен відповідати так званим аналгетичним сходам (рис.), відповідно до яких лікар має розпочинати лікування із слабших засобів ненаркотичної природи з подальшим нарощуванням інтенсивності терапії. Починаючи з помірного болю, до стандартного лікування НПЗП додаються ад'ювантні засоби. Це дозволяє контролювати біль, не збільшуючи дози НПЗП, що мають дозозалежні побічні ефекти (гастро- та кардіотоксичність).

Ад'ювантними аналгетиками називають препарати, здатні в деяких ситуаціях чинити знеболювальну дію, хоча первинним показанням до їх застосування не є біль. Ад'ювантні аналгетики можна комбінувати з власне аналгетиками на будь-якому кроці аналгетичних сходів. Головна мета додавання ад'ювантних препаратів – покращення результатів лікування в пацієнтів, у яких в інший спосіб не вдається досягти балансу між знеболенням і побічними проявами. До ад'ювантних аналгетиків належать кортикостероїди (протинабрякова, протизапальна дія), нейролептики (анксіолітична, антиеметична активність), бензодіазепіни (усунення тривоги та безсоння), антидепресанти, протисудомні препарати, вітаміни групи В.

Прегабалін у комплексній терапії болю

Антиконвульсант прегабалін може виступати важливим компонентом комплексного лікування больового синдрому. Діючи як ліганд α_2-δ-субодиниці кальцієвих каналів, прегабалін знижує надходження кальцію до нервових закінчень і запобігає вивільненню глутамату, норадреналіну, субстанції Р та інших нейротрансмітерів, задіяних у передачі больового сигналу (Bian F. et al., 2006; Stahl S.M. et al., 2013; Verma V. et al., 2014). Завдяки своїй хімічній структурі (аналог γ-аміномасляної кислоти) та відповідним фармацевтичним властивостям прегабалін застосовується в лікуванні епілепсії, периферійного нейропатичного, хронічного м'язово-скелетного, післяопераційного болю (зокрема, після втручань на поперековому відділі хребта), тривожності, розладів сну, фіброміалгії (табл.). Прегабалін також є частим призначенням у галузі неврології, нейрохірургії, травматології й ортопедії, ревматології, в реабілітаційній медицині, геріатрії, імунології, дерматології, ендокринології (Blommel M.L., Blommel A.L., 2007; Roth T. et al., 2014; Zarei M. et al., 2016). Свого часу прегабалін став першим засобом, що отримав схвалення Управління з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) для лікування діабетичної нейропатії та постгерпетичної невралгії (Tassone D.M. et al., 2007).

За результатами нещодавніх європейських досліджень, прегабалін знижує вираженість алгії та покращує якість сну в пацієнтів з хронічним болем у нижній частині спини й іншими підвидами больового синдрому (Saldana M.T. et al., 2010; Toelle T. et al., 2012). Зокрема, в дослідженні T. Toelle і співавт. взяли участь понад 15 тис. пацієнтів з больовою формою діабетичної нейропатії, болем у спині з нейропатичним компонентом та нейропатичним болем, зумовленим онкозахворюванням. Учасники протягом 6 тиж приймали прегабалін у дозі ≤300 мг/добу. Таке лікування забезпечило швидке та значиме зменшення больового синдрому: на початку дослідження більшість пацієнтів відчувала помірний/сильний біль, натомість наприкінці – слабкий біль або його відсутність. У підгрупі осіб зі злоякісними пухлинами частка учасників, які характеризували свій біль як сильний, знизилася з 64 до 6%. Автори відзначили відмінну переносимість лікування прегабаліном та відсутність серйозних побічних ефектів.

У дослідженні T. Toguchi і співавт. (2015) хворі з болем у нижній частині спини та нижніх кінцівках отримували прегабалін у дозах 25-300 мг/добу. Уже через 4 тиж додавання прегабаліну до базисної терапії супроводжувалося достовірно більш вираженим зниженням інтенсивності больового синдрому. У групі прегабаліну також спостерігалася краща загальна оцінка стану здоров'я як на думку пацієнта, так і на думку лікаря.

Варто зауважити, що прегабаліну властивий сприятливий вплив на якість сну, як опосередкований знеболювальним ефектом, так і безпосередній, що було підтверджено даними полісомнографії (Roth T. et al., 2014).

Проведений у Японії економічний аналіз використання прегабаліну для лікування постгерпетичної невралгії, діабетичної периферійної нейропатії, цервікальної та поперекової радикулопатії показав, що цей медикамент є фінансово виправданим засобом терапії нейропатичного болю периферійного походження (Ikeda S. et al., 2011). Це підтвердили аналогічні дослідження, проведені в Бельгії, Іспанії, Швеції та низці інших країн (Morera-Dominguez C. et al., 2010; Prettyjohns M. et al., 2012; Gordon J. et al., 2012; Perez C. et al., 2013; Chevalier P. et al., 2013).

Рекомендації Національного інституту здоров'я та вдосконалення допомоги (NICE) вказують, що прегабалін є більш дієвим у зменшенні больових відчуттів, ніж габапентин. Згідно з твердженням J.S. Bryans та D.J. Wustrow (1999), аналгетична дія прегабаліну перевищує відповідні показники габапентину у 2-4 рази. Про це ж свідчать дані дослідження R. Mishra і співавт. (2016), у якому 150 мг прегабаліну були більш ефективними, ніж 900 мг габапентину, у попередженні післяопераційного болю при проведенні лапароскопічної холецистектомії. Застосування прегабаліну також супроводжувалося меншою потребою в аналгетиках.

Важливо, що прегабалін не метаболізується в печінці і не взаємодіє із системою ізоферментів цитохрому Р450, що забезпечує відсутність міжлікарських взаємодій. Цей аспект особливо важливий для пацієнтів старшого віку, змушених приймати значну кількість різноманітних медикаментів (Blommel M.L., Blommel A.L., 2007).

Прегадол – якісний та доступний вітчизняний прегабалін

На фармацевтичному ринку України прегабалін представлено, зокрема, препаратом Прегадол (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»). Оскільки нарощування дози НПЗП не завжди можливе у зв'язку з побічними явищами, для ефективного та безпечного знеболення слід додавати в схему терапії ад'ювантні засоби, наприклад прегабалін. Центри з контролю та профілактики захворювань (США) рекомендують якомога довше утримуватися від призначення опіоїдів пацієнтам з хронічним болем, не пов'язаним зі злоякісними новоутвореннями, натомість слід застосовувати альтернативні засоби. У цьому ж документі прегабалін зазначений серед засобів першої лінії для лікування нейропатичного болю (Dowell D. et al., 2016).

Включення Прегадолу в схеми терапії больового синдрому не тільки зменшує вираженість болю, а й ліквідує супутні негативні явища (порушення сну, тривожність). Важливо, що застосування сімейними лікарями вітчизняних препаратів покращує прихильність пацієнтів до лікування, оскільки велика категорія соціально незахищених мешканців України не може дозволити собі високовартісні ліки.

Аналгетичні, антиконвульсантні й анксіолітичні властивості Прегадолу забезпечують цьому засобу достойне місце в комплексній терапії болю при різноманітних патологіях.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Таблиця. **Застосування прегабаліну при різних формах нейропатичного болю (Verma V. et al., 2014)**

Тип болю	Доза, тривалість, результати
Діабетична нейропатія, больова форма	• 150-600мг/добу, 4-14 тиж Зменшення болю та супутніх симптомів вже через 2 тиж лікування з тривалим збереженням ефекту
Нейропатичний біль при онкопатології	• 75-300 мг/добу, 2-8 тиж Ефективний при рефрактерному болю на тлі застосування оксаліплатину, доцетакселу, фторурацилу/цисплатину в онкологічних пацієнтів усіх вікових груп у вигляді монотерапії чи в комбінації з іншими аналгетиками
Постгерпетична невралгія	• 150-600 мг/добу, 8-13 тиж Значне зменшення болю з незначними/помірними побічними ефектами, у 6 разів потужніший за габапентин
Фіброміалгія	• 150-600 мг/добу, 4-12 тиж Достовірне тривале зменшення болю. Економічно доцільне лікування з доброю переносимістю
Невралгія трійчастого нерва	• 150-600 мг/добу, 8 тиж Тривала ліквідація болю
Післяопераційний біль	• 300-600 мг/добу преопераційно та/або постопераційно Зменшення гострого болю, зниження потреби в опіоїдах

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

С 10 по 12 ноября в г. Чикаго (США) проходила ежегодная конференция Американской ассоциации сердца (АНА). На мероприятии были представлены новые рекомендации АНА по лечению дислипидемий, а также результаты последних исследований в области кардиологии. В частности, в центре внимания оказались результаты исследования COMMANDER, в котором изучалась эффективность ривароксабана в профилактике тромбоэмболических событий у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и ишемической болезнью сердца (ИБС) с синусовым ритмом (Greenberg B., 2018). Целью этого международного проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого сравнительного двойного слепого, в параллельных группах, клинического исследования III фазы было оценить влияние использования ривароксабана на риск развития осложнений и смерти у пациентов после острой декомпенсации СН на фоне сопутствующей ИБС.

В исследовании приняли участие 5022 пациента (средний возраст – 66,4 года) с ИБС из 32 стран, перенесших острую декомпенсацию СН. Все участники уже проходили соответствующее лечение СН и ИБС. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут или плацебо вместе со стандартной терапией СН и ИБС. Было показано, что использование ривароксабана (Ксарелто) в низких дозах в дополнение к антитромбоцитарной терапии приводит к уменьшению риска тромбоэмболических событий в этой когорте пациентов. Так, применение ривароксабана ассоциировалось с более низким риском достижения комбинированной конечной точки тромбоэмболических событий (13,1 против 15,5%; ОР 0,83) по сравнению с плацебо. Комбинированная конечная точка в исследовании включала развитие инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной смерти и легочной эмболии или симптоматического тромбоза глубоких вен. Данные исследования COMMANDER также демонстрируют количественное снижение числа случаев инфаркта миокарда и инсульта у пациентов, получавших ривароксабан. Кроме того, в группе ривароксабана наблюдались одинаковые и в целом низкие показатели частоты развития больших кровотечений по сравнению с группой плацебо.

Официальный адрес АНА: https://www.heart.org/

С 12 по 18 ноября проходила Всемирная неделя правильного использования антибиотиков, целью которой являются повышение осведомленности мировой общественности о проблеме антибиотикорезистентности (АБР) и пропаганда передовой практики в этой сфере среди населения, работников здравоохранения и представителей институтов власти, с тем чтобы не допустить дальнейшего развития и распространения устойчивости к антибиотикам. С момента открытия эти лекарственные средства стали краеугольным камнем современной медицины. Тем не менее постоянное нерациональное и неправильное использование противомикробных препаратов в практике здравоохранения и ветеринарии способствует формированию и распространению АБР.

Подробная информация по адресу: http://www.who.int/ru/who-campaigns/world-antibiotic-awareness-week

НОВОСТИ ВОЗ

Новые меры и эффективное партнерство оказывают положительное воздействие на борьбу с лихорадкой Эбола в ДРК

По результатам совместной миссии по оценке вспышки лихорадки Эбола в Демократической Республике Конго (ДРК), департамент Организации Объединенных Наций по поддержанию мира и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сделали заявление, в котором подчеркивается, что новые меры, направленные на преодоление проблем, оказывают положительное воздействие, хотя в целом ситуация остается опасной и непредсказуемой.

С момента начала вспышки в августе было зарегистрировано 308 случаев заболевания и 191 летальный исход; примерно половина эпизодов имели место в городе Бени (800 тыс. населения). Текущая вспышка является десятой в ДРК, и ее масштабы могут превзойти самую крупную предыдущую вспышку в Ямбуку в 1976 г., когда число заболевших достигло 318 и 280 человек скончались.

Были построены 6 лечебных центров, в которых в настоящее время проходит лечение 91 пациент. Эти центры функционируют под руководством министерства здравоохранения и таких партнеров, как Альянс в поддержку международных медицинских действий, международная благотворительная организация «Врачи без границ» и Международный медицинский корпус. Каждый лечебный центр работает при поддержке мобильной лаборатории для оперативной диагностики и назначения правильного лечения.

В настоящее время 27 тыс. человек прошли вакцинацию, и почти каждый новый пациент получает один из четырех исследуемых препаратов. Во время предыдущих вспышек лихорадки Эбола подобных возможностей не было. На сегодня более 90 человек выздоровели и вернулись в свои общины благодаря неустанной работе и совместным усилиям национальных и международных сил реагирования.

Официальный адрес ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA запретило использование свинцового ацетата в продуктах для окрашивания волос

30 октября Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) опубликовало окончательный запрет на использование свинцового ацетата в продуктах для окрашивания волос. Подобное решение означает, что ацетат запрещен во всех косметических продуктах. Краска для волос была последним пунктом в перечне разрешений к применению.

«Сегодняшнее заявление является частью нашей программы по защите американцев и уменьшению воздействия токсичных элементов, в том числе свинца, на организм человека. За почти 40 лет после того, как ацетат свинца был первоначально одобрен в качестве цветовой добавки, наше понимание в отношении рисков воздействия свинца значительно изменилось, – говорит комиссар FDA Скотт Готлиб. – Теперь мы знаем, что одобренное использование ацетата свинца в красках для волос больше не соответствует нашему стандарту безопасности. Воздействие свинца может иметь серьезные неблагоприятные последствия для здоровья человека, в том числе для детей, которые особенно уязвимы. Кроме того, существуют альтернативные цветовые добавки для окрашивания волос».

Рабочая группа по охране окружающей среды, одна из организаций, подавших ходатайство за запрет, считает, что решение давно пора было принять. В 1980 г. на основе информации, представленной в заявке на красители, FDA разрешило использовать ацетат свинца в качестве цветовой добавки в ряде продуктов для окрашивания волос, которые обычно применяются в течение определенного времени. Из-за постепенного эффекта эти продукты иногда называют прогрессивными красителями для волос.

Безопасность цветовой добавки должна быть подтверждена, прежде чем она будет использоваться для окрашивания пищевых, косметических продуктов, лекарств, некоторых медицинских устройств. В FDA может быть подано ходатайство о получении разрешения на использование цветовой добавки, при этом в ходатайстве надлежит продемонстрировать безопасность ее применения. Большинство производителей давно перешли на другие цветовые добавки, но некоторые продолжают использовать свинец в своих продуктах. С момента вступления окончательного решения в силу в течение 1 года им придется пересмотреть технологический процесс и отказаться от применения свинца в производстве.

FDA разрешило маркетинг двух устройств, которые обнаруживают ткань паращитовидной железы в режиме реального времени во время операции

2 ноября FDA разрешило маркетинг двух устройств, которые обеспечивают идентификацию местоположения паратиреоидной ткани в режиме реального времени во время хирургических процедур, таких как тиреоидэктомия (операция по удалению щитовидной железы или ее части) и паратиреоидэктомия (операция по удалению одной или нескольких паращитовидных желез).

«Некоторым пациентам с патологией паращитовидной железы требуется хирургическое лечение, – указывает Бинита Ашар, директор отделения хирургических устройств Центра по устройствам и радиологическому здоровью FDA. – Идентификация ткани паращитовидной железы в режиме реального времени во время операции может предоставить хирургам ценную информацию, которая поможет сохранить здоровую или удалить больную ткань».

Оперативное вмешательство предполагает удаление части щитовидной железы либо ткани паращитовидной железы. Гиперпаратиреоз, или гиперпродукция паратиреоидного гормона, является наиболее распространенным заболеванием паращитовидной железы. Ежегодно гиперпаратиреоз диагностируется примерно у 100 тыс. американцев. Для хирургов, лечащих гиперпаратиреоз или другие расстройства, очень важно точно выделить ткань паратиреоидной железы, что может быть достаточно трудно.

Устройство Fluobeam 800 используется с целью визуализации паращитовидных желез в качестве вспомогательного метода в ходе оперативного вмешательства. При воздействии устройства с источником света паратиреоидная ткань излучает флуоресцентное свечение, при этом нет необходимости во введении контрастного вещества. Устройство ранее использовалось как система формирования изображения и использовало режим захвата и просмотра флуоресцентных изображений с целью визуальной оценки кровотока, в том числе в качестве дополнительного метода оценки перфузии тканей.

Система Parathyroid Detection PTeye System также помогает в выявлении ткани паращитовидной железы во время операции. При этом используется зонд, который излучает флуоресцентный свет. Принцип работы основан на том, как ткань паращитовидной железы реагирует на флуоресцентный свет, при этом система подает звуковой сигнал.

Для одобрения системы Fluobeam 800 FDA проанализировала данные 5 опубликованных исследований. В одном из них сравнивался уровень послеоперационной гипокальциемии или временного снижения содержания кальция в крови, которое возникает при случайной резекции здоровой ткани паратиреоидной железы. Из 93 пациентов, которым была проведена операция с использованием устройства, у 5% имела место послеоперационная гипокальциемия по сравнению с 21% из 153 пациентов, у которых вмешательство осуществлялось без применения данного устройства.

Для одобрения системы PTeye System FDA проанализировала данные слепого исследования с участием 81 пациента. Результаты показали, что PTeye может правильно идентифицировать присутствие ткани паращитовидной железы по сравнению с гистологией в 93% случаев и отсутствие ткани паращитовидной железы по сравнению с интраоперационной визуализацией специалистом в 97% случаев.

FDA предоставило разрешение на продажу устройства для визуализации Fluobeam 800 для компании Fluoptics. Разрешение на продажу системы Parateyroid Detection PTeye получила компания AiBiomed.

Официальный адрес FDA: www.fda.gov

Подготовила ***Ольга Татаренко***

Неврастенія та синдром хронічної втоми: сучасні уявлення та принципи лікування

Астеноневротичний синдром, або неврастенія (НС), – захворювання з групи неврозів, що характеризується втомою, дратівливою слабкістю, надмірним виснаженням і повільним відновленням психічних процесів, втратою здатності до тривалих розумових і фізичних зусиль.

Етіопатогенез, роль різних нейротрансмітерів

Однією з причин виникнення НС може бути психічна травма (часті та затяжні стреси, втрата близьких, тривале недосипання, відсутність відпочинку, життєвих перспектив чи інтересів, напружена одноманітна або розумова праця). Роль тригерів можуть виконувати віруси (Епштейна-Барр, краснухи, Коксакі В, гепатиту С, цитомегаловірус, герпесвірус 1, 2 та 6 типів, борнавірус, вірус, пов'язаний з ксенотропним вірусом мишачої лейкемії, ретровіруси), бактерії чи гриби (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumonia*, *Coxiella burnetii*, *Candida albicans*) (Shin C. et al., 2011; Lombardi V. et al., 2009; Nicolson G., et al., 2003). Ще одним механізмом є дефіцит ацетилкарнітину, ступінь якого прямо корелює з тяжкістю симптомів (Kuratsune H. et al., 1994). Його метаболізм порушується під впливом трансформуючого фактора росту β (ТФР-β). Унаслідок цього знижується синтез глутамату в поясній корі, що зумовлює вегетативні розлади та тривалу втому (Watanabe Y., Kuratsune H., 2006).

Сучасні уявлення про патогенез неврастенії / синдрому хронічної втоми (СХВ) відображено на рисунку.

Клінічні прояви та діагностичні критерії

Для пацієнтів характерний астено-експлозивний тип конституції. Хвороба виникає гостро або непомітно, перебіг стадійний, залежить від характеру, сили та тривалості впливу психотравми. Якщо вплив не усунути, хвороба набуває затяжного характеру і переходить у депресію. У гіперстенічній стадії виникають дратівливість, гіперзбудливість, стомлюваність, що постійно збільшують свою частоту та тривалість. Хворих дратують малозначні чи індиферентні подразники. У гіпостенічній стадії переважають виснаження, адинамія, пасивність, сонливість, пригніченість, ангедонія. Часто розвиваються цефалгії, кардіалгії, тахікардія, екстрасистолія, запаморочення, явища сенсорної гіперестезії, зниження апетиту, дисфункція кишечнику, сечостатеві розлади. Працездатність різко та стійко знизилася.

Немедикаментозне лікування

Дуже важливими є постійний контакт з лікуючим лікарем, виключення впливу ініціюючого та тригерних факторів: нормалізація способу життя, достатній сон і відпочинок, дозована фізична активність, відмова від шкідливих звичок, лікування супутніх захворювань. Застосовують психотерапію, фізіотерапію (ЛФК, масаж, акупунктуру, електроміостимуляцію, гідротерапію, гіпербаричну оксигенацію). Важливими є дієтотерапія з метою нормалізації маси тіла та мінімізації впливу оксидативного стресу, вживання дієтичних добавок, які можуть захистити від стресу та втоми. Наприклад, глутатіон, L-карнітин, N-ацетилцистеїн, α-ліпоєва кислота, олігомерні проантоціанідини, гінкго білоба, чорниця, вітаміни С, групи В, фолієва кислота, магній суттєво зменшують симптоми (Logan A.C, Wong C., 2001; Werbach M.R. 2001; Vecchiet J. et al., 2003).

Ефекти ГАМК, ГАБОМ, вітаміну B_6 і магнію в нервовій системі

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) – це найбільш поширений гальмівний медіатор у центральній нервовій системі (ЦНС), що діє в 30-50% синапсів головного мозку. Найбільше ГАМК-ергічних нейронів у гіпокампі, префронтальній корі, мигдалику та гіпоталамусі. ГАМК синтезується з глутамінової кислоти за участю внутрішньоклітинного ферменту глутаміндекарбоксилази (ГДК). Коензимом у цій реакції є вітамін B_6. З ГАМК може утворюватися γ-аміно-β-оксимасляна кислота (ГАБОМ), що має ще сильніший гальмівний вплив, антиконвульсантну дію, яка реалізується через холінергічний механізм, а також поліпшує когнітивні функції. Шляхом трансамінування за участю ГАМК-α-кетоглутарат-трансамінази (ГАМК-Т) та вітаміну B_6 ГАМК може знову перетворитися в глутамінову кислоту, з якої утворюється аспарагінова кислота, що є субстратом для циклу Кребса в мозку. Через цей механізм ГАМК бере участь у процесах тканинного дихання (Banfi S. et al., 1984; Lopez-Pousa S. et al., 2002).

В експериментальних дослідженнях доведено, що під впливом ГАМК поліпшується кровопостачання мозку та значно активуються енергетичні та синтетичні процеси – посилюються дихальна активність тканин, окисне фосфорилювання та утилізація глюкози; підвищується синтез амінокислот (лейцину, аланіну, фенілаланіну) в синаптичних структурах (Ben-Ari Y. et al., 2007; Lopez-Pousa S. et al., 2002). За даними клінічних досліджень, ГАМК зменшує вплив стресу, є важливим модулятором настрою, поліпшує сприйняття, концентрацію та пам'ять. Дефіцит ГАМК спричиняє виникнення страху, неврозів, депресії та нападів епілепсії (Кузнецова С.М. и др., 2014; Kullmann D., Semyanov A., 2002; Fariello R. et al., 1984).

Важливу роль у ЦНС відіграє магній. Його дефіцит також проявляється астенією, втомою, епілептиформною активністю, тетанією та порушеннями гуморального імунітету (McCoy J., Kenney M., 1975, Fontenot J. et al., 1989; Morris M., 1992). До 40% магнію міститься всередині клітин, формуючи комплекс з аденозинтрифосфатом (АТФ). Для утворення АТФ необхідні магній і активні форми вітамінів групи В. Дефіцит цих сполук зумовлює перехід метаболізму на анаеробний шлях, що призводить до накопичення лактату, яке клінічно проявляється втомою, слабкістю, міалгіями та спазмами навіть при незначних навантаженнях (Scholey A. et al., 2013). Магній є кофактором для понад 300 ферментів, бере участь у синтезі білків, забезпечує стабілізацію клітинних мембран, запобігає порушенням проникності гематоенцефалічного бар'єра (Gunther T., 2008; Kaya M., Ahishali B., 2011). Крім того, магній має седативну, протисудомну, антиспастичну, жовчогінну, антиаритмічну й антигіпертензивну дію. У клінічних дослідженнях після 1 міс терапії магнієвмісним полівітамінним комплексом спостерігалися статистично значимі поліпшення настрою, концентрації, фізичної активності та зменшення втоми (Selishchev G. et al., 1998; Popovic I., 1993).

Сучасні уявлення про патогенез НС/СХВ та нейрохімічні процеси в нервовій системі дають можливість застосовувати більш специфічне лікування з меншою частотою проявів побічної дії. Йдеться про препарати, що містять фізіологічні компоненти тканин головного мозку, зокрема Гамалате B_6, до складу якого входять ГАМК, ГАБОМ, піридоксину гідрохлорид і магнію глутамату гідробромід (МГГ).

Гамалате B_6 забезпечує екзогенне надходження ГАМК у нервову систему, що впливає на гальмування, клітинне дихання, синтез білка, транспорт й утилізацію глюкози в мозку. МГГ містить глутамінову кислоту та з'єднання магнію з бромом у формі хелату, тому діє як частковий агоніст L-глутамату. Це забезпечує м'який седативний ефект без зниження уваги й концентрації та без проявів побічної дії, властивих транквілізаторам. Проведені дослідження показали протисудомну активність МГГ, позитивний ефект при розладах сну та нейровегетативних змінах.

Отже, Гамалате B_6 має комплексний патогенетичний вплив на патогенез НС/СХВ, добре переноситься пацієнтами.

Підготувала ***Ольга Королюк***

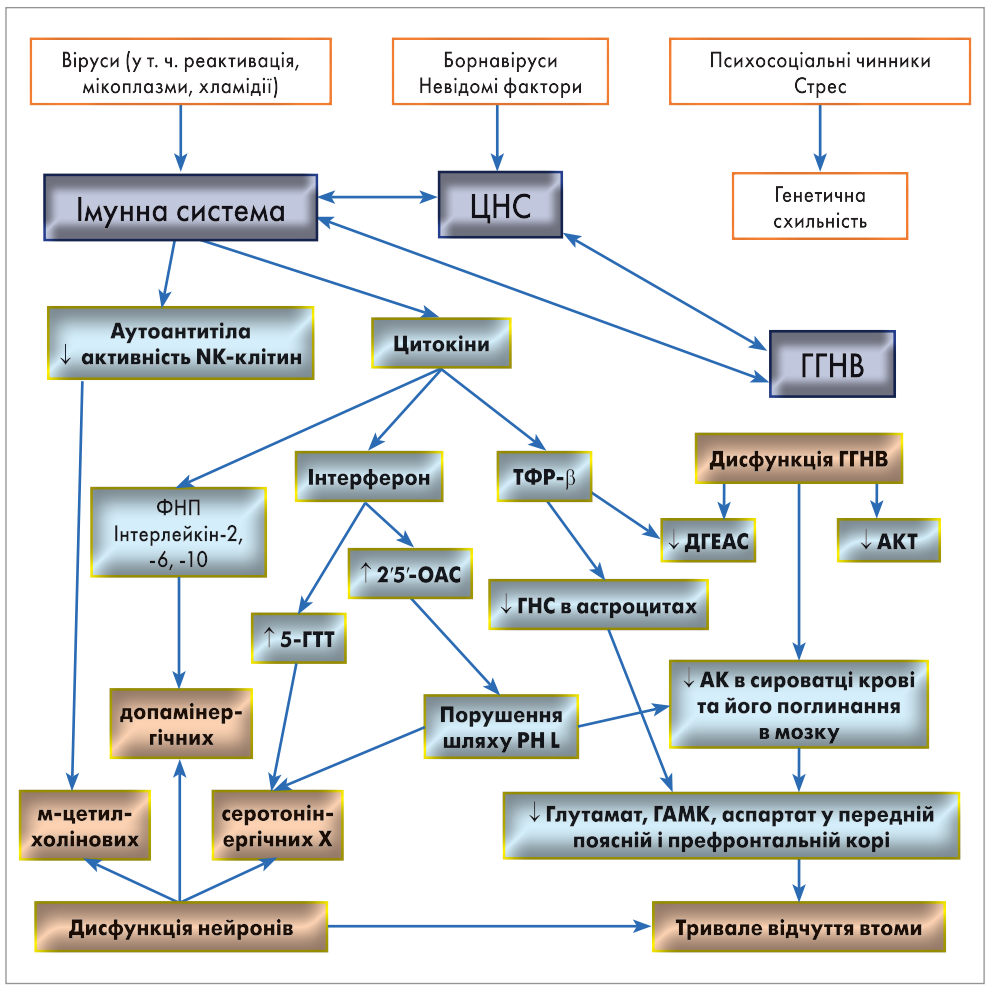


Рис. Можливі нейромолекулярні механізми тривалої втоми (Watanabe Y., Kuratsune H., 2006)

Примітки: ФНП – фактор некрозу пухлини; 2′5′-ОАС – 2′5′-олігоаденілат-синтаза; 5-ГТТ – 5-гідрокситриптаміновий транспортер; АК – ацетилкарнітин; АКТ – ацетилкарнітин трансфераза; ГНС – глутамін синтаза; ДГЕАС – дегідроепіандростерон-сульфат; РН L – рибонуклеаза L; ГГНВ – гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь.

Эффективная терапия острого неосложненного цистита: фокус на современные фитопрепараты ЗОЛОТАРНИКА

Среди множества инфекций нижних мочевых путей (ИНМП) ведущее место занимает воспаление мочевого пузыря, или острый неосложненный цистит (ОНЦ), – это самое распространенное урологическое заболевание.

Современные статистические данные утверждают, что каждая третья женщина в возрасте 24 лет и каждая вторая в возрасте 32 лет перенесла хотя бы один эпизод ИНМП. Высокая ежегодная распространенность и потеря трудоспособности на значительное время выделяют ОНЦ среди урологических заболеваний.

Несмотря на бытующее мнение о легкости течения ОНЦ, последствия этого заболевания могут быть крайне печальными: по данным Г.Н. Скрябина (2007), у каждой четвертой женщины, перенесшей ≥3 эпизодов ОНЦ, обнаруживают рак мочевого пузыря, а у каждой пятой – диагностируют интерстициальный цистит. Ранее залогом успешной борьбы с ОНЦ считалось применение антибиотиков. В настоящее время происходит переосмысление терапевтических канонов, и теперь все большие надежды возлагают на современные фитопрепараты, содержащие золотарник обыкновенный в достаточных терапевтических дозах.

Найти причину зла – почти то же, что найти против него лекарство (В.Г. Белинский)

Характерные типичные жалобы (жжение при мочеиспускании, частые позывы, дискомфорт и чувство тяжести в малом тазу), сопровождающиеся изменением физико-химических свойств мочи (увеличение мутности, изменение цвета, появление неприятного резкого запаха), как правило, значительно ограничивают социальную активность. Причиной этих неприятных и болезненных изменений является патогенная микрофлора, колонизирующая периуретральную область и дистальную часть уретры: кишечная палочка (*E.coli*) и золотистый стафилококк вызывают развитие заболевания в 70-90 и 5-15% случаев соответственно. Несколько реже развитие ОНЦ провоцируют энтерококки, протеи, клебсиеллы. Установлено, что ОНЦ вызывается чаще одним видом микроорганизмов, тогда как при осложненном и рецидивирующем цистите обнаруживают смешанную микрофлору.

Не менее важную роль в развитии заболевания у постменопаузальных женщин играют снижение уровня эстрогена, изменение вагинальной микрофлоры и наличие атрофического вагинита, что в совокупности способствует увеличению количества грамотрицательных бактерий (Bergamin P. et al., 2017). Многочисленные предрасполагающие факторы – биологические и генетические – повышают вероятность развития ОНЦ. Фактором риска являются, как ни странно, половые контакты (≥3/нед). Изменение иммунной реактивности, в том числе иммуносупрессии, развивающейся на фоне сахарного диабета, мальнутриции, приема лекарственных средств (химиопрепаратов, стероидов), увеличивает вероятность колонизации организма патогенными бактериями. Анатомо-физиологические особенности женского организма (небольшое расстояние между уретрой и анусом), значительный объем остаточной мочи являются другими общепризнанными факторами риска ОНЦ. Некоторые ученые считают, что инородные тела (например, конкременты мочевого пузыря), снижение сократимости детрузора, адгезия патогенов к эпителию мочевого пузыря и образование биопленок также обусловливают частое рецидивирование цистита. Справиться со всеми этими причинами достаточно непросто; согласно отечественному адаптированному клиническому руководству по ведению женщин с ОНЦ (2011), одним из обязательных методов лечения этой патологии является антибиотикотерапия, к примеру однодозовый прием фосфомицина.

На перепутье выбора: антибиотик, фитопрепарат или комбинированная терапия?

В последние годы необходимость назначения некоторых групп антибактериальных препаратов (например, фторхинолонов и цефалоспоринов) находит все меньше отклика в сердцах врачей и больных из-за серьезных побочных эффектов и высокой резистентности возбудителей инфекции. Многие пациентки задают вопрос о возможности применения эффективных натуральных препаратов. Врачи, все чаще сталкиваясь с развитием выраженной резистентности уропатогенов, задумываются о безопасных способах повышения эффективности антибактериальной терапии. Ситуацию усугубляют высокая вероятность рецидива заболевания в течение года и отсутствие гарантии того, что повторные курсы лечения некоторыми антибиотиками позволят навсегда избавиться от неприятных ощущений. И пациенты, и врачи заинтересованы в максимально быстром, эффективном и доступном способе разрешения проблемы ОНЦ, ведь никому не хочется тратить свое драгоценное здоровье, время и средства на борьбу с последствиями приема тех же фторхинолонов. Ключом к успеху в данной ситуации может стать назначение комплексного лечения, неотъемлемой составляющей которого является фитотерапия препаратом золотарника.

Оптимальным решением проблемы ОНЦ является использование препаратов, содержащих лекарственное растение, уникальное по своей эффективности и многогранности действия, – ЗОЛОТАРНИК обыкновенный. Исключительность золотарника обыкновенного подтверждают результаты солидных экспериментальных исследований, доказавших способность этого растения подавлять рост и размножение практически всех патогенов, вызывающих развитие ОНЦ. Ученые из разных стран единодушно подтверждают антибактериальную активность золотарника в отношении кишечной палочки (*E.coli*), золотистого стафилококка (Thiem B. et al., 2002; Kolodziej B. et al., 2011), а также в отношении грамотрицательных бактерий, протея (B. Kododziej et al., 2011) и дрожжеподобных грибов (Laurencon L. et al., 2013). Считается, что различные активные компоненты (эфирные масла, терпены, стеролы, сапонины, гидроксибензоаты) обусловливают наличие многочисленных терапевтических и биологических воздействий: антимикробного, цитотоксического, антимутагенного, противогрибкового, аналгетического, противовоспалительного и мочегонного (Савустьяненко А.В., 2014).

Выраженность и интенсивность многих из этих свойств золотарника сравнивались с различными фармакологическими средствами. A. Motaal и соавт. (2016) установили, что способность золотарника противодействовать развитию воспаления, угнетая выброс фактора некроза опухоли и интерлейкина-1β, сопоставима с таковой известного нестероидного противовоспалительного средства – индометацина. В фундаментальном обзоре, выполненном А.В. Савустьяненко (2014), приводятся убедительные данные, связывающие противовоспалительную активность этого растения с усилением синтеза глюкокортикоидных гормонов, мощно подавляющих активность воспалительного процесса и способствующих его завершению. Спазмолитические свойства золотарника соизмерялись с таковыми папаверина: оказывается, этому растению свойственен мягкий спазмолитический эффект. Совокупность антибактериального, противовоспалительного, обезболивающего и акваретического (увеличение объема мочи без повышения выделения натрия, калия, хлора и других ионов) действия золотарника обыкновенного – залог его успешного многолетнего применения в клинической практике.

ЦИСТО-АУРИН – естественная альтернатива в лечении ОНЦ

Отечественным специалистам хорошо знаком современный фитопрепарат ЦИСТО-АУРИН, который содержит максимальную дозу стандартизованного экстракта золотарника обыкновенного (300 мг). Этот однокомпонентный растительный препарат пришел к нам из Германии, известной во всем мире высоким качеством выпускаемых лекарственных средств, современными технологиями, использующимися при их производстве, а также многовековой школой фитотерапии. Немецкие урологи, проведя серьезные клинические исследования, подтвердили высокую эффективность и безопасность Цисто-аурина в лечении ОНЦ. D. Schakau и соавт. (2001) подчеркнули быстроту появления терапевтического действия препарата: Цисто-аурин уменьшал боль, спазм спустя несколько часов после начала лечения, что сопровождалось быстрым улучшением самочувствия пациентов.

По мнению E. Frumenzio и соавт. (2013), еще одним поводом включения золотарника обыкновенного в схему лечения ОНЦ является его высокая противорецидивная активность. Такой вывод исследователи сделали, наблюдая за пациентками, страдавшими частыми рецидивами ИНМП (n=164). Распределив женщин на 2 группы для профилактического приема антибиотиков (фосфомицин 1 саше/нед или прулифлоксацин 600 мг/нед) или комбинированной терапии одним из указанных антибиотиков с фитопрепаратом, основным компонентом которого был золотарник обыкновенный, ученые получили интересные результаты. По истечении 3 месяцев терапии частота рецидивов ИНМП достоверно не отличалась между группами ($p=0,854$). Однако спустя 12 месяцев картина разительно изменилась: пациентки, которые дополнительно к антибиотикотерапии принимали золотарник, в 2,5 раза реже страдали рецидивами ИНМП, чем участницы, получавшие только антибактериальный препарат ($p<0,0001$). Залогом такой высокой противорецидивной активности, по мнению ученых, является длительное последействие золотарника, а достичь оптимального результата при лечении рецидивирующего цистита можно с помощью комбинированной терапии препаратом золотарника Цисто-аурином и антибиотиком (фосфомицином).

Отечественные ученые также высоко оценили эффективность Цисто-аурина в лечении часто рецидивирующих ИНМП. М.В. Шостак и соавт. (2018) доказали, что интермиттирующий прием (на протяжении 15 дней каждого месяца) Цисто-аурина позволяет значительно сократить частоту рецидивов заболевания, уменьшить количественные и качественные проявления бактериурии и пиурии. По мнению отечественных исследователей, Цисто-аурин представляет собой действенную и безопасную альтернативу пролонгированной антибиотикопрофилактике с использованием нитрофуранов. Во всех вышеперечисленных исследованиях подчеркивались хорошая переносимость и высокий профиль безопасности этого препарата.

Немаловажным достоинством Цисто-аурина является его экономическая доступность. При рекомендованной 5-дневной минимальной длительности терапии ОНЦ потребуется всего одна упаковка Цисто-аурина, содержащая 20 таблеток. При наличии нескольких факторов риска рецидива заболевания терапия может быть продлена еще на 10-15 дней.

Цисто-аурин – единственный среди препаратов золотарника на фармацевтическом рынке Украины, который содержит стандартизованный экстракт в дозе 300 мг: он быстро и эффективно купирует проявления ОНЦ, предупреждает появление новых эпизодов заболевания, хорошо переносится и имеет высокий профиль безопасности. Натуральная альтернатива в лечении цистита – Цисто-аурин – может успешно использоваться как в виде монотерапии ОНЦ, так и в составе комплексной терапии (с включением фосфомицина) рецидивирующих ИНМП.

Подготовила ***Лада Матвеева***

Диспепсия как неспецифический синдром и самостоятельное заболевание: взгляд эксперта

Понятие функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) существует в гастроэнтерологии с давних времен. Немалый интерес к данной проблеме возник с разработкой критериев диагностики этой патологии в рамках так называемого Римского процесса. На сегодня Римские критерии являются ориентиром в терминологии и тактике ведения пациентов с функциональными нарушениями ЖКТ.

Как разобраться практикующему врачу в вопросах диагностики и лечения функциональных диспепсий согласно последним тенденциям в медицине и выбрать правильную тактику ведения пациентов, мы решили спросить у **главного научного сотрудника Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Сергея Михайловича Ткача.**

Что подразумевает под собой понятие «диспепсия»?

– Под диспепсией следует понимать ощущение боли, тяжести или неудобства в эпигастральной области после еды, отрыжку, изжогу, которые обычно не связаны с нарушением стула. В это понятие может входить большое количество нозологий, поскольку это неспецифический синдром.

Существуют такие термины, как «неисследованная диспепсия», «функциональная диспепсия», «диспепсия, ассоциированная с *Helicobacter pylori*». В чем разница между этими терминами?

– Термин «неисследованная диспепсия» существует за рубежом еще с 90-х годов прошлого столетия, в нашей стране мы также активно его используем на протяжении последних 20 лет. В частности, я применяю данный термин при контакте с первичным пациентом при наличии типичных диспепсических жалоб. Пациенту ставится диагноз «неисследованная диспепсия» и назначается определенный план исследований. Функциональная диспепсия – это отдельная нозология, которая была предложена, как и другие функциональные нарушения ЖКТ, коллективом ведущих мировых гастроэнтерологов в рамках так называемого Римского процесса. Согласно Римским критериям IV (2016), под функциональной диспепсией понимают чувство переполнения в эпигастральной области, раннее насыщение, боли и чувство жжения в эпигастрии при отсутствии органической патологии. В основе этого понятия лежит нарушение восприятия пищи пациентом. Проявляется диспепсия в виде двух синдромов: эпигастрального болевого синдрома и постпрандиального дистресс-синдрома. Ранее использовались соответственно понятия «язвенноподобная» и «дисмоторная» диспепсии. На практике диагноз «функциональная диспепсия» ставится, если пациент обращается к нам с жалобами на боль в эпигастрии, тяжесть, тошноту, и в ходе обследования мы не находим каких-либо структурных нарушений со стороны ЖКТ. Функциональная диспепсия лечится значительно тяжелее, чем какое-либо структурное изменение (язва, эрозия и т. д.).

Чем следует руководствоваться практикующему врачу для выбора правильной тактики диагностики и лечения диспепсий, рекомендациями Киотского глобального консенсуса или Римскими критериями?

– Рекомендации Киотского глобального консенсуса разработаны прежде всего для врачей-эндоскопистов. Согласно данным рекомендациям, при отсутствии визуальных морфологических изменений во время фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) необходимо проводить биопсию с последующей оценкой результатов гистологического исследования биоптата. Согласно статистике, в Украине порядка 70% воспалений желудка и двенадцатиперстной кишки ассоциированы с *Helicobacter pylori*. Другой вопрос, стоит ли во всех случаях ее обнаружения проводить эрадикацию? Киотский консенсус рекомендует проводить эрадикацию во всех случаях, а я, например, в принципе противник такого подхода.

Римские критерии IV созданы для первичной диагностики функциональной патологии, когда еще не проведено полное обследование пациента. К примеру, больному ставится диагноз только на основании жалоб и результатов объективного обследования, после чего назначается лечение в среднем на 1 месяц. При отсутствии положительной динамики проводятся все необходимые методы обследования, в т. ч. ФГДС, для уточнения диагноза.

Какое влияние оказывает возраст пациента на диагностическую тактику?

– Возраст имеет решающее значение. У пациентов ≥45-50 лет ФГДС следует проводить при появлении любых диспептических жалоб.

Обследование на наличие *Helicobacter pylori* показано всем пациентам с функциональной диспепсией?

– Маастрихтский консенсус V рекомендует проводить диагностику *Helicobacter pylori* всем пациентам с функциональной диспепсией. Однако существует и другая точка зрения по данному вопросу. В молодом возрасте (18-30 лет) возможно и есть необходимость диагностики и эрадикации *H. pylori*, которая направлена в первую очередь на профилактику развития онкопатологии, то есть рака желудка, в долгосрочной перспективе. Однако на практике мы часто встречаемся с негативными последствиями эрадикации. После интенсивного курса антибиотикотерапии у пациента нередко возникают новые патологические симптомы, с которыми впоследствии врачу и пациенту приходится длительно и тяжело бороться. Именно поэтому уже на протяжении порядка 15 лет пациентам старше 45-50 лет я обычно не назначаю антихеликобактерную терапию.

Следует также отметить, что в последние годы в развитых странах зафиксировано достоверное и существенное снижение уровня инфицирования *H. pylori* в общей популяции, которое вероятно связано с улучшением санитарно-гигиенических условий. Вместе с тем распространенность функциональной диспепсии только возрастает.

Если врач видит необходимость провести диагностику *H. pylori*, какой метод лучше выбрать?

– Диагностическим методом выбора является быстрый уреазный тест при ФГДС или исследование антигенов к *H. pylori* в стуле. В случае если пациент ранее не принимал антибиотики, можно воспользоваться диагностикой антител к *H. pylori* в крови. Однако данный показатель будет не объективным, если пациент ранее использовал антибиотики, поскольку высокий титр антител сохраняется на протяжении года даже после эрадикации. Также общепризнанным золотым стандартом диагностики *H. pylori* является 13С-мочевинный дыхательный тест.

Какую роль в диагностике играют симптомы тревоги?

– К симптомам тревоги относят немотивированную потерю веса, бледность кожных покровов и другие признаки анемии, рвоту и возникновение диспептических проявлений у пациентов старше 45-50 лет. В большинстве случаев такие симптомы выступают признаками органической патологии. При выявлении у пациента с диспепсией признаков тревоги, безусловно, необходимо провести ФГДС.

Какие основные принципы и особенности терапии больных функциональной диспепсией?

– Для выбора тактики лечения функциональной диспепсии необходимо выделить два субтипа заболевания: эпигастральный болевой синдром и постпрандиальный дистресс-синдром. В первом случае следует назначать ингибиторы протонной помпы (ИПП). Я обычно рекомендую первый раз в подобных случаях принимать ИПП коротким курсом – 5-7-10 дней. Хотя, следует сказать, у многих больных после нормализации психоэмоционального состояния, исключения стрессов диспепсия проходит и без медикаментозной терапии. На практике эффективность ИПП при функциональной диспепсии равна около 70%. При постпрандиальном дистресс-синдроме препаратами выбора являются прокинетики (метоклопрамид, домперидон, итоприд и т. д.). Для перекрытия большинства патогенетических звеньев заболевания целесообразно сразу назначать комбинацию ИПП (омепразол) + прокинетик (домперидон).

Вы рассказали про фармакотерапию, а как насчет рекомендаций по питанию и изменению образа жизни?

– Изменение образа жизни, по моему мнению, должно происходить в первую очередь. Однако диета здесь не имеет существенного значения: я обычно не ограничиваю своих пациентов в питании.

Эффективна ли эрадикация *H. pylori* для лечения диспепсии?

– Согласно Киотскому консенсусу, эрадикация оказывает эффект у 1 из 12 пациентов с функциональной диспепсией. Если это молодой пациент, то таким образом мы уменьшим вероятность возникновения язвенной болезни и рака в будущем. Если это пациент старше 45-50 лет, то для развития рака желудка все равно необходимо еще около 20-30-40 лет, и не факт, что у больного он разовьется или больной до него доживет. Кроме того, как я уже сказал, в настоящее время резко упала частота рака желудка, в отличие от колоректального рака, частота которого значительно возросла в последние годы.

Согласно позициям Киотского консенсуса и Римским критериям, эрадикация *H. pylori* необходима всем инфицированным, но моя позиция, как я уже отметил, несколько иная.

Насколько широко необходимо использовать антидепрессанты при диспепсии?

– Как уже было отмечено, эффективными для первой линии терапии функциональной диспепсии являются две составляющие:

- модификация образа жизни (нормализация психоэмоционального состояния);
- назначение ИПП или прокинетиков, а лучше их комбинации.

Терапией второй линии является назначение трициклических антидепрессантов (амитриптилин). Многие пациенты опасаются применять эти препараты, считая их лекарственными средствами для лечения психических заболеваний. В этом случае нужно объяснить пациенту, что для лечения диспепсии используется значительно меньшие дозировки. К примеру, в начале лечения следует назначать 25 мг амитриптилина на ночь и далее по возможности снижать дозировку до 12,5 мг на протяжении минимум 6 месяцев. Используя амитриптилин, мы добиваемся снижения висцеральной гиперчувствительности, а не антидепрессивного эффекта. Именно висцеральная гиперчувствительность лежит в основе большинства функциональных нарушений гастроинтестинального тракта.

На каком этапе эрадикации *H. pylori* лучше применять антидепрессанты?

– Антидепрессанты необходимо назначать исходя из симптомов, поскольку сама антихеликобактерная терапия не дает гарантии уменьшения проявлений функциональной диспепсии.

Хотя я являюсь одним из первых в Украине, кто применял антихеликобактерную терапию, защитил докторскую диссертацию по этой тематике, сейчас несколько пересмотрел подход к обязательной эрадикации в случае инфицирования и, как было сказано выше, не назначаю ее пациентам старше 45-50 лет. Эпидемиология инфицирования *H. pylori* меняется, мы все реже выявляем язвенную болезнь даже в большом потоке пациентов, которые обращаются за помощью. Статистические исследования, проведенные в США, говорят о 30% инфицирования населения. В Украине такие исследования не проводились, но мне кажется, что этот показатель составляет около 40-50%. Также следует учесть тот факт, что растет новое поколение населения, не инфицированного *H. pylori*. А те случаи язвенной болезни, которые сейчас встречаются, чаще возникают у людей после 40-50 лет, когда эрадикация еще не применялась.

В каких ситуациях семейному врачу следует направлять пациента с функциональной диспепсией к гастроэнтерологу?

– В первую очередь при наличии тревожных симптомов, а также после месяца безуспешной терапии. Необследованный пациент с типичными жалобами попадает к семейному врачу, который устанавливает диагноз «неисследованная диспепсия». Далее либо проводится ФГДС, либо назначается медикаментозная терапия по вышеупомянутой тактике в течение месяца. В случае неэффективности последней семейный врач может направить пациента к гастроэнтерологу, который в обязательном порядке назначит ФГДС, от результатов которой будет зависеть дальнейшая тактика лечения.

Подготовил ***Сергей Панчев***

Синдром раздраженной кишки и дивертикулярная болезнь: есть ли точки соприкосновения?

По материалам научно-практической конференции с международным участием «X Гастроэнтерологическая неделя», 27-28 сентября, г. Днепр

С.М. Ткач

А.Э. Дорофеев

Синдром раздраженной кишки (СРК) – одно из наиболее частых функциональных гастроинтестинальных расстройств и один из наиболее распространенных гастроэнтерологических диагнозов. До 30% населения имеют симптомы, сходные с СРК. Как показывают последние данные, определенные патогенетические факторы являются общими как для СКР, так и для дивертикулярной болезни (ДБ).

Доктор медицинских наук, профессор Сергей Михайлович Ткач (Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины) и **доктор медицинских наук, профессор Андрей Эдуардович Дорофеев (кафедра терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев)** представили аудитории двойной доклад, посвященный определению общих патогенетических факторов для СРК и ДБ.

— В последние десятилетия отмечается стремительное увеличение распространенности функциональной и органической кишечной патологии, в первую очередь СРК и воспалительных заболеваний кишечника. СРК в развитых странах – одно из наиболее частых гастроинтестинальных расстройств (10-15% взрослой популяции). В основе этого заболевания лежит комплекс физиологических отклонений, связанных с нарушениями моторики пищеварительного тракта, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, висцеральной гиперчувствительностью, а также с расстройствами центральной нервной системы. Усиленную гиперчувствительность связывают с эпигенетическими и генетическими факторами, нарушением центральной перцепции, перенесенными инфекциями, воспалением и нарушением кишечного микробиоценоза.

Все больше ученых в своих работах указывают на общие патогенетические механизмы для СРК и ДБ. Так, в исследованиях показана высокая частота регистрации новых случаев СРК у лиц, перенесших острый дивертикулит (Cohen E. et al., 2013). Особое внимание отводится генетическим факторам в формировании СРК и ДБ. Известно, что у 61,8% пациентов с СРК выявляются 3-5 стигм, а у 17,9% – более 5 стигм дисплазии соединительной ткани.

Одно из центральных мест среди патофизиологических механизмов, общих для СРК и ДБ, занимают нарушения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры (КМ) (дисбиоз, избыточный бактериальный рост), а также дисбаланс взаимоотношений «хозяин – микробиота». Эти изменения имеют большое значение в патогенезе многих не только гастроэнтерологических заболеваний (СРК, воспалительных заболеваний кишечника, колоректального рака), но и метаболических расстройств, сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии. Влияние микробиоты трудно переоценить, поскольку она играет ключевую роль в функционировании оси «кишечник – головной мозг», кишечной иммунной активации, нарушениях моторики и воспалении. При этом синдром избыточного бактериального роста (СИБР) при СРК регистрируется у 24-78%, при ДБ – у 18-63% пациентов (Ranaetal., 2013; Colinsetal., 2017). Именно поэтому модификация кишечной микрофлоры сегодня рассматривается как одно из приоритетных направлений в терапии как СРК, так и ДБ.

Модулятор КМ рифаксимин (Альфа Нормикс®) включен в клинические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации и Американской коллегии гастроэнтерологов (2014) и Европейские рекомендации (2017) по лечению СРК наравне с другими кишечными регуляторами (любипростон, линаклотид). В частности, для лечения СРК с диареей (СРК-Д) рекомендованы рифаксимин (селективный невсасывающийся антибиотик) и алосетрон (селективный антагонист серотониновых 5-НТ3-рецепторов).

В схемах терапии ДБ основная роль отводится рифаксимину (Альфа Нормикс®), пищевым волокнам и препаратам 5-аминосалициловой кислоты (месалазин). Другими словами, основной упор в терапии для достижения стойкой ремиссии и предупреждения обострений делается на подавление воспаления и модуляцию кишечной микробиоты.

Рифаксимин является важнейшим модулятором кишечной микробиоты, поэтому занимает одно из центральных мест в терапии как СРК-Д, так и ДБ. Известно, что бактерии способствуют воспалению дивертикулярных мешочков, являются единственными источниками кишечных газов (которые расширяют стенки кишечника, вызывая вздутие живота и боли). Использование рифаксимина оказывает содействие в уменьшении количества бактериальной флоры, отвечающей за поддержание хронического воспаления, которое приводит к обострению ДБ.

Эффективность и безопасность рифаксимина для лечения СРК и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта доказана рядом исследований – Di Stefano и соавт., 2000; Pimentel и соавт., 2006, 2011; Sharara и соавт., 2006; Low и соавт., 2010 и др. Рифаксимин в клинических испытаниях приводил к достоверному улучшению симптоматики у пациентов с СРК. При этом применение повторных курсов рифаксимина приводило к более выраженному нивелированию симптомов СРК (боль, диарея, вздутие, общее самочувствие). Повторное лечение рифаксимином было безопасным и значительно улучшало качество жизни больных (Cash B.D., Pimentel M. et al., 2017). Чувствительность микрофлоры в группах с применением повторных курсов рифаксимина или плацебо не изменялась на протяжении всего периода наблюдения и фактически не отличалась между группами.

Для объяснения клинической эффективности рифаксимина у пациентов с СРК-Д было предложено несколько механизмов действия (коррекция нарушений кишечной моторики или сенсорной дисфункции кишечника, изменение иммунного ответа макроорганизма), включая основную гипотезу, согласно которой рифаксимин изменяет состав КМ. В дополнение к прямому бактерицидному влиянию на бактерии, присутствующие в ЖКТ, рифаксимин может модулировать воспалительный ответ (противовоспалительные эффекты) или функцию КМ (метаболизм, адгезивные свойства и вирулентность). В исследовании профилей цитокинов при СРК (Cheng et al., 2012) обнаружили, что рифаксимин может снижать экспрессию провоспалительных цитокинов (например, ФНО, интерлейкинов -10, -1β) путем связывания с прегнан-Х-рецептором (ПХР).

Важным аспектом в лечении СРК является своеобразный эубиотический эффект рифаксимина: увеличение содержания *Lactobacillus* в конце лечения рифаксимином сохранялось через 1 мес после прекращения лечения. В 2015 году Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) в 2015 г. одобрило применение рифаксимина для лечения СРК-Д у взрослых. Данное решение основано на трех клинических исследованиях III фазы: TARGET 1, TARGET 2 и TARGET 3 с участием более чем 3 тыс. пациентов (Pimentel et al.).

Положительный опыт применения рифаксимина накоплен также в лечении ДБ и профилактике рецидивов. Рифаксимин в комбинации с пищевыми волокнами эффективнее, чем только пищевые волокна в снижении выраженности симптомов неосложненной симптоматической ДБ, а также эффективнее способствует снижению частоты рецидивов (Colecchia et al., 2007). По данным A. Lanasi и соавт. (2013), рифаксимин более эффективно, чем пищевые волокна, снижал количество повторных случаев острого дивертикулита. Рифаксимин в дозе 800 мг/сут в течение 10 дней достоверно более эффективно способствовал снижению частоты рецидивов ДБ по сравнению с месалазином (p=0,015). В течение 36 мес наблюдения рецидивы отсутствовали у 83% пациентов с ДБ в группе рифаксимина, тогда как в группе месалазина – у 73% пациентов (Festa V., 2017). Британская национальная исследовательская группа по ДБ на основании трех рандомизированных и одного открытого клинических исследований рекомендует циклическую терапию рифаксимином по 400 мг 2 р/день 7 дней каждого месяца на протяжении как минимум 12-24 мес для пациентов с симптоматической неосложненной ДБ (Trivedi et al., 2008).

В Украине рифаксимин представлен на фармацевтическом рынке под названием Альфа Нормикс®. Этот препарат хорошо знаком украинским врачам как неабсорбируемый кишечный антибиотик-эубиотик с доказанным антимикробным эффектом в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Нами было проведено собственное исследование эффективности рифаксимина (Альфа Нормикс®) у пациентов с СРК-Д и СИБР. Всем пациентам с СИБР назначали рифаксимин в дозе 400 мг 3 р/сут (группа 1, n=22) или 400 мг 4 р/сут (группа 2, n=21) в течение 10 дней. Эрадикация ИБР на фоне проведенного лечения произошла у 81,8% группы 1 и 90,5% группы 2. Клиническое улучшение было отмечено у 81,0% пациентов из группы 1 и 90,0% пациентов группы 2. Различия относительно группы 1 достигли статистической значимости (p<0,05). Таким образом, наше исследование также подтвердило известный факт, что для рифаксимина характерен дозозависимый эффект: с увеличением дозы увеличивается частота эрадикации ИБР (Lauritano et al., 2005; Gatta et al., 2017).

Таким образом, СРК и ДБ имеют некоторые общие патогенетические механизмы и сходную клиническую картину. СРК может индуцировать развитие ДБ, точно так же и ДБ может приводить к СРК. Одним из перспективных методов лечения всех субтипов СРК и ДБ является модификация состава кишечной микробиоты. В качестве одного из наиболее эффективных и безопасных препаратов для лечения СРК и ДБ, особенно протекающего на фоне СИБР и других нарушений МК, является рифаксимин (Альфа Нормикс®).

Подготовила ***Мария Марчук***

Клиническое практическое руководство по воспалительным заболеваниям кишечника (2018)

В 2018 г. Японское гастроэнтерологическое общество (Japanese Society of Gastroenterology) обновило положения клинического практического руководства, основанного на данных доказательной медицины, по лечению пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК). Новая версия этого документа содержит 59 клинических вопросов, которые представлены в 9 категориях. Ниже приведено содержание разделов, описывающих современные методы лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

3. Общие рекомендации по лечению

3-1. Следует ли больным ВЗК бросать курить?

• Ввиду негативного влияния курения на тяжесть заболевания у больных ЯК при формулировании пожеланий по отказу от курения с учетом его комплексного влияния на здоровье рекомендуется не поощрять эту вредную привычку, принимая во внимание степень тяжести заболевания.

• Среди пациентов с БК также рекомендуется политика, не поддерживающая курение.

3-2. Следует ли больным ВЗК отказаться от алкоголя?

• Рекомендуется грамотно советовать больным ВЗК воздерживаться от избыточного употребления алкоголя, учитывая их состояние (тяжесть заболевания, наличие осложнений); нет данных доказательной медицины, поддерживающих полный отказ от употребления алкоголя.

4. Терапевтические вмешательства при ВЗК

4-1. Показания, риски/преимущества применения 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) при лечении пациента с ВЗК

• Препараты 5-АСК эффективны для индукции и поддержания ремиссии при ЯК.

• Эффективность препаратов 5-АСК при БК, как правило, несколько ниже, чем при ЯК. Они успешно уменьшают тяжесть БК, однако их эффективность в поддержании ремиссии не доказана.

• Эффективность препаратов 5-АСК для профилактики ЯК, ассоциированного с колоректальной карциномой, не доказана.

4-2. Показания, риски/преимущества применения кортикостероидов при лечении пациента с ВЗК

• Кортикостероиды обладают выраженными противовоспалительными свойствами, они эффективны в индукции ремиссии при ЯК и БК.

• Кортикостероиды неэффективны в поддержании ремиссии, их длительное применение может привести к возникновению неблагоприятных побочных действий, поэтому кортикостероиды не следует применять в целях поддержания ремиссии.

4-3. Показания, риски/преимущества применения иммуномодуляторов при лечении пациента с ВЗК

• Азатиоприн/6-меркаптопурин являются эффективными препаратами для профилактики рецидивов у пациентов с ЯК, находящихся в фазе ремиссии, они также эффективно поддерживают ремиссию у стероидзависимых пациентов и пациентов, у которых было невозможно достичь ремиссии при применении 5-АСК.

• Азатиоприн/6-меркаптопурин являются эффективными препаратами для поддержания ремиссии при БК. Прием азатиоприна/6-меркаптопурина позволяет предотвратить проведение хирургического вмешательства. Также эти препараты успешно уменьшают вероятность возникновения постоперационного клинического и эндоскопического рецидивов. Их комбинация с инфликсимабом повышает результативность действий по индукции ремиссии по сравнению с монотерапией инфликсимабом.

• Терапия азатиоприном/6-меркаптопурином повышает риск развития лимфомы. К другим распространенным побочным действиям относятся симптомы поражения пищеварительной системы: тошнота, миелосупрессия, алопеция, панкреатит.

• Такролимус эффективен в индукции ремиссии при тяжелом ЯК, однако недостаточно данных, подтверждающих эффективность и безопасность его длительного применения.

• Циклоспорин эффективен в индукции ремиссии при тяжелом и рефрактерном течении ЯК; его эффективность сопоставима с таковой инфликсимаба.

4-4. Показания, риски/преимущества применения антибиотиков и пробиотиков при лечении пациента с ВЗК

• Антибиотики могут быть эффективны в индукции ремиссии при БК.

• Антибиотики могут уменьшить количество выделений из анальной фистулы при БК.

• Антибиотики могут быть эффективны в индукции ремиссии при ЯК, но тип и длительность приема антибактериальных препаратов не определена.

• Антибиотики также эффективны в лечении резервуарного илеита, возникшего после колэктомии по поводу ЯК.

4-5. Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) при лечении пациента с ВЗК

• Ингибиторы ФНО эффективны в индукции ремиссии при стероидрефрактерном или стероидзависимом ЯК со среднетяжелым/тяжелым течением заболевания.

• Ингибиторы ФНО эффективны в индукции и поддержании ремиссии у больных БК с тяжелым воспалительным процессом.

4-6. Показания, риски/преимущества применения нутритивной терапии при ведении пациента с ВЗК

• Эффективность изолированного применения нутритивной терапии, включающей энтеральное или полное парентеральное питание в индукции ремиссии при ЯК, не доказана. Поэтому больных ЯК не следует принуждать ограничивать диету; лечение должно основываться на медикаментозной терапии и/или цитоферезе.

• Энтеральная нутритивная терапия эффективна в индукции ремиссии у пациентов с тяжелым БК. Энтеральное питание имеет хороший профиль безопасности, но такой подход тяжело применим у пациентов с ВЗК.

• Питание элементными смесями эффективно для поддержания ремиссии при БК.

4-7. Показания, риски/преимущества проведения цитофереза при лечении пациента с ВЗК

• Проведение цитофереза целесообразно для индукции ремиссии при среднетяжелом/тяжелом течении ЯК; цитоферез имеет высокий профиль безопасности. Интенсивная терапия (2 сеанса в неделю) позволяет быстрее достичь ремиссии у большего количества пациентов, чем еженедельное выполнение процедуры.

• Следует рассмотреть целесообразность проведения моноцитофереза у больных БК с тяжелым поражением толстого кишечника в том случае, если фармакологическое лечение или нутритивная терапия оказались неэффективными.

4-8. Показания, риски/преимущества хирургического вмешательства при лечении пациента с ВЗК

• Хирургическое вмешательство может улучшить прогноз для жизни у пациентов с тяжелым течением заболевания или ВЗК на фоне дисплазии/рака. Оно может повысить качество жизни у пациентов с рефрактерными к медикаментозной терапии клиническими проявлениями ВЗК, со значимыми побочными эффектами на фоне приема лекарственных средств, при внекишечных проявлениях заболевания.

• Хирургическое лечение может осложниться возникновением таких постоперационных осложнений, как несостоятельность анастомоза, интестинальная обструкция, резервуарный илеит (при ЯК), недостаточность тонкого кишечника у больных БК.

5. Лечение ЯК

1) Лечение пациента при легком/среднетяжелом течении дистального ЯК (рис. 1)

5-1. Показания для назначения 5-АСК при легком/среднетяжелом течении активного дистального ЯК

• Применение клизм с 5-АСК рассматривается в качестве терапии первой линии для индукции ремиссии.

• Монотерапия пероральными препаратами 5-АСК также эффективна и рекомендована для индукции ремиссии.

• Комбинация пероральных и топических форм 5-АСК рекомендуется больным, нуждающимся в более сильном лечении, чем монотерапия пероральными или топическими препаратами, содержащими 5-АСК.

• Клизмы с 5-АСК рекомендуются в качестве препаратов первого выбора для проведения топической терапии, т.к. их эффективность как

Продолжение на стр. 48.

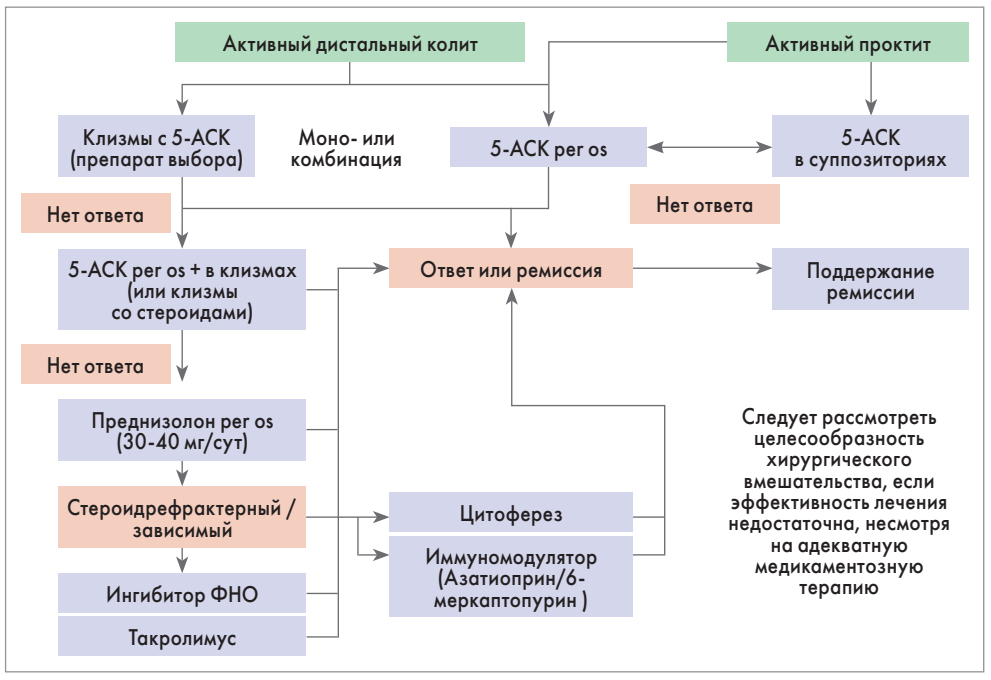


Рис.1. Индукция ремиссии при легком/среднетяжелом течении активного дистального ЯК

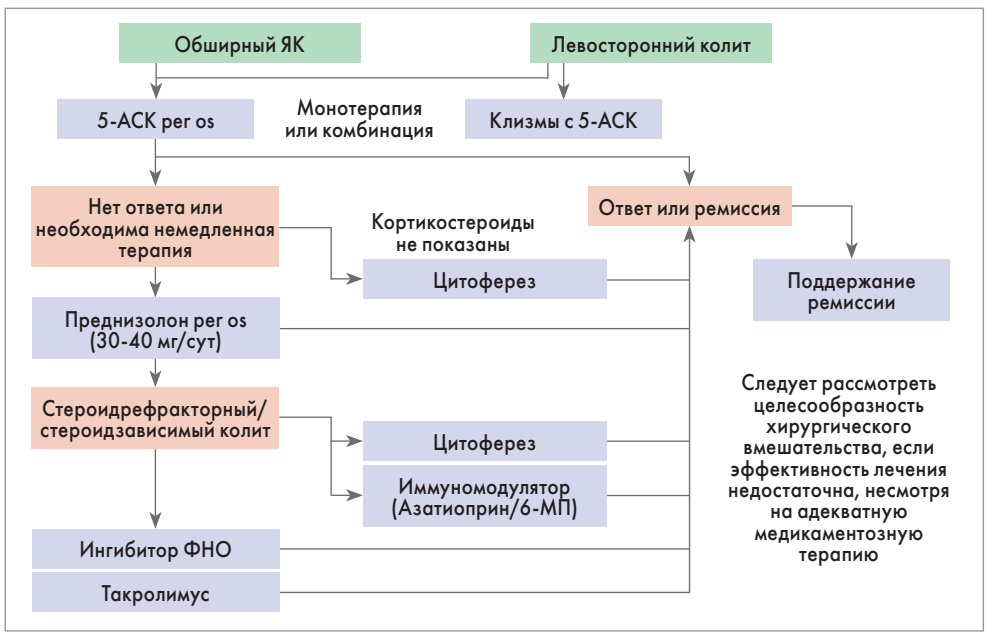


Рис. 2. Индукция ремиссии при легком/среднетяжелом течении обширного ЯК (включая левосторонний колит)

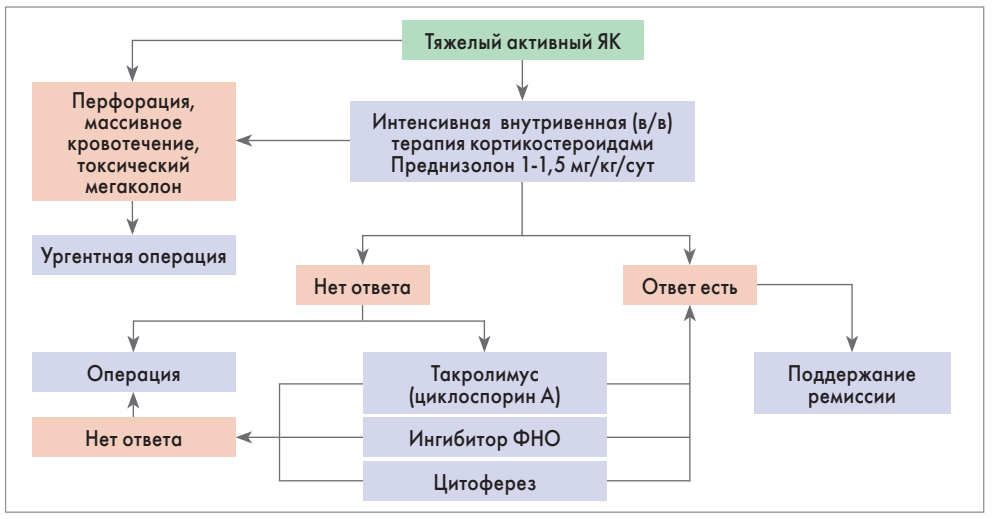


Рис. 3. Индукция ремиссии при тяжелом ЯК

Клиническое практическое руководство по воспалительным заболеваниям кишечника (2018)

Продолжение. Начало на стр. 47.

минимум сопоставима или превосходит таковую клизм с кортикостероидами.

5-2. Показания для назначения кортикостероидов при легком/среднетяжелом течении активного дистального ЯК

• Рекомендуется не применять ни пероральные, ни топические кортикостероиды в качестве терапии первой линии, несмотря на то, что эти препараты эффективны в индукции ремиссии.

• Рекомендуется не использовать клизмы с кортикостероидами в качестве терапии первой линии, потому что их эффективность сопоставима или несколько ниже таковой клизм с 5-АСК.

• Пациентам, не ответившим на терапию пероральными препаратами 5-АСК в оптимальной дозе в комбинации с топическими средствами, содержащими 5-АСК/стероиды, рекомендуется назначить ежедневный пероральный прием преднизолона в стартовой дозе 30-40 мг.

5-3. Показания для комбинированного лечения легкого/среднетяжелого течения активного дистального ЯК

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения проведения цитофереза или применения инфликсимаба/адалимумаба больным ЯК, не ответившим на терапию препаратами 5-АСК или стероидами.

• Антибиотики могут быть эффективны в индукции ремиссии, однако наиболее целесообразные группы антибиотиков, их комбинации и длительность терапии еще не определены.

5-4. Терапия, рекомендованная при легком/среднетяжелом течении активного проктита

• Суппозитории 5-АСК рекомендуются для индукции ремиссии у больных проктитом.

• Если пациенты не отвечают на применение суппозиториев с 5-АСК, рекомендуется рассмотреть целесообразность комбинированной терапии пероральными препаратами 5-АСК или переход на топическую терапию кортикостероидами.

2) Терапия при легком/среднетяжелом течении обширного ЯК (рис. 2)

5-5. Показания для применения пероральной 5-АСК при легком/среднетяжелом течении обширного ЯК

• Рекомендуется применять пероральные препараты 5-АСК в качестве терапии первой линии.

• Рекомендуется применять клизмы с 5-АСК при левостороннем колите.

5-6. Показания для назначения кортикостероидов при легком/среднетяжелом течении обширного ЯК

• Рекомендуется назначать преднизолон (30-40 мг/сут), если пациент не отвечает на достаточную дозу 5-АСК.

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность отмены кортикостероида при достижении клинического ответа с целью предотвращения его длительного применения.

5-7. Показания для назначения комбинированной терапии при легком/среднетяжелом течении обширного ЯК

• Рекомендуется назначать цитоферез пациентам со стероидрефрактерным, стероидзависимым ЯК, а также больным, не переносящим кортикостероиды.

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения такролимуса или ингибитора ФНО пациентам со стероидрефрактерным/стероидзависимым и среднетяжелым/тяжелым течением заболевания.

3) Лечение тяжелого ЯК (рис. 3)

5-8. Показания для назначения кортикостероидов при тяжелом ЯК

• Рекомендуется применять кортикостероиды в качестве терапии первой линии.

• Рекомендуется назначать преднизолон в суточной дозе 1-1,5 мг/кг (или эквивалентной дозе) в/в при лечении тяжелого ЯК.

5-9. Показания для применения иммуномодуляторов при тяжелом ЯК

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность в/в введения циклоспорина при лечении стероидрефрактерного тяжелого ЯК.

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения такролимуса при стероидрефрактерном тяжелом ЯК.

5-10. Показания для назначения ингибиторов ФНО при тяжелом ЯК

• Ингибиторы ФНО рекомендуются пациентам, рефрактерным к стандартной терапии.

• Сравнительное исследование продемонстрировало сопоставимую эффективность инфликсимаба с таковой циклоспорина в лечении больных, рефрактерных к назначению кортикостероидов.

5-11. Показания для проведения цитофереза при тяжелом течении ЯК

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения цитофереза в качестве одного из методов выбора для облегчения достижения ремиссии, т.к. у пациентов с чрезвычайно тяжелым течением ЯК описан стероидсберегающий эффект при проведении цитофереза.

• Цитоферез рекомендуется проводить 2 р/нед или чаще для более быстрого достижения ремиссии.

4) Поддерживающая терапия ЯК в фазе ремиссии (рис. 4)

5-12. Показания для назначения 5-АСК при ЯК в фазе ремиссии

• Пероральная 5-АСК в дозе 2 г/сут или более рекомендуется для поддержания клинической/эндоскопической ремиссии.

• Клизмы с 5-АСК рекомендуются для поддержания ремиссии при дистальном колите.

5-13. Показания для назначения иммуномодуляторов при ЯК в фазе ремиссии

• Иммуномодуляторы (азатиоприн, 6-меркаптопурин) рекомендованы пациентам со стероидзависящим ЯК или при возникновении трудностей в связи с отменой кортикостероидов.

5-14. Показания для назначения ингибиторов ФНО при ЯК в фазе ремиссии

• Длительный прием ингибиторов ФНО рекомендован для поддержания ремиссии при среднетяжелом/тяжелом течении ЯК тем пациентам, которые достигли ремиссии при помощи этих препаратов.

• Поддержание ремиссии при помощи ингибиторов ФНО сопряжено с низкой вероятностью проведения колэктомии.

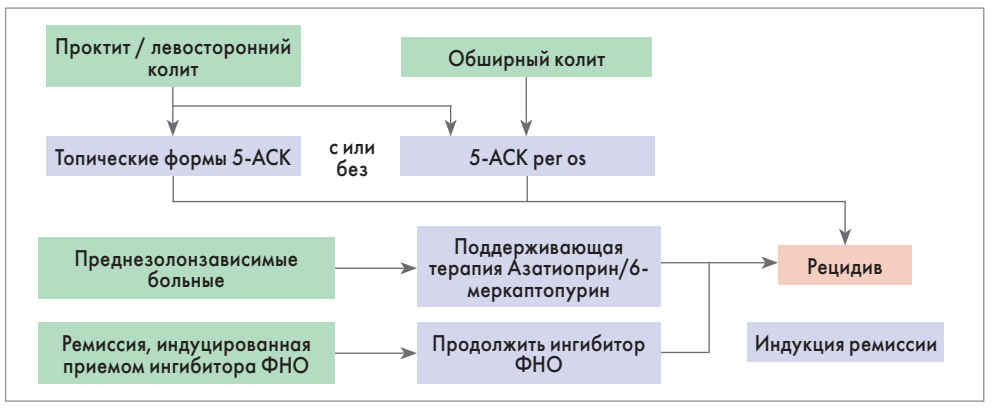


Рис. 4. Поддерживающая терапия ЯК в фазе ремиссии

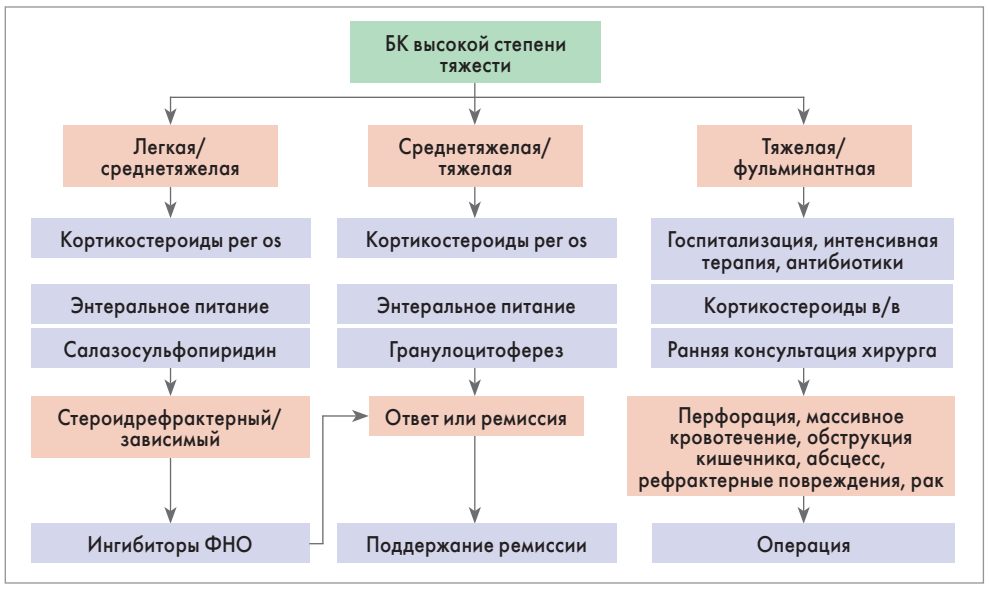


Рис. 5. Индукция ремиссии при активной БК

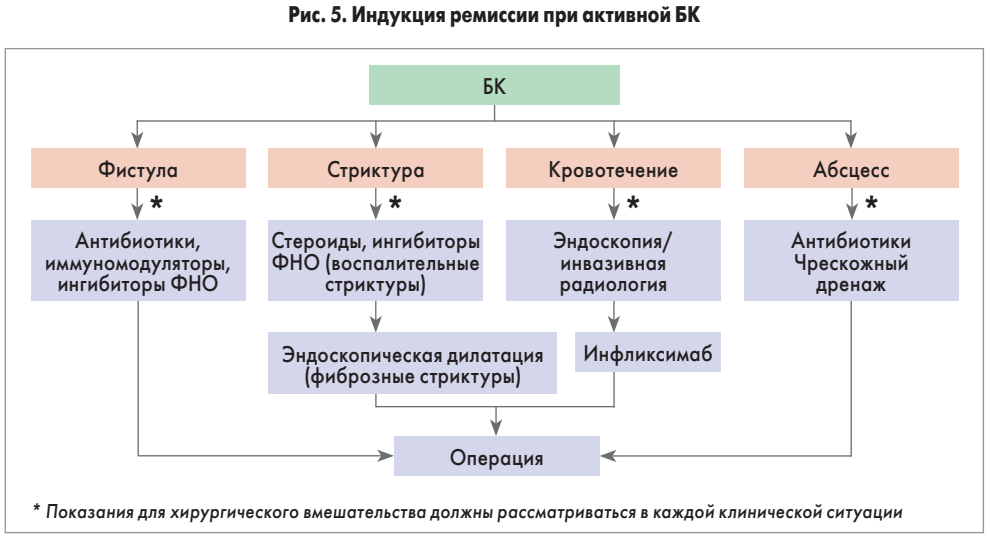


Рис. 6. Лечение кишечных осложнений БК

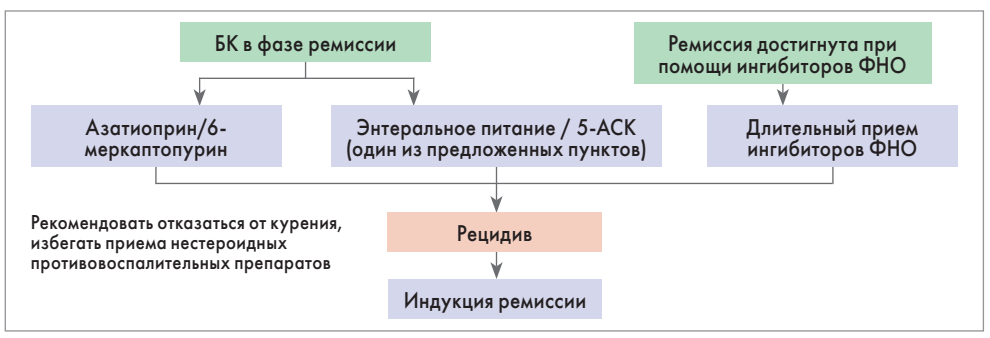


Рис. 7. Поддерживающая терапия БК в фазе ремиссии

5-15. Показания для назначения смешанной терапии при ЯК в фазе ремиссии и как она применяется

• Любая другая терапия, отличная от 5-АСК, тиопуринов, ингибиторов ФНО, не способствует поддержанию ремиссии, поэтому ее не следует для этого использовать.

5) Оперативное лечение пациента с ЯК

5-16. Показания для хирургического вмешательства при ЯК

• Оперативное лечение рекомендуется, если возникла перфорация кишечника, массивное кровотечение, токсический мегаколон, колоректальный рак или высокодифференцированная дисплазия, а также при тяжелом течении заболевания, которое не отвечает на медикаментозную терапию.

• Хирургическое вмешательство рекомендовано при неэффективности адекватной медикаментозной терапии, наличии внекишечных осложнений или побочных эффектов, вызванных приемом лекарственных средств, а также больным, у которых повседневный образ жизни значительно изменился под влиянием заболевания.

5-17. Какие хирургические вмешательства выполняются при ЯК?

• Рекомендуется выполнять тотальную проктоколэктомию с илеоанальным резервуарным анастомозом или подвздошно-резервуарно-анальной реконструкцией в качестве стандартной хирургической техники планового оперативного вмешательства.

5-18. Постоперационные осложнения, характерные для ЯК, и подходы к лечению таких пациентов

• В постоперационном периоде могут возникнуть несостоятельность анастомоза или обструкция кишечника, в этом случае рекомендовано повторное хирургическое вмешательство.

• Рекомендуется назначить антибиотики при резервуарном илеите.

6. Лечение пациента с БК

1) Лечение пациента при легком/среднетяжелом течении БК (рис. 5)

6-1. Терапия выбора при легком/среднетяжелом течении активной БК

• Салазосульфопиридин или кортикостероиды рекомендованы при легком/среднетяжелом течении активной БК с поражением толстого кишечника.

• Рекомендуется отдать предпочтение энтеральному питанию / системным кортикостероидам при поражении тонкого кишечника.

• Следует рассмотреть целесообразность назначения ингибитора ФНО при стероидзависимом или стероидрефрактерном течении болезни.

2) Лечение пациента со среднетяжелой или тяжелой активной БК (рис. 5)

6-2. Терапия выбора при среднетяжелом или очень тяжелом течении БК

• Рекомендован пероральный прием кортикостероидов (преднизолон ≈40 мг/сут).

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность энтеральной нутритивной терапии, хотя ее эффективность в индукции ремиссии сопоставима или несколько ниже таковой при применении кортикостероидов.

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения ингибиторов ФНО стероидрефрактерным больным.

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность гранулоцитофереза у пациентов с активным поражением толстого кишечника, не отвечающих или не переносящих лекарственную/нутритивную терапию.

3) Лечение пациента с тяжелой/фульминантной БК (рис. 5)

6-3. Терапия выбора при очень тяжелом/фульминантном течении активной БК

• Рекомендуется госпитализировать пациентов, перевести их на энтеральное питание, назначить инфузионную терапию и переливание крови (при необходимости), антибиотики (если имеются симптомы, позволяющие заподозрить инфекцию).

• Рекомендуется назначить в/в введение кортикостероидов (преднизолон 40-60 мг/сут) после исключения инфекции.

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения ингибиторов ФНО стероид-рефрактерным пациентам.

• Рекомендуется раннее проведение консультации хирурга, если пациент находится в тяжелом состоянии или не отвечает на терапию ингибиторами ФНО.

4) Перианальные повреждения

6-4. Медикаментозная терапия пациента с перианальными повреждениями при БК

• Рекомендуется определить наличие показаний для проведения хирургического лечения перианальных повреждений в ходе объективного осмотра, выполненного опытным хирургом/проктологом и специалистами, проводящими визуализирующие исследования.

• Рекомендуется применять иммуномодуляторы для медикаментозной терапии анальных фистул.

• В случае если абсцессы плохо поддаются лечению, рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения иммуномодуляторов в качестве медикаментозной терапии анальных фистул.

5) Кишечные осложнения (фистула, стриктуры, абсцессы, кровотечение) (рис. 6)

6-5. Кишечные осложнения при БК: терапия выбора при наличии фистул

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения антибиотиков, иммуномодуляторов, ингибиторов ФНО в качестве медикаментозной терапии перианальных фистул.

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения ингибиторов ФНО для лечения наружных тонкокишечных свищей при условии отсутствия интестинального стеноза и сложных свищей.

• Хирургическое вмешательство рекомендуется для лечения свищей, сопровождающихся формированием абсцессов, или внутренних свищей, ассоциированных с тяжелой мальабсорбцией.

6-6. Кишечные осложнения при БК: терапия выбора при наличии стриктур

• Рекомендуется кратковременный прием кортикостероидов / ингибиторов ФНО при лечении стриктур воспалительного генеза.

• Если симптомы обструкции не уменьшаются при проведении монотерапии лекарственными средствами, то рекомендуется выполнить эндоскопическую дилатацию или хирургическое вмешательство.

6-7. Кишечные осложнения при БК: терапия выбора при кровотечении

• Рекомендуется попытаться добиться гемостаза эндоскопическими или интервенционными радиологическими методами наряду с оказанием общей медицинской помощи.

• В качестве медикаментозной терапии рекомендуется инфликсимаб.

• В случае, если гемостаз не может быть достигнут проведением консервативной терапии, показано хирургическое вмешательство.

6-8. Кишечные осложнения при БК: терапия выбора при абсцессе

• Прием антибиотиков, чрескожный дренаж и/или вскрытие абсцесса рекомендуется после проведения таких визуализирующих методов исследования, как компьютерная томография, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография.

• Назначение ингибиторов ФНО после лечения абсцесса уменьшает риск его рецидива.

6) Другие гастроинтестинальные повреждения

6-9. Терапия выбора при вовлечении в патологический процесс верхних отделов пищеварительного тракта при БК

• Несмотря на недостаточность доказательной базы, рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения ингибиторов протонной помпы, кортикостероидов, тиопуринов и инфликсимаба для лечения активных поражений верхних отделов пищеварительного тракта.

• Рекомендуется назначить кортикостероиды и/или тиопурины при стенозе отечного генеза и рассмотреть целесообразность эндоскопической баллонной дилатации фиброзных стриктур.

7) Поддерживающая терапия при БК в фазе ремиссии (рис. 7)

6-10. Рекомендации по предотвращению рецидива БК в фазе ремиссии заболевания

• Рекомендуется информировать курильщиков о целесообразности отказа от курения.

• Рекомендуется избегать длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

6-11. Терапия выбора для предотвращения рецидива БК во время ремиссии заболевания

• Рекомендуется назначать тиопурин (азатиоприн/6-меркаптопурин) для поддержания ремиссии.

• Рекомендуется плановый профилактический прием ингибиторов ФНО, если ремиссия была достигнута при помощи этих препаратов.

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность проведения энтеральной нутритивной терапии и назначения препаратов 5-АСК для поддержания ремиссии.

8) Хирургическое лечение пациента с БК

6-12. Показания к оперативному лечению пациента с БК

• Хирургическое вмешательство рекомендовано при перфорации, массивном кровотечении, раке, обструкции кишечника, рефрактерной к медикаментозной терапии, абсцессах.

• Хирургическое вмешательство рекомендовано при рефрактерном стенозе, внутренних и наружных свищах, неподдающихся медикаментозной терапии, рефрактерных внекишечных осложнениях (задержке роста, гангренозной пиодермии), перианальных повреждениях, устойчивых к консервативному лечению.

6-13. Хирургические вмешательства, рекомендованные при БК

• Лечение стриктур или формирующихся свищей рекомендуется проводить посредством резекции пораженного участка тонкого кишечника или пластики стриктуры (если это возможно).

• Перианальные повреждения, рефрактерные к медикаментозной терапии, рекомендуется лечить посредством локальных вмешательств, таких как дренирование свища с проведением лигатуры, формирование стомы, ампутация прямой кишки.

6-14. Постоперационные осложнения при БК и подходы к лечению таких пациентов

• К осложнениям, возникающим в ранний постоперационный период, относят несостоятельность анастомоза, абдоминальный абсцесс, обструкцию толстого кишечника; рекомендуется их лечить консервативно или оперативно.

• К осложнениям, возникающим в поздний постоперационный период, относят недостаточность тонкого кишечника; для ее коррекции рекомендуется использовать нутритивную терапию.

7. Внекишечные осложнения

7-1. Внекишечные осложнения ВЗК и подходы к лечению таких пациентов

• Выделяют два типа внекишечных осложнений при ВЗК: ассоциированные с тяжестью поражения тонкого кишечника (периферические артриты, нодозная эритема, пероральные афты) и осложнения не связанные с тяжестью поражения тонкого кишечника (гангренозная пиодермия, увеит, анкилозирующий спондилит, первичный склерозирующий холангит).

• При вовлечении в патологический процесс тонкого кишечника сначала рекомендуется купировать его воспаление.

• Локальные и системные кортикостероиды рекомендуются в качестве терапии первой линии при гангренозной пиодермии.

• Рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения ингибиторов ФНО для лечения внекишечных осложнений.

Статья печатается в сокращении.

Matsuoka K. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol (2018) 53: 305-353.

Перевела с англ. ***Татьяна Можина***

Дискуссия экспертов:

«Пробиотики в современной клинической практике»

Профессор И.Н. Скрыпник
Президент Украинской
гастроэнтерологической ассоциации

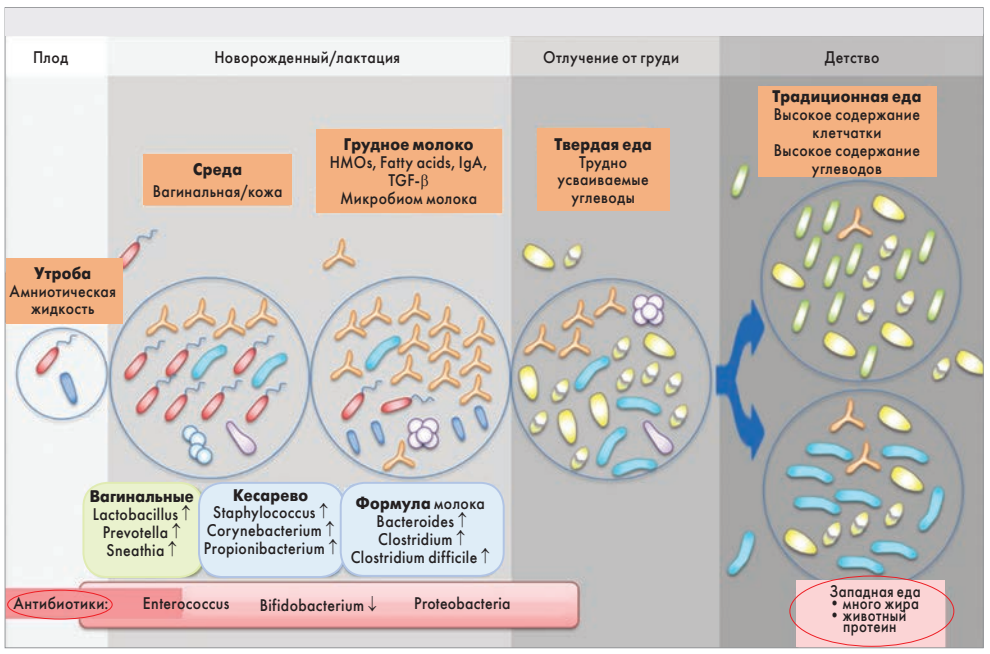
Профессор О.Г. Шадрин
Президент Ассоциации
педиатров–гастроэнтерологов
и нутрициологов Украины

Одна из актуальных тем, которые привлекают внимание и вызывают живое обсуждение на конференциях, в научных публикациях, – это применение пробиотиков.

На научно-практической конференции «От новых научных концепций в гастроэнтерологии к конкретному пациенту», которая проходила 7 ноября 2018 года в г. Полтаве, **президент Ассоциации педиатров-гастроэнтерологов и нутрициологов Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Геннадиевич Шадрин и президент Украинской гастроэнтерологической ассоциации, доктор медицинских наук, профессор Игорь Николаевич Скрыпник** рассказали об особенностях применения пробиотиков в педиатрической и гастроэнтерологической практике.

Проф. Скрыпник: Что важно знать о формировании микробиоты кишечника у детей?

Проф. Шадрин: Доказано, что становление микробиоты кишечника начинается на этапе внутриутробного развития и зависит от состояния микробиоты матери. Даже то, как рожден ребенок (при помощи кесарева сечения или естественным путем), имеет большое значение, и затем на каждом этапе развития состав и количество микроорганизмов изменяются. Этот процесс очень динамичен, зависит от типа вскармливания, введения прикорма, а позже – от пищевых привычек, применения антибиотиков (рис. 1). Дисбиоз – рост условно-патогенных и патогенных микроорганизмов на фоне снижения полезных бактерий – у детей формируется, как и у взрослых, однако эти изменения в динамически развивающемся, растущем организме могут вовлекать другие органы и системы. Сегодня доказано, что изменения кишечной микробиоты могут приводить к сахарному диабету (СД), синдрому раздраженного кишечника (СРК), ожирению, артритам и др.



Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. Allergol. Int., vol. 66, 2017. Kyushu University, Fukuoka, Japan.

Рис. 1. Становление микробиоты кишечника

Проф. Скрыпник: Можно ли снизить риск развития заболеваний кишечника?

Проф. Шадрин: Да, возможно. Есть два важных модифицируемых фактора – диета и прием антибиотиков. Влияя на них, мы можем снижать не только риски развития заболеваний кишечника, но и других заболеваний. Поэтому в первую очередь педиатру важно работать с родителями и объяснять необходимость правильного питания для здоровья ребенка.

Второй фактор – антибиотики. Мы должны рационально назначать антибактериальные препараты и использовать пробиотики для защиты микробиоты. Ведь на фоне приема антибиотиков происходит качественное и количественное изменение микробиоты, и на восстановление ее уйдет много времени. А если в это время дисбиотические изменения будут усугубляться, снизится иммунитет плюс опять же неправильное питание? Возможно, это начало пути к тем последствиям, о которых мы говорили, – СРК, СД, воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) и т. д.

Проф. Скрыпник: Как Вы выбираете тот или иной пробиотик в зависимости от клинической ситуации?

Проф. Шадрин: Как и врачи во всем мире, мы опираемся на рекомендации/протоколы. Сегодня в Украине врач может использовать европейские и мировые рекомендации (приказ Министерства здравоохранения Украины № 1422 от 29.12.2016), которые составляются на основе данных доказательной медицины.

Для выбора пробиотика с целью профилактики дисбиоза при приеме антибиотиков мы обращаемся к рекомендациям Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN, 2016).

Для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) наивысший уровень рекомендаций имеют два пробиотика – *L. rhamnosus GG (LGG)* и *Saccharomyces boulardii*. Причем только *Saccharomyces boulardii* предотвращает рост *Clostridium difficile* (рис. 2).

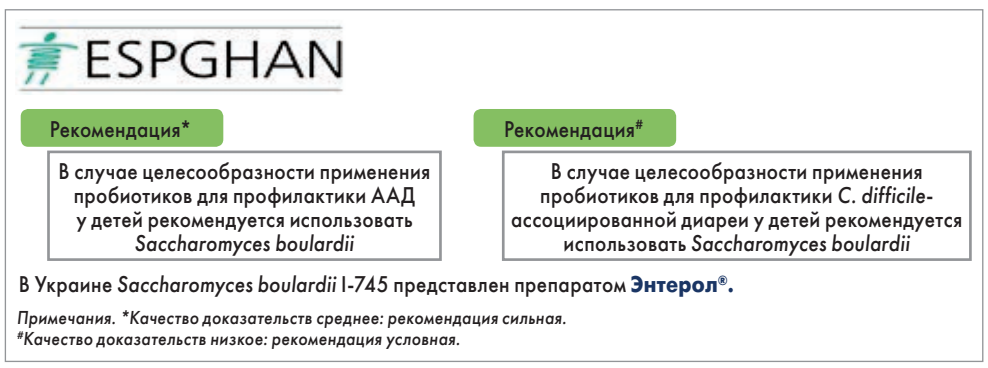


Рис. 2. *Saccharomyces boulardii* в профилактике ААД у детей (ESPGHAN, 2016)

Именно Энтерол® (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) мы успешно используем в клинической практике, назначая антибактериальную терапию.

Причем Энтерол® назначаем и при инфекционной диарее – остром гастроэнтерите, так как в этой клинической ситуации мы берем во внимание рекомендации ESPGHAN по острому гастроэнтериту, где четко указано, что прием пробиотика сокращает длительность и интенсивность симптомов острого гастроэнтерита. В этом протоколе наивысший уровень рекомендаций также имеют LGG и *Saccharomyces boulardii*.

Итак:

1. Выбор пробиотика, в зависимости от клинической ситуации, основывается на данных доказательной медицины в соответствии с европейскими и мировыми рекомендациями/протоколами.

2. Для профилактики ААД и лечения острого гастроэнтерита рекомендуется использовать LGG или *Saccharomyces boulardii*. Причем в профилактике *C. difficile*-ассоциированной диареи эффективен только *Saccharomyces boulardii*.

3. Данные по безопасности и клиническим эффектам одного пробиотика не следует экстраполировать на другие.

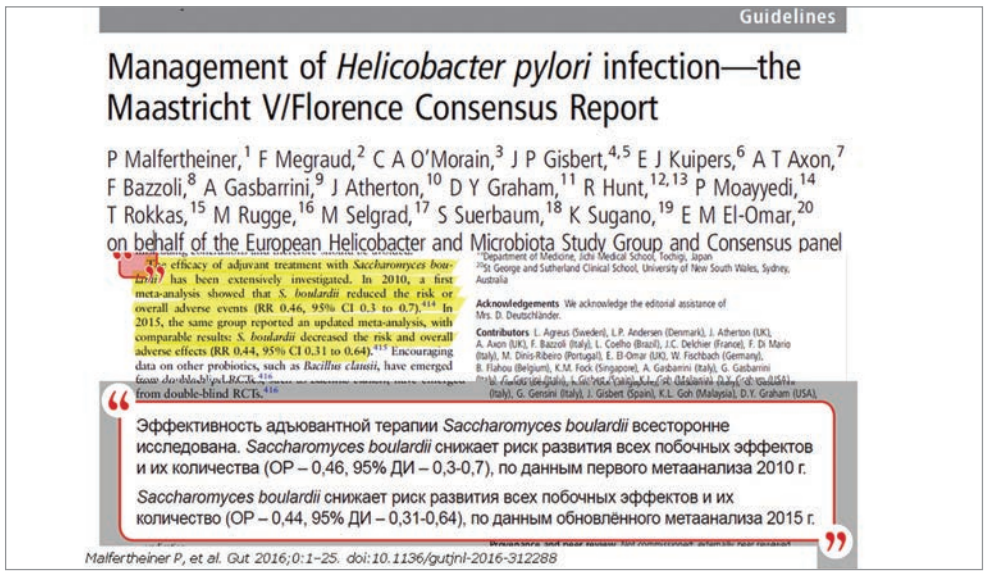
Проф. Шадрин: Какие рекомендации для выбора пробиотика используют гастроэнтерологи, которые консультируют взрослых пациентов?

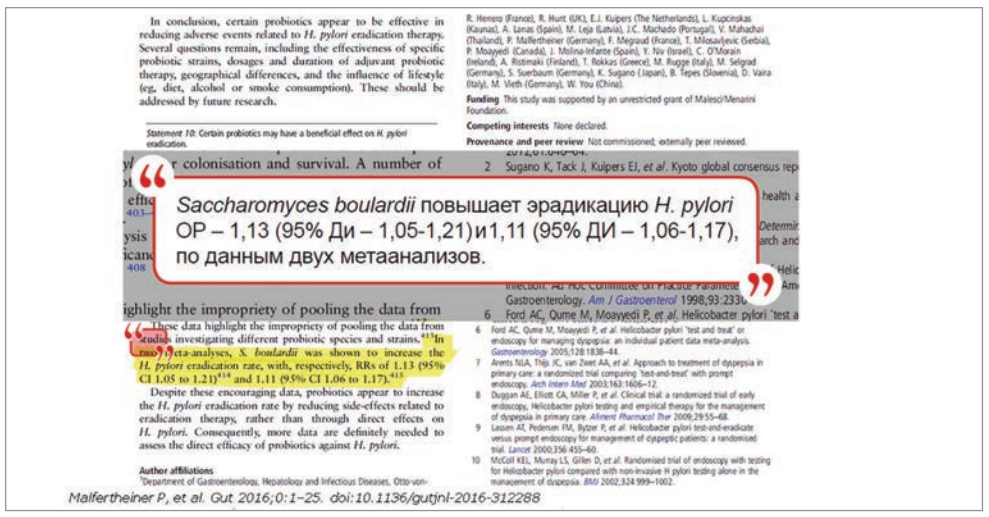
Проф. Скрыпник: Мы часто назначаем пробиотики при проведении антихеликобактерной терапии, и, конечно, в этой ситуации Маастрихт V – основные рекомендации для гастроэнтерологов всего мира.

В Маастрихте V содержатся положения о пробиотиках. Эксперты проанализировали возможность адъювантной терапии и пришли к выводу, что именно *Saccharomyces boulardii* снижают риск развития всех побочных эффектов на 56% (относительный риск 0,44; Malfertheiner P. et al Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. 5 October 2016).

Также эксперты отметили, что *Saccharomyces boulardii* не только снижают риск возникновения побочных эффектов, но и повышают эффективность эрадикации.

Мы назначаем Энтерол® (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) в дозе 500-1000 мг/сут с 1-го дня и в течение всего периода проведения антихеликобактерной терапии. Важное преимущество сахаромицет, которые содержит Энтерол®, заключается в том, что отсутствует необходимость выдерживать интервал между приемом антибиотика и Энтерола, ведь сахаромицеты не разрушаются на фоне антибактериальной терапии и сохраняют свои полезные свойства, что обуславливает высокую эффективность Энтерола при его назначении одновременно с антибактериальными препаратами.





Продолжение на стр. 52.

Ентерол® – пробіотик, що лікує*

Saccharomyces boulardii CNCM I-745® ПРОБІОТИК № 1 У СВІТІ[1]

Ентерол® 250 капсули Р.П. МОЗ України № UA/6295/02/01 від 12.06.2017 № 651. **Ентерол® 250 порошок для орального застосування** Р.П. МОЗ України № UA/6295/01/01 від 12.06.2017 № 651. **Діюча речовина:** 1 капсула містить сахароміцети буларді CNCM I-745 (ліофілізовані клітини) 250 мг. *Лікарська форма.* Капсули/порошок для орального застосування. **Фармакотерапевтична група.** Антидіарейні мікробні препарати. Код АТХ A07F A02. **БІОКОДЕКС.** Юридична адреса: 7 авеню Гальєні, 94250, Жантиллі – Франція/7, avenue Gallieni, 94250 Gentilly – France. Адреса виробництва: 1 Авеню Блез Паскаль, 60000 Бове, Франція/1 avenue Blaise Pascal, 60000 Beauvais, France. **Показання для застосування:** профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних із прийомом антибіотиків; дисбіоз кишечника; гостра та хронічна бактеріальна діарея; гостра вірусна діарея; синдром подразненого кишечника; діарея мандрівника; псевдомембранозний коліт та захворювання, зумовлені *Clostridium difficile*; діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням. **Протипоказання:** гіперчутливість до будь-якого компонента препарату, пацієнти зі встановленим центральним венозним катетером. **Побічні реакції.** В осіб з індивідуальною непереносимістю до будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж, екзантему, кропив'янку, анафілактичні реакції та ін. **Спосіб застосування й дози.** Новонародженим: не більше 1 пакетика на добу під наглядом лікаря; дітям віком до 6 років: 1 пакетик 1-2 рази на добу. Дорослим та дітям старше 6 років – по 1-2 капсули/пакетика 1-2 рази на день. Гостра діарея: 3-5 діб. Лікування дисбіозу, хронічного діарейного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 10-14 діб. Профілактика та лікування антибіотико-асоційованої діареї і псевдомембранозного коліту: Ентерол® 250 приймати в схемах з антибіотиком з першого дня застосування до кінця лікування антибіотиком. Діарея мандрівника: за 5 днів до прибуття по 1 капсулі/пакетику на добу протягом усієї подорожі; закінчення застосування: у день прибуття з країни здійснення подорожі. Препарат слід застосовувати щоранку натщесерце. Мах термін застосування – 30 днів. Капсули рекомендується запивати водою. Вміст пакетика змішати з молоком або водою. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

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

Ент 61.23.11.2018

* Висновок зроблено на підставі даних інструкції до медичного застосування препарату Ентерол®

1. Висновок зроблений на підставі аналітичних даних IQVIA (MIDAS) — продажі *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у грошах, 2017 року, в сегменті лікарських препаратів ATC: A7F, виключаючи квартал 4, Венесуела.

ТОВ «БІОКОДЕКС УКРАЇНА»:
Київ, Україна, 04073,
Бізнес центр СП Хол, поверх 8,
пр-т С. Бандери, 28-А (літера Г).
Тел./факс: +38 (044) 237 77 84.

BIOCODEX
переконлива та щира турбота про здоров'я

Дискуссия экспертов:

«Пробиотики в современной клинической практике»

Продолжение. Начало на стр. 50.

Проф. Шадрин: Чем Вы руководствуетесь, выбирая эффективный пробиотик для других клинических состояний?

Проф. Скрыпник: Ключевыми рекомендациями для выбора пробиотиков и для взрослых, и для детей являются рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации «Пребиотики и пробиотики» (WGO, 2017). Ниже представлена таблица пробиотиков, рекомендованных к назначению Всемирной гастроэнтерологической организации. Штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, а это именно Энтерол® в Украине, имеет наивысший уровень доказательств и рекомендаций для профилактики ААД, защиты от *C. difficile*, а также при острой диарее.

Также в этом документе содержатся рекомендации по выбору пробиотиков при печеночной энцефалопатии, где наивысший уровень рекомендаций имеет лактулоза; при паучите – VSL#3; при неосложненной симптоматической дивертикулярной болезни – *Lactobacillus casei subsp. DG* и т. д.

Таким образом, сегодня собрано множество доказательств эффективности некоторых пробиотических штаммов. Принципиально, что каждый эффект является штаммспецифичным, его ни в коем случае нельзя экстраполировать на другой штамм.

Знание протоколов, объективных данных доказательной медицины дает возможность практикующему врачу беспристрастно оценить множество пробиотических препаратов и сделать правильный выбор.

Подготовила ***Елена Николаева***

Table 8 Evidence-based *adult* indications for probiotics, prebiotics, and synbiotics in gastroenterology. * Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence (see Table 7)

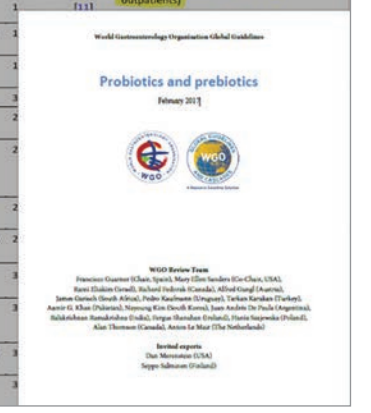
Показания к применению пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков у взрослых, основанные на доказательствах. *Уровень доказательств Оксфордского центра доказательной медицины

Treatment of acute diarrhea in adults	*Lactobacillus paracasei* B 21060 or *L. rhamnosus* GG	10^9 CFU, twice daily	3	[8]	–
Лечение острой диареи	*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, strain of *S. cerevisiae*	10^9 CFU/capsule of 250 mg twice daily	2	[9,10]	–
	Yogurt with *Lactobacillus casei* DN114, *L. bulgaricus*, and *Streptococcus thermophilus*	$\geq 10^{10}$ CFU daily	1	[11]	Prevention of AAD in various clinical settings (in-patients and outpatients)
	Lactobacillus acidophilus CL1285 and *L. casei* (Bio-K+ CL1285)	$\geq 10^{10}$ CFU daily	1	[11]	
	Lactobacillus rhamnosus GG	10^{10} CFU/capsule twice daily	1	[11]	
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	10^9 CFU/capsule of 250 mg twice daily	1	[11,12]	
	Lactobacillus reuteri DSM 17938	1×10^8 CFU twice daily	3	[13]	Prevention of AAD in hospitalized patients
	Lactobacillus acidophilus NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium lactis* Bi-07, *B. lactis* Bl-04	$1.7 10^{10}$ CFU	2	[14]	
	Ecologic® AAD (*Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W18, *B. longum* W51, *Enterococcus faecium* W54, *Lactobacillus acidophilus* W37 and W55, *L. paracasei* W72, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71, and *L. salivarius* W24)	10^9 CFU/g (5 g twice daily)	2	[15]	–
Prevention of *Clostridium difficile*–associated diarrhea (or prevention of recurrence)	*Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *L. casei* LBC80R	5×10^{10} CFU daily and $4–10 \times 10^{10}$ CFU daily	2	[16]	–
	Yogurt with *Lactobacillus casei* DN114 and *L. bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus*	$10^7–10^8$ CFU twice daily	2	[17]	–
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	10^9 CFU/capsule of 250 mg twice daily	3	[17]	–
	Lactobacillus rhamnosus HN001 + *L. acidophilus* NCFM	10^9 CFU once daily	3	[18]	Reduced fecal counts of *Clostridium difficile* in healthy elderly patients without diarrhea
	Lactobacillus acidophilus + *Bifidobacterium bifidum* (Cultech strains)	2×10^{10} CFU, once daily	3	[19]	–
	Oligofructose	4 g, three times daily	3	[20]	–

Table 8 Evidence-based *adult* indications for probiotics, prebiotics, and synbiotics in gastroenterology. * Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence (see Table 7)

Показания к применению пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков у взрослых, основанные на доказательствах. *Уровень доказательств Оксфордского центра доказательной медицины

Treatment of acute diarrhea in adults	*Lactobacillus paracasei* B 21060 or *L. rhamnosus* GG	10^9 CFU, twice daily	3	[8]	–
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745, strain of *S. cerevisiae*	10^9 CFU/capsule of 250 mg twice daily	2	[9,10]	–
Antibiotic-associated diarrhea	Yogurt with *Lactobacillus casei* DN114, *L. bulgaricus*, and *Streptococcus thermophilus*	$\geq 10^{10}$ CFU daily	1	[11]	Prevention of AAD in various clinical settings (in-patients and outpatients)
Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД)	*Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *L. casei* (Bio-K+ CL1285)	$\geq 10^{10}$ CFU daily	1	[11]	
	Lactobacillus rhamnosus GG	10^{10} CFU/capsule twice daily	1	[11]	
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	10^9 CFU/capsule of 250 mg twice daily	1	[11,12]	
	Lactobacillus reuteri DSM 17938	1×10^8 CFU twice daily	3	[13]	Prevention of AAD in hospitalized patients
	Lactobacillus acidophilus NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium lactis* Bi-07, *B. lactis* Bl-04	$1.7 10^{10}$ CFU	2	[14]	
	Ecologic® AAD (*Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W18, *B. longum* W51, *Enterococcus faecium* W54, *Lactobacillus acidophilus* W37 and W55, *L. paracasei* W72, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71, and *L. salivarius* W24)	10^9 CFU/g (5 g twice daily)	2	[15]	–
Prevention of *Clostridium difficile*–associated diarrhea (or prevention of recurrence)	*Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *L. casei* LBC80R	5×10^{10} CFU daily and $4–10 \times 10^{10}$ CFU daily	2	[16]	–
Профилактика *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи	Yogurt with *Lactobacillus casei* DN114 and *L. bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus*	$10^7–10^8$ CFU twice daily	2	[17]	–
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	10^9 CFU/capsule of 250 mg twice daily	3	[17]	–
	Lactobacillus rhamnosus HN001 + *L. acidophilus* NCFM	10^9 CFU once daily	3	[18]	Reduced fecal counts of *Clostridium difficile* in healthy elderly patients without diarrhea
	Lactobacillus acidophilus + *Bifidobacterium bifidum* (Cultech strains)	2×10^{10} CFU, once daily	3	[19]	–
	Oligofructose	4 g, three times daily	3	[20]	–



BIOCODEX
Інститут мікробіоти

ФОНД ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОТИ
BIOCODEX

При підтримці Української Гастроентерологічної Асоціації

УКРАЇНСЬКІ ВЧЕНІ МАЮТЬ МОЖЛИВІСТЬ
ВИГРАТИ ГРАНТ 2019
НА ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОТИ

Французька незалежна компанія BIOCODEX продовжує дві міжнародні програми, націлені на вивчення мікробіоти кишечника та підтримку досліджень у цій сфері, –
Інститут Мікробіоти BIOCODEX
та **Фонд Досліджень Мікробіоти.**

Понад 60 років фармацевтична компанія BIOCODEX зберігає репутацію лідера серед виробників пробіотиків завдяки пробіотику *Saccharomyces boulardii.*

У всьому світі зростає зацікавленість у мікробіоті та розуміння її важливості для здоров'я людей. «Ми десятиліттями прагнемо до високоякісних досліджень та продуктів, і ці нові ініціативи зміцнюють нашу взаємодію з фахівцями охорони здоров'я та споживачами», — заявив президент BIOCODEX Жан-Марі Лефевр.

Інститут Мікробіоти BIOCODEX — міжнародна платформа для підвищення знань про мікробіоту та направлена на:
- формування достовірної інформації про мікробіоту як для спеціалістів охорони здоров'я, так і для населення;
- збір даних, публікацій, освітніх матеріалів про мікробіоту;
- покращення комунікацій у сфері дослідження мікробіоти.

Фонд Дослідження Мікробіоти BIOCODEX.

Основна задача: розгляд і фінансова підтримка «некомерційних проектів» – досліджень у сфері **мікробіоти як на міжнародному, так і на національному рівні.**

Оцінювати та обирати проект на отримання **міжнародного дослідницького гранту BIOCODEX** буде Міжнародний науковий комітет. Тема дослідження 2019:
«Мікробіота кишечника та здоров'я людини».

Сума гранту — 200 000 євро,
термін подання заявок — до 30 листопада 2018 року.

Заявка подається безпосередньо на сайт Biocodex Microbiota Foundation згідно з правилами, що розміщені у відкритому перегляді на сайті:
http://www.biocodexmicrobiotafoundation.com

Національний науковий комітет **Фонду Дослідження Мікробіоти BIOCODEX** оцінить та обере проект для фінансування фондом за рахунок **національного дослідницького гранту BIOCODEX – Украна,** який складає **10 000 євро.**

Тема дослідження 2019: «Мікробіота та здоров'я людини».
Умови конкурсу опубліковані на сайті:
http://www.biocodexmicrobiotafoundation.com,
а також на сайті Української Гастроентерологічної асоціації»:
http://ukrgastro.com.ua
Термін подачі заявок — до 29 грудня 2018 року.
Подача заявок на e-mail:
microbiotafoundation@biocodex.ua
або листом за адресою:
пр-т. С. Бандери, 28А, літера Г, 8 поверх, БЦ СП Хол, ТОВ «Біокодекс Украна» м. Кив, 04073.

Чекаємо переможця українського гранту БІОКОДЕКС!

З детальною інформацією про проекти можна також ознайомитися на:

Сайт: http://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/
Youtube: Tube channel
Twitter: @Mycrobiota
Facebook: Mycrobiota-Biocodex Institute

BIOCODEX

Biocodex 6. 27.11.2018

Он был солдат отважный, он был прекрасный врач...

К 95-летию со дня рождения Александра Иосифовича Грицюка

В этой акварели о чудесном человеке, выдающемся ученом, мужественном воине, члене-корреспонденте АМН СССР Александре Грицюке я следую лишь по сведениям замечательного издания «Лікар, науковець, педагог» под редакцией одного из его учеников – члена-корреспондента НАМН Украины Василия Нетяженко.

Данная книга, составленная при поддержке Т. Мальчевской и В. Потаскаловой, была издана к 90-летию рыцаря клинической медицины. Она содержит ряд уникальных, первозданных сведений о ее герое, и сегодня, очевидно, принадлежит к раритетам.

Александр Грицак родился в Киеве в 1923 году. К роковому 1941-му с отличными результатами закончил среднюю школу. Но наступила тьма оккупации. Саша, оказавшийся в захваченном врагом Киеве, всеми способами пытался спастись от угона в Германию – от попытки прикрыться студенчеством в Полимедикуме, эрзаце мединститута, до работы в вагоноремонтных мастерских.

В 1943-м город был освобожден, и Александр Грицак вновь приобщился к медицинскому студенчеству. В 1944-м был мобилизован. Стал командиром взвода. Был четырежды ранен, участвовал в освобождении Варшавы и штурме Берлина, перенес огнестрельный остеомиелит. Но все же в 1951 году окончил Киевский медицинский институт (КМИ), приняв решение интенсивно продвигаться в кардиологии. Ученик Н.Д. Стражеско и А.А. Айзенберга, он в 1966 году защитил докторскую диссертацию «Основные факторы тромбообразования при ревматических поражениях сердечно-сосудистой системы». Суть и смысл этого глубокого исследования наглядно отражает объемный научный портрет подвижника как ревматолога, кардиолога, создателя учения о гемостазе. Не случайно А. Грицюк в течение ряда лет (с 1967-го по 1970-й и с 1974-го по 1979-й) являлся главным терапевтом МЗ УССР, а также, в определенное время, главным ревматологом в этой системе.

В 1973-1990 гг. заведовал кафедрой госпитальной хирургии КМИ, а в 1970-1974 гг. был директором НИИ клинической медицины им. Н.Д. Стражеско, плодотворно развивая этот олимп медицинской науки. Впервые описал негативные тенденции при возникновении инфаркта миокарда.

Непреходящее деяние лауреата Государственной премии УССР (1980 г.) А. Грицюка – активнейшее участие, вместе с Е.С. Паламарчук, в создании кардиологического корпуса в Александровской больнице.

А.И. Грицюк

Фактически это памятник его начинаниям. Символично, что вестибюль здания украшает его портрет...

...Лично для меня воспоминания о нем звучали както особенно. Работая фтизиатром в тубдиспансере, я каждодневно встречался со старшей сестрой А. Грицюка Надеждой Иосифовной, и всякий раз мы говорили о ее любимом брате. Иногда эти беседы получали продолжение и в парке вблизи здания Министерства здравоохранения, когда у А. Грицюка завершался рабочий день.

Возвращаясь к работе В. Нетяженко, нельзя не коснуться и строк дочери Александра Иосифовича об известном отце. Профессор Грицюк был талантливой натурой: обожал музыку, мастерски фотографировал. Внешне и внутренне он был удивительно гармоничен...

Ушел из жизни рано: незаурядного кардиолога подвело сердце. Может быть, и потому, что себя он совершенно не щадил.

...Несется время. Небожители, и их все больше, смотрят на нас: кем стали, куда идем... Так и профессор А. Грицак – до срока угасшая, но немеркнущая звезда. Вспомним его с нежностью и признательностью.

Подготовил ***Юрий Виленский***

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб:
  тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29)**;
  поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,**
  електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці –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

www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, 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 «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 «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 «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 «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 «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 «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 «Хірургія, ортопедія, травматологія»
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 «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 «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 255 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

ГЭРБ у детей: объединенные рекомендации NASPGHAN и ESPGHAN (2018)

В 2009 г. объединенный комитет Североамериканского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; NASPGHAN) и Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; ESPGHAN) представил первое руководство по медикаментозному лечению гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

На протяжении последних нескольких лет опубликованы результаты рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, которые существенно изменили подход к диагностике и лечению ГЭРБ у детей. Проанализировав данные доказательной медицины, эксперты NASPGHAN и ESPGHAN внесли соответствующие изменения в текст документа. Обновленное руководство предназначено как для педиатров, детских гастроэнтерологов, так и для врачей общей практики и, в отличие от первоначальной версии, предполагает меньшую длительность медикаментозной кислотосупрессивной терапии, содержит несколько алгоритмов действия и рекомендации по изменению состава молочных смесей с введением высокого гидролизированного белка / аминокислот до назначения кислотосупрессивных препаратов младенцам. Предлагаем нашим читателям ознакомиться с основными положениями данного руководства.

Вопрос 1. Какая дефиниция ГЭРБ у детей?

Дефиниции	
ГЭР	заброс содержимого желудка в пищевод с/без сопутствующей регургитации и рвоты
ГЭРБ	состояние, когда ГЭР провоцирует появление симптомов, вызывающих беспокойство, изменяющих ежедневную активность и обусловливающих развитие осложнений
Рефрактерная ГЭРБ	ГЭРБ, которая не отвечает на оптимальную терапию длительностью 8 нед
Оптимальная терапия	максимальная фармакологическая и/или нефармакологическая терапия, доступная в медицинских учреждениях, где практикуют специалисты узкого профиля

Рекомендации

Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует использовать дефиницию ГЭРБ, приведенную в данном разделе для детей всех возрастов (младенцев, детей старшей возрастной группы) (средняя рекомендация).

Вопрос 2. Что такое «красные флаги»? На основании каких диагностических критериев можно отличить ГЭРБ (или состояния, отличные от ГЭРБ) от ГЭР у детей, в том числе у младенцев?

Таблица 1. **Субъективные и объективные симптомы, которые могут быть ассоциированы с ГЭРБ у грудничков и детей 0-18 лет**

Субъективные симптомы	Объективные симптомы
Общие	
Дискомфорт/раздражительность Снижение прибавки массы тела и отставание в росте Отказ от еды Дистония мышц шеи (синдром Сандифера)	Дентальные эрозии Анемия
Гастроинтестинальные	
Рецидивирующая регургитация с/без рвоты у детей старшего возраста Изжога / загрудинная боль Эпигастральная боль Гематемезис Дисфагия/одинофагия	Эзофагит Стриктуры пищевода Пищевод Барретта
Респираторные проявления	
Свистящее дыхание Стридор Кашель Охриплость голоса	Эпизоды апноэ Астма Рецидивирующая пневмония, спровоцированная аспирацией

Таблица 2. **Красные флаги и объективные симптомы, исключающие ГЭРБ**

Общие
Снижение массы тела Летаргия Лихорадка Чрезмерная раздражительность/боль Дизурия Появление регургитации/рвоты >6 мес или усиление/персистенция >12-18 мес
Неврологические
Выбухание родничка / внезапное увеличение окружности головы Судороги Макро-/микроцефалия
Гастроинтестинальные
Персистирующая интенсивная рвота Ночная рвота Рвота с желчью Гематемезис Хроническая диарея Ректальное кровотечение Вздутие живота

Рекомендации

Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует использовать таблицы 1-3 для обнаружения симптомов и признаков, которые могут быть ассоциированы с ГЭРБ, а также симптомов тревоги и диагностических критериев, указывающих на недиагностированную патологию, способную спровоцировать появление данной симптоматики (слабая рекомендация).

Таблица 3. **Дифференциальный диагноз ГЭРБ**

Желудочно-кишечная непроходимость	Другие заболевания пищеварительного тракта
Стеноз привратника Незавершенный поворот кишечника со странгуляционной непроходимостью Инвагинация кишечника Болезнь Гиршпрунга Врожденная антральная/дуоденальная мембрана Инородное тело Ущемленная грыжа Синдром верхней мезентериальной артерии	Ахалазия Гастропарез Гастроэнтерит Пептическая язва Эозинофильный эзофагит Пищевая аллергия / непереносимость Воспалительные заболевания кишечника Панкреатит Аппендицит
Неврологические	**Инфекции**
Гидроцефалия Субдуральная гематома Внутричерепное кровотечение Внутричерепное образование	Сепсис/менингит Инфекции мочевыводящих путей Инфекции верхних/нижних отделов дыхательных путей Средний отит Гепатит
Метаболические/эндокринные	**Другие**
Галактоземия Непереносимость фруктозы Нарушения цикла образования мочевины Метаболический ацидоз Врожденная гиперплазия надпочечников	Фальсифицирование болезней у детей / симулятивное расстройство Насилие над ребенком / отсутствие родительской заботы Самостоятельно индуцированная рвота Синдром циклической рвоты Синдром руминации
Токсические	**Почечные**
Отравление свинцом Другие токсины	Обструктивная уропатия Почечная недостаточность
Кардиальные	
Сердечная недостаточность Сосудистое кольцо Автономная дисфункция	

Вопрос 3. Какие диагностические обследования имеют вспомогательное значение, помимо сбора анамнеза, объективного осмотра у детей, в том числе младенцев, при подозрении на ГЭРБ?

Рекомендации

3.1. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует не проводить рентгеноконтрастные исследования для подтверждения диагноза ГЭРБ у детей, в том числе у грудничков (слабая рекомендация).

3.2. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует использовать рентгеноконтрастные исследования для исключения анатомических аномалий (слабая рекомендация).

3.3. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует не выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) для подтверждения диагноза ГЭРБ у детей, в том числе у младенцев (слабая рекомендация).

3.4. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует использовать УЗИ для исключения анатомических аномалий (слабая рекомендация).

3.5. Рабочая группа не рекомендует применять эзофагогастродуоденоскопию для диагностики ГЭРБ у детей, в том числе у грудничков (слабая рекомендация).

3.6. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует проводить эзофагогастродуоденоскопию с биопсией для исключения осложнений ГЭРБ в случае, если подозревается патология слизистой или перед интенсификацией терапии (сильная рекомендация).

3.7. Рабочая группа не рекомендует определять уровень пепсина в слюне для диагностики ГЭРБ у детей и грудничков (сильная рекомендация).

3.8. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа не рекомендует использовать имеющиеся в настоящее время внепищеводные биомаркеры для диагностики ГЭРБ у детей и младенцев (сильная рекомендация).

3.9. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа не рекомендует проводить манометрию для диагностики ГЭРБ у детей и грудничков (сильная рекомендация).

3.10. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует рассмотреть целесообразность проведения манометрии при подозрении на нарушение двигательной функции пищевода (сильная рекомендация).

3.11. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа не рекомендует использовать сцинтиграфию для диагностики ГЭРБ у детей и грудничков (сильная рекомендация).

3.12. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа не рекомендует прибегать к тесту с транспилорическим/еюнальным вскармливанием для диагностики ГЭРБ у детей и младенцев (умеренная рекомендация).

3.13. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа не рекомендует использовать тест с ингибитором протонной помпы (ИПП) для диагностики ГЭРБ у детей и младенцев (слабая рекомендация).

3.14. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует 4-8-недельный пробный прием ИПП для купирования типичных симптомов (изжоги, ретростернальной или эпигастральной боли) у детей в качестве диагностического теста ГЭРБ (слабая рекомендация).

3.15. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа полагает, что пробу с ИПП не следует использовать в качестве диагностического теста ГЭРБ у пациентов с внепищеводными проявлениями (слабая рекомендация).

3.16. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа полагает, что при невозможности одновременного определения pH и интралюминального импеданса следует рассмотреть целесообразность проведения pH-метрии только для:

- установления взаимосвязи между появлением беспокоящих симптомов и гастроэзофагеальным рефлюксом (сильная рекомендация);
- уточнения роли кислого рефлюкса в этиологии эзофагита и других субъективных/объективных признаков ГЭРБ (сильная рекомендация);
- определения эффективности кислотосупрессивной терапии (сильная рекомендация).

3.17. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует рассмотреть целесообразность одновременного выполнения pH и интралюминального импеданса только для:

- установления взаимосвязи между появлением беспокоящих симптомов и кислым/некислым гастроэзофагеальным рефлюксом (сильная рекомендация);
- уточнения роли кислого/некислого рефлюкса в этиологии эзофагита и других субъективных/объективных признаков ГЭРБ (слабая рекомендация);
- проведения дифференциальной диагностики между неэрозивной рефлюксной болезнью, гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой у пациентов с нормальными результатами эндоскопии (слабая рекомендация).

Вопрос 4. Какая немедикаментозная терапия эффективна и безопасна для уменьшения объективных/субъективных симптомов ГЭРБ?

Рекомендации

4.1. Рабочая группа рекомендует использовать сгущенную пищу для лечения явных эпизодов регургитации/рвоты у детей грудного возраста с ГЭРБ (слабая рекомендация).

4.2. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует изменить объем пищи и частоту питания с учетом возраста и массы тела для предупреждения перекармливания младенцев с ГЭРБ (рис. 1; алгоритм 1; слабая рекомендация).

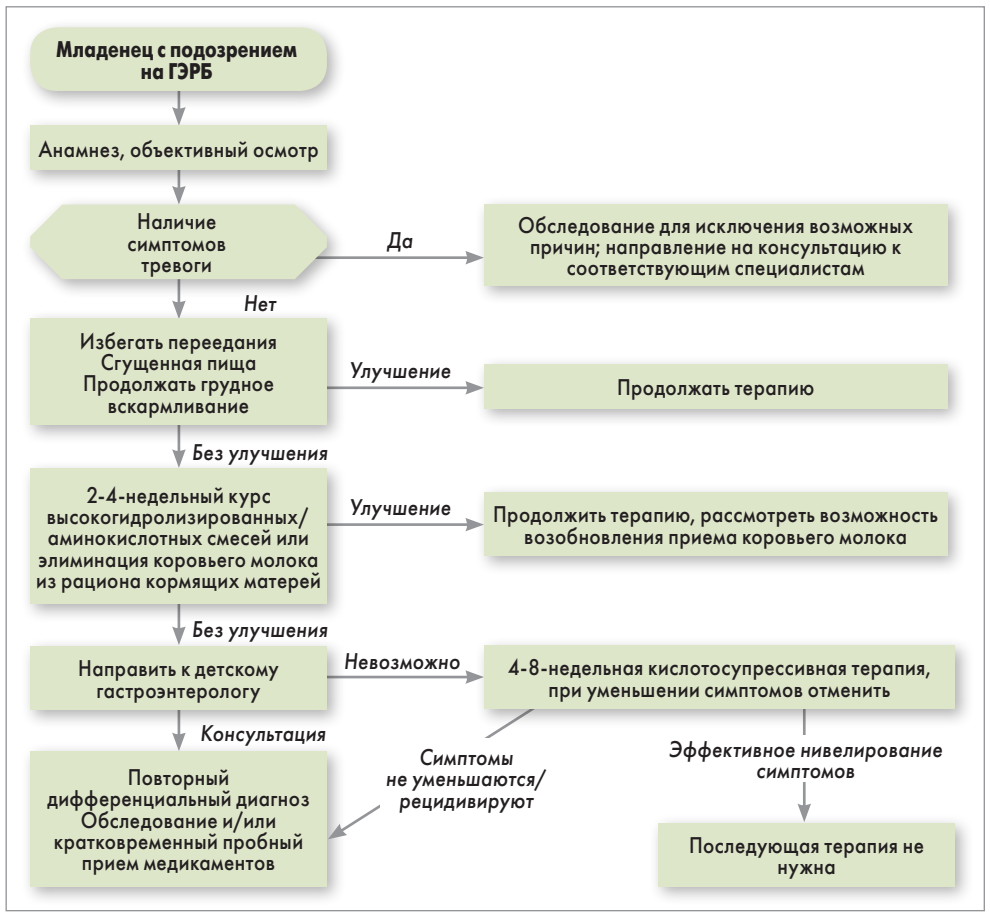


Рис. 1. Алгоритм 1: лечение детей грудного возраста, больных ГЭРБ

4.3. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует на протяжении 2-4 нед использовать смеси с высокогидролизированным белком (или аминокислотные смеси) для питания детей, находящихся на искусственном вскармливании, у которых подозревается ГЭРБ, при условии неэффективности оптимальной немедикаментозной терапии (алгоритм 1; слабая рекомендация).

4.4. Рабочая группа не рекомендует использовать позиционную терапию (подъем головного конца кровати, положение на боку или лицом вниз) для лечения симптомов ГЭРБ у спящих младенцев (сильная рекомендация).

4.5. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует рассмотреть целесообразность подъема головного конца кровати или положения лежа на левом боку для лечения симптомов ГЭРБ у детей (слабая рекомендация).

4.6. Рабочая группа не рекомендует применять массаж для лечения ГЭРБ у детей грудного возраста (слабая рекомендация).

4.7. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа не рекомендует корректировать образ жизни или назначать дополнительную терапию, такую как пребиотики, пробиотики, лекарственные травы для лечения ГЭРБ (слабая рекомендация).

4.8. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует информировать опекунов и детей, что избыточная масса тела ассоциирована с увеличением распространенности ГЭРБ (слабая рекомендация).

4.9. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует обучать пациентов/родителей, а также оказывать им необходимую помощь в качестве составной части терапии ГЭРБ (алгоритм 1; сильная рекомендация).

Вопрос 5. Какая медикаментозная терапия является безопасной и эффективной для уменьшения объективных/субъективных симптомов ГЭРБ?

Рекомендации

5.1. Рабочая группа не рекомендует использовать антациды/альгинаты для длительной терапии ГЭРБ у детей и грудничков (слабая рекомендация).

5.2. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует применять ИПП в качестве терапии первой линии рефлюкс-зависимого эрозивного эзофагита у грудничков и детей с ГЭРБ (рис. 2; алгоритм 2; сильная рекомендация).

Рекомендованные дозы препаратов указаны в таблице 4.

Таблица 4. **Дозы наиболее часто используемых препаратов для лечения ГЭРБ**

Препарат	Доза, рекомендованная в педиатрии	Максимальная доза
H_2-блокаторы		
Ранитидин	5-10 мг/кг/сут	300 мг
Циметидин	30-40 мг/кг/сут	800 мг
Низатидин	10-20 мг/кг/сут	300 мг
Фамотидин	1 мг/кг/сут	40 мг
ИПП		
Омепразол	1-4 мг/кг/сут	40 мг
Лансопразол	2 мг/кг/сут для младенцев	30 мг
Эзомепразол	10 мг/сут (при весе <20 кг) или 20 мг/сут (при весе >20 кг)	40 мг
Пантопразол	1-2 мг/кг/сут	40 мг
Прокинетики		
Метоклопрамид	0,4-0,9 мг/кг/сут	60 мг
Домперидон	0,8-0,9 мг/кг/сут	30 мг
Баклофен	0,5 мг/кг/сут	80 мг
Антациды		
Магния альгинат с симетиконом	2,5 мл 3 р/сут (при весе <5 кг) или 5 мл 3 р/сут (при весе >5 кг)	Нет данных
Натрия альгинат	225 мг натрия альгината и 87,5 мг магния альгината; в общей сложности 1 саше/сут (при весе <4,54 кг) или 2 саше/сут (при весе >4,54 кг)	

5.3. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует использовать H_2-блокаторы в лечении рефлюкс-зависимого эрозивного эзофагита у грудничков и детей, больных ГЭРБ, если ИПП недоступны или противопоказаны (слабая рекомендация).

5.4. Рабочая группа не рекомендует применять H_2-блокаторы или ИПП для лечения крика/дистресса у здоровых младенцев с избыточной массой тела (сильная рекомендация).

5.5. Рабочая группа не рекомендует использовать H_2-блокаторы или ИПП для лечения явной регургитации у здоровых младенцев с избыточной массой тела (сильная рекомендация).

5.6. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует 4-8-недельный курс терапии H_2-блокаторами или ИПП для нивелирования типичных симптомов (изжоги, ретростернальной или эпигастральной боли) у детей с ГЭРБ (сильная рекомендация).

5.7. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа не рекомендует использовать H_2-блокаторы или ИПП для лечения пациентов с внепищеводными проявлениями (кашель,

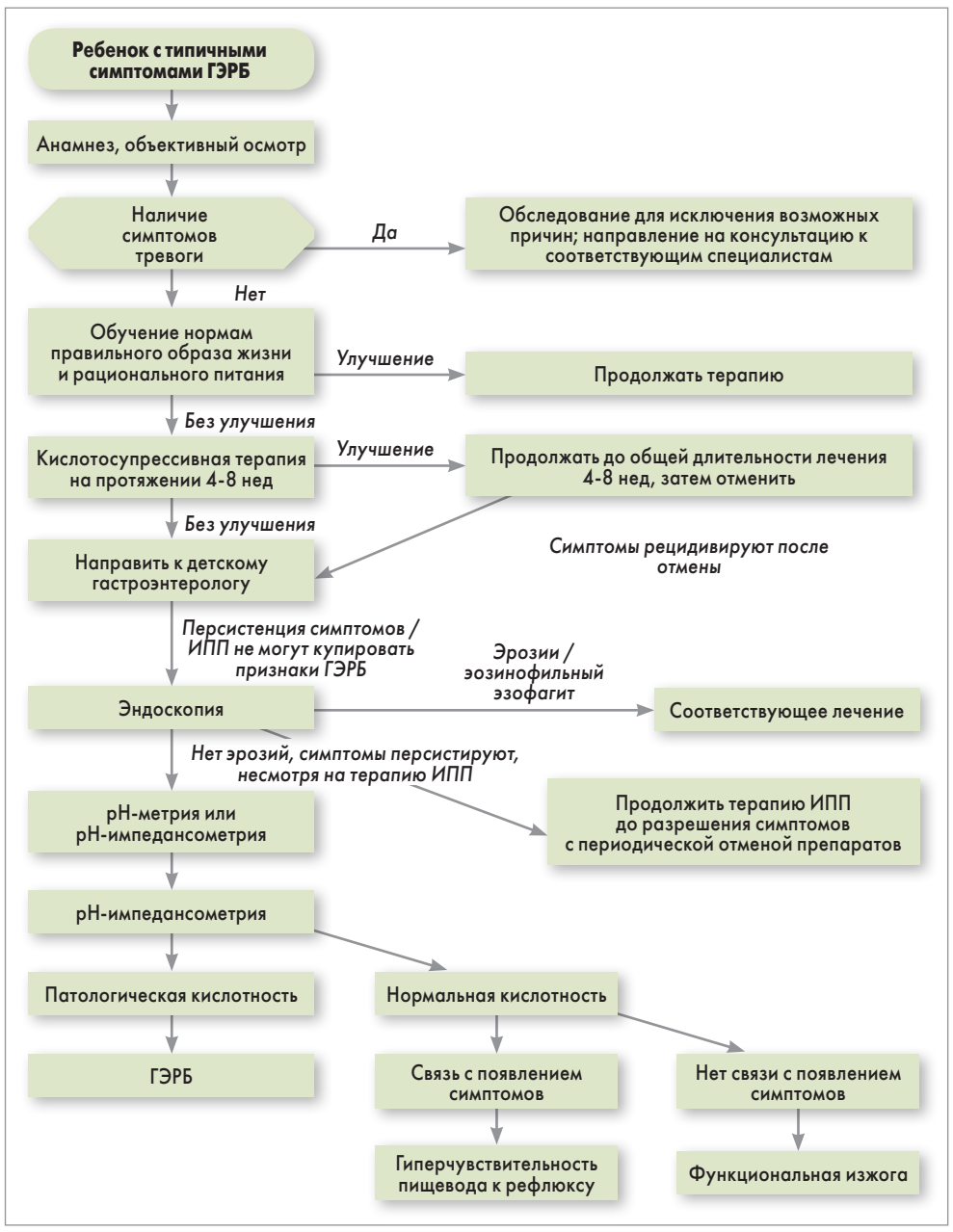


Рис. 2. Алгоритм 2: диагностико-терапевтический алгоритм при наличии типичных симптомов рефлюкса у детей старшего возраста

Продолжение на стр. 56.

Практические аспекты обеспечения эффективной эрадикации *H. pylori*

По материалам научно-практической конференции с международным участием «X Украинская гастроэнтерологическая неделя», 27-28 сентября, г. Днепр

В настоящее время остро стоит вопрос оптимизации антихеликобактерной терапии. Что же мешает успешной эрадикации *Helicobacter pylori*? Чаще всего это побочные эффекты проводимого лечения, недостаточный комплайенс пациентов, а также резистентность *H. pylori* к антибиотикам. При этом устойчивость патогена к противомикробным средствам может быть связана как с антибиотикорезистентностью, так и с наличием в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) участков, где бактерии защищены от воздействия антибактериальных препаратов.

В рамках научно-практической конференции «X Украинская гастроэнтерологическая неделя», которая состоялась 27-28 сентября в Днепре, **директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов** представил доклад «Современные стандарты оптимизации антихеликобактерной терапии».

– Антибактериальные препараты играют ключевую роль в антихеликобактерной терапии. Несмотря на это, существует ряд особенностей, которые могут значительно ухудшить эффективность эрадикации *H. pylori*.

Как известно, бактерии способны формировать биопленки, где сами бактерии занимают от 4 до 30%, а оставшаяся часть представляет собой межбактериальный защитный матрикс, состоящий из белково-углеводных полимеров. Такая организация обеспечивает бактериям защиту от ряда агрессивных физических, химических и биологических факторов. Также особенностью биопленок является наличие в них нескольких типов микроорганизмов, образующих хорошо взаимодействующую систему, которая может стать источником хронического воспалительного процесса. Бактерия *H. pylori* не является исключением, она также способна формировать биопленки в ЖКТ, противодействующие химическим, физическим и биологическим воздействиям (Hall-Stoodley L. et al., 2006). Этот факт при выборе терапевтической схемы следует учитывать. Важным компонентом в схеме эрадикации является препарат кларитромицин. Роль его достаточно высока для проведения эрадикации.

Кларитромицин (Клабел®) – макролидный антибиотик, активный в отношении *H. pylori*. Данный препарат угнетает синтез белка в микробной клетке, взаимодействует с 50S-субъединицей рибосомы бактерий, что позволяет препарату осуществлять противомикробное действие, несмотря на наличие бактериальных пленок. Помимо этого, кларитромицин (Клабел®) обладает выраженным влиянием в очаге воспаления и мобилизует иммунную систему. Иммуномодулирующая активность кларитромицина является предметом активных исследований. В ряде научных работ было показано, что препарат снижает уровень таких маркеров воспаления, как интерлейкины (ИЛ) 4, 6, 8, 10; фактор некроза опухоли, интерферон-γ (MacLeod C. et al., 2001; Pukhalsky A. et al., 2004, Amado-Rodriguez L. et al., 2013), ингибирует активность нейтрофилов (Zimmermann P. et al., 2018).

Кларитромицин (Клабел®) – кислотостойкий антибиотик, который абсорбируется в ЖКТ на 55% вне зависимости от приема пищи. Основным метаболитом кларитромицина (Клабел®) является 14-гидроксикларитромицин, который активно проникает в ткани и жидкости организма и усиливает антибактериальное действие. Биоэквивалентность Клабела фармацевтической компании Nobel оригинальному кларитромицину доказана. Клабел® выпускается в упаковке, защищенной от подделки голограммным стикером, что в наших условиях важно.

Еще одним подходом к повышению результативности эрадикационных схем является использование висмутсодержащих препаратов. Согласно ряду исследований эффективности тройной антихеликобактерной терапии, добавление препаратов висмута повышает эффективность эрадикации до 20%. Следует отметить появление в консенсусе Маастрихт V упоминаний о пробиотиках. В ряде положений рекомендуется использовать пробиотики для уменьшения проявлений побочных эффектов антихеликобактерной терапии (диарея, тошнота, вздутие, боль в животе). Интересным является положительное влияние пробиотиков при эрадикации *H. pylori*, также отмеченное в Маастрихт V.

Следующий необходимый момент для эффективной эрадикации *H. pylori* – выбор ингибитора протонной помпы (ИПП). Среди препаратов данной группы более предпочтительными являются ИПП со стабильным длительным антисекреторным эффектом, так как действие кларитромицина наиболее выражено при нейтральных показателях pH.

Согласно статистическим наблюдениям, проведя 15 эрадикаций *H. pylori*, мы спасаем одного человека от возможного рака желудка. Ведь даже после мукозальной диссекции, выполненной по поводу рака желудка, эрадикация *H. pylori* позволяет снизить риск появления метахронного рака в 3 раза.

Таким образом, современная антихеликобактерная терапия должна проводиться с учетом особенностей *H. pylori* образовывать биопленки и тем самым повышать резистентность к антибактериальной терапии. Кларитромицин (Клабел®) способен эффективно воздействовать на *H. pylori* благодаря разрушению защитной биопленки. Согласно результатам проведенных исследований, комплексное применение кларитромицина (Клабел®) с препаратами висмута может повысить эффективность эрадикации до 20%. Эрадикация должна проводиться на всех этапах – от *H. pylori*-ассоциированного гастрита до появления и прогрессирования дисплазии, ведь удачная антихеликобактерная терапия может предотвратить развитие рака желудка или метахронного рака. Побочные эффекты лечения (диарея, тошнота, вздутие, боль в животе) хорошо поддаются коррекции при добавлении к комплексной терапии пробиотиков.

Подготовил ***Сергей Панчев***

ГЭРБ у детей: объединенные рекомендации NASPGHAN и ESPGHAN (2018)

Продолжение. Начало на стр. 54.

свистящее дыхание, астма), за исключением тех случаев, когда имеются также типичные симптомы ГЭРБ и/или результаты инструментальных исследований, подтверждающих ГЭРБ (слабая рекомендация).

5.8. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует оценивать эффективность лечения и исключать вероятные причины возникновения симптомов у младенцев и детей, не ответивших на 4-8-недельный курс оптимальной медикаментозной терапии ГЭРБ (алгоритм 2; сильная рекомендация).

5.9. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует проводить регулярную оценку необходимости в длительной кислотосупрессивной терапии у младенцев и детей с ГЭРБ (алгоритм 2; сильная рекомендация).

5.10. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует рассмотреть целесообразность назначения баклофена детям, не ответившим на прием других медикаментов, до проведения оперативного вмешательства (слабая рекомендация).

5.11. Рабочая группа не рекомендует использовать домперидон в лечении ГЭРБ у младенцев и детей (слабая рекомендация).

5.12. Рабочая группа не рекомендует применять метоклопрамид в лечении ГЭРБ у младенцев и детей (слабая рекомендация).

5.13. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа не рекомендует назначать какие-либо другие прокинетики (эритромицин, бетанехол) в качестве терапии первой линии у младенцев и детей, страдающих ГЭРБ (слабая рекомендация).

Вопрос 6. Каким детям, в том числе младенцам, может быть показано хирургическое вмешательство (например, фундопликации) после не-/фармакологической терапии? Какая эффективность такого хирургического лечения?

Рекомендации

6.1. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует проведение антирефлюксного хирургического вмешательства, включая фундопликацию, у младенцев и детей, страдающих ГЭРБ, при:

• наличии жизнеугрожающих осложнений (кардиореспираторной недостаточности) ГЭРБ в случае неэффективности оптимальной медикаментозной терапии;

• наличии симптомов, рефрактерных к оптимальной терапии, после проведения необходимого обследования для исключения иной возможной патологии;

• наличии хронических заболеваний (неврологические расстройства, муковисцидоз) и высокого риска возникновения ГЭРБ-ассоциированных осложнений;

• необходимости длительной фармакологической терапии для контролирования субъективных/объективных симптомов ГЭРБ (слабая рекомендация).

6.2. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа не рекомендует проводить тотальное эзофагогастральное разобщение в качестве терапии первой линии у младенцев и детей, страдающих ГЭРБ, рефрактерной к оптимальной терапии (сильная рекомендация).

6.3. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует рассмотреть целесообразность тотального эзофагогастрального разобщения в качестве процедуры «спасения» у детей с неврологическими расстройствами после неудачной фундопликации (слабая рекомендация).

6.4. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа полагает, что следует рассмотреть целесообразность применения транспилорического/еюнального вскармливания в лечении младенцев, страдающих ГЭРБ, рефрактерной к оптимальной терапии, в качестве альтернативы фундопликации (слабая рекомендация).

6.5. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа не рекомендует проводить радиочастотную абляцию у младенцев и детей, страдающих ГЭРБ, рефрактерной к оптимальной терапии (слабая рекомендация).

6.6. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа не рекомендует применять эндоскопическую полнослойную пликацию у детей, больных ГЭРБ, рефрактерной к оптимальной терапии (слабая рекомендация).

Вопрос 7. Какое течение ГЭРБ у младенцев и детей? Какие существуют прогностические факторы?

Рекомендации

Эксперты привели результаты систематических обзоров и метаанализов, но не сформулировали ни одной рекомендации.

Вопрос 8. Какая тактика ведения младенцев и детей 0-18 лет, страдающих ГЭРБ, рефрактерной к немедикаментозной и фармакологической терапии?

Рекомендации

8.1. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует оценить эффективность лечения и исключить другие вероятные причины возникновения симптомов у младенцев и детей, которые не ответили на 4-8-недельный курс оптимальной терапии ГЭРБ (сильная рекомендация).

8.2. Основываясь на мнении экспертов, рабочая группа рекомендует направить младенцев и детей с ГЭРБ к детскому гастроэнтерологу, если:

• обнаружены симптомы тревоги и признаки иной гастроинтестинальной патологии (табл. 3);

• пациенты рефрактерны к оптимальной терапии;

• невозможно полностью отменить фармакологическую терапию на протяжении 6-12 мес (дополнительную оценку следует проводить через 4-8 нед оптимальной терапии ГЭРБ при наличии клинических показаний) (сильная рекомендация).

Перевела с англ. ***Лада Матвеева***

Гигантоклеточный артериит и воспалительные заболевания кишечника. Есть ли связь?

Гигантоклеточный артериит (ГКА) является аутоиммунным расстройством, которое поражает в первую очередь крупные сосуды, в то время как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) в основном поражают кишечник. Одновременное существование указанных заболеваний у одних и тех же пациентов было зарегистрировано спорадически в литературе; поэтому целью этого исследования было оценить подлинность такой ассоциации в крупной выборке участников.

Методы. На основании данных, полученных в реестре служб здравоохранения Clalit (крупнейшей организации здравоохранения в Израиле), сравнивалась частота одновременного наличия болезни Крона (БК) или неспецифического язвенного колита (НЯК) у пациентов с ГКА с таковой в контрольных группах, аналогичных по возрасту и полу. Однофакторный анализ проводился с использованием хи-квадрата и t-критерия Стьюдента, а многофакторный – с применением модели логистической регрессии.

Результаты. Исследование включало 3938 участников с ГКА и 21623 участника в контрольных группах, аналогичных по возрасту и полу. Пациенты с ГКА имели значительно более высокую частоту как БК, так и НЯК по сравнению с контрольной группой (0,79 против 0,12% и 0,84 против 0,21%; p <0,001 соответственно). Сила связи между ГКА и ВЗК отрицательно коррелировала с возрастом больных. Таким образом, указанная связь была сильнее у пациентов среднего возраста (50-69 лет; отношение шансов (ОШ)=8,13), чем у пожилых больных (70-85 лет; ОШ=3,81). Связь между ГКА и ВЗК оставалась значительной независимо от вмешивающихся факторов (ОШ=2,63; p <0,001).

Выводы. Вероятность одновременного заболевания пациентов ГКА и ВЗК выше по сравнению с контрольными группами, аналогичными по возрасту и полу. Данные исследования показывают, что такая связь более выражена у больных среднего возраста (50-69 лет). Скрининг ВЗК среди пациентов с ГКА в этой возрастной группе может быть оправданным.

Yavne Y., Tiosano S., Ben-Ami D. et al. Giant cell arteritis and inflammatory bowel disease – Is there a connection? Results from a population-based studyAutoimmun Rev. 2018 Sep 11. pii: S1568-9972(18)30213-1. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.003.

Эффективность и безопасность индукционной терапии ингибиторами кальциневрина в сочетании с ведолизумабом у пациентов с рефрактерным язвенным колитом

Ведолизумаб используется для лечения пациентов с язвенным колитом (ЯК), хотя его эффективность отсрочена. Применение ингибитора кальциневрина (циклоспорина или такролимуса) в качестве индукционной терапии в сочетании с ведолизумабом в качестве поддерживающего лечения может быть результативным для пациентов с активным стероид-рефрактерным ЯК. В данном исследовании оценивалась эффективность и безопасность этой комбинации.

Методы. Проведен сбор данных в 12 медицинских центрах, которые были включены в ретроспективное обсервационное исследование. Участники – 39 пациентов с активным стероид-рефрактерным ЯК (31 – с активным тяжелым ЯК, 36 – после неудачной терапии антагонистом фактора некроза опухоли), которые получали ингибитор кальциневрина в качестве индукционной терапии вместе с ведолизумабом как поддерживающее лечение. Датой включения считалась дата первой инъекции ведолизумаба. Оценивались выживаемость без колонэктомии, без отмены ведолизумаба и безопасность.

Результаты. По истечении среднего периода наблюдения (11 мес) 11 (28%) пациентов подверглись колонэктомии. Через 12 мес отмечалась 68% выживаемость без колонэктомии (95% доверительный интервал (ДИ) 53-84%) и 44% – без отмены ведолизумаба (95% ДИ 27-61%). Летальных случаев не было, наблюдалось 4 тяжелых побочных эффекта.

Выводы. При ретроспективном анализе 39 пациентов с активным стероид-рефрактерным ЯК (наиболее резистентным к антагонисту фактора некроза опухоли) было обнаружено, что индукционная терапия ингибитором кальциневрина в сочетании с ведолизумабом позволила более чем $^{2}/_{3}$ пациентов избежать колонэктомии. Дальнейшие исследования необходимы для оценки безопасности этой стратегии.

Pellet G. et al. Efficacy and Safety of Induction Therapy With Calcineurin Inhibitors in Combination with Vedolizumab in Patients With Refractory Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep 10. pii: S1542-3565(18)30966-2.

Комбинация куркумина и олигомерных проантоцианидинов оказывает заметный противоопухолевый эффект при колоректальном раке

Комбинированное применение противоопухолевых агентов при лечении рака становится популярным благодаря более высокой эффективности, меньшей токсичности и уменьшению резистентности. В данном исследовании проверялась гипотеза о том, что диетические добавки, такие как олигомерные проантоцианидины (ОПЦ) и куркумин, совместно понтенцируют клеточные механизмы ингибирования канцерогенеза.

Результаты. Посредством ряда экспериментов in vitro в клеточных линиях колоректального рака было продемонстрировано, что противоопухолевые свойства комбинации ОПЦ и куркумина превосходят эффекты каждого из препаратов по отдельности. При рассмотрении генной экспрессии на основании РНК-секвенирования в 6 линиях клеток колоректального рака была идентифицирована совместная активация противоопухолевых механизмов, таких как репликация ДНК и клеточный цикл. При этом несколько механизмов, включая экспорт белка, метаболизм глутатиона и порфирина, были более эффективными под воздействием комбинации ОПЦ и куркумина. За указанные механизмы отвечали гены HSPA5, SEC61B, G6PD, HMOX1 и PDE3B, на экспрессию которых так же позитивно влияла комбинация ОПЦ и куркумина. Вместе с тем было подтверждено, что данная комбинация более эффективно подавляет колоректальный канцерогенез и модулирует экспрессию генов, отвечающих за его подавление в клетках, полученных из биоптата больных колоректальным раком.

Выводы. Анализируя совместные механизмы действия ОПЦ и куркумина, можно говорить о клинической обоснованности введения куркумина и ОПЦ в качестве вспомогательной терапии для пациентов с колоректальным раком.

Ravindranathan P. et al. A combination of curcumin and oligomeric proanthocyanidins offer superior anti-tumorigenic properties in colorectal cancer. Sci Rep. 2018 Sep 14; 8(1):13869.

Увеличение поглощения железа в двенадцатиперстной кишке путем индукции ферропортина 1 благодаря уменьшению содержания гепсидина в сыворотке у пациентов с хроническим гепатитом С

Гемохроматоз печени обычно усиливается при хроническом гепатите С (ХГС), однако точный механизм такого накопления остается неясным. В данном исследовании оценивалась абсорбция железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) пациентов с ХГС и участников контрольных групп. Измерялась экспрессия группы генов, связанных с абсорбцией железа в двенадцатиперстной кишке и уровнем гепсидина в сыворотке, чтобы определить механизм накопления железа в печени при ХГС.

Методы. В исследовании принимали участие 24 пациента с ХГС и 9 больных с хроническим гастритом без инфекции *Helicobacter pylori* или расстройством метаболизма железа в качестве контрольной группы. Использовался пероральный тест на абсорбцию железа (OIAT), который включал цитрат железа в дозе 100 мг. Уровень гепсидина-25 в сыворотке измерялся с помощью жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. мРНК ферропортина 1 (FPN) определяли с помощью ПЦР, а белок FPN – вестерн-блоттинга. Образцы были получены из биоптата двенадцатиперстной кишки каждого из пациентов с ХГС и контрольной группы. Клетки биоптата инкубировались в трансвелах Costar.

Результаты. OIAT показал значительно большую абсорбцию железа у пациентов с ХГС, чем у участников контрольной группы. Гепсидин-25 в сыворотке крови в группе ХГС был гораздо ниже, чем в контрольной группе. По сравнению с контрольной группой экспрессия мРНК дуоденального FPN у пациентов с ХГС была значительно повышена. Уровни белка FPN возрастали в монослоях клеток биоптата, культивируемых в трансвелах с гепсидином.

Выводы. Более низкие уровни гепсидина-25 в сыворотке могут усилить не только экспрессию белка FPN, но также экспрессию мРНК в двенадцатиперстной кишке и вызвать накопление железа у пациентов с ХГС.

Sato M. et al. Increased Duodenal Iron Absorption through Upregulation of Ferroportin 1 due to the Decrement in Serum Hepcidin in Patients with Chronic Hepatitis C. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018 Aug 14; 2018: 2154361.

Гистопатологические изменения в слизистой оболочке ЖКТ у детей с функциональной диспепсией

Функциональная диспепсия (ФД) является функциональным желудочно-кишечным расстройством, которое поражает значительное число детей, страдающих хронической абдоминальной болью. Большая часть таких детей подвергается эндоскопии с целью биопсии слизистой оболочки, результаты которой в большинстве случаев не дают точного объяснения симптомов. Было проведено исследование с участием детей с диагнозом ФД, чтобы выявить гистопатологические изменения слизистой оболочки ЖКТ и описать инфильтрацию слизистой оболочки тучными клетками и эозинофилами при данном заболевании.

Методы. В этом ретроспективном исследовании оценивались 114 пациентов с ФД и 10 контрольных субъектов, у которых была проведена биопсия антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки. Были рассмотрены окрашенные гематоксилином и эозином срезы и проведено иммуногистохимическое исследование триптазы, чтобы оценить плотность инфильтрации эозинофилами и тучными клетками соответственно.

Результаты. Было обнаружено, что слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки не выявила признаков воспаления у 86% испытуемых, медиана количества эозинофилов составила 24, тучных клеток – 22. Гистопатологические особенности слизистой оболочки желудка не свидетельствовали о наличии воспаления у 52% пациентов, умеренное хроническое воспаление наблюдалось у 41% испытуемых при среднем показателе инфильтрации эозинофилами 11,5 и среднем показателе инфильтрации тучными клетками 18.

Выводы. Значительная часть детей с ФД не имеет хронического или активного воспаления, но имеет повышенное количество тучных клеток и эозинофилов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Данное исследование добавляет функциональную диспепсию к списку расстройств, при которых увеличивается инфильтрация слизистой оболочки ЖКТ эозинофилами и/или тучными клетками.

Singh V. et al. Histopathological changes in the gastroduodenal mucosa of children with functional dyspepsia. Pathol Res Pract. 2018 Aug; 214(8): 1173-1178.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

«ЛАКТІАЛЄ»

МІКРОФЛОРА В ПОРЯДКУ, МІЦНИЙ ІМУНІТЕТ!

7 КОЛЕКЦІЙНИХ ШТАМІВ*

лакто- та біфідобактерій
для відновлення балансу мікрофлори кішківника

- **Для зміцнення імунітету після перенесених захворювань***
- **Під час та після застосування антибіотиків***
- **У комплексному лікуванні кишкових розладів***
- **Застосовується 1 раз на добу***

Детальніше на **laktiale.ua**

Перед споживанням рекомендована консультація з лікарем

* згідно листку вкладишу до ДД Лактіалє капсули по 230 мг, Лактіалє пакети по 1 г, Лактіалє малюк формула пакети по 0,5г. Для отримання детальної інформації про дієтичну добавку ознайомтесь з листком-вкладишем.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Перед споживанням обов'язкова консультація лікаря. УКР/ПРОМО/04/2018/БАД/ЛАК/ДМ/001. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-04/2110 від 26.01.2015 р., № 05.03.02-04/50784 від 11.06.2013 р. Виробник: ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080, Україна. Тел.: +38 (044) 496 8787

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини,
Ю.Я. Коцаба, к.м.н., ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Актуальні питання використання пробіотиків для корекції дисбалансу мікрофлори товстої кишки

Л.С. Бабінець

Дисбаланс мікрофлори товстої кишки (ДМТК) – це патологічний синдром, в основі якого лежать зміни кількісного та/або якісного складу нормальної мікрофлори товстої кишки (МФТК), що стає більш інвазивною й агресивною. Ключовою ознакою ДМТК вважають різке зменшення чи повну відсутність біфідо- і лактобактерій на фоні збільшення загальної кількості мікроорганізмів (кишкової палички, ентерококів, клостридій, стафілококів, протея, синьогнійної палички та ін.). Особливе значення також має збільшення кількості грибів роду *Candida* та грамнегативних бактерій *Clostridium difficile*, які спричиняють специфічні ураження кишечника й інших органів – кандидоз і псевдомембранозний коліт.

ДМТК не є самостійною нозологічною одиницею і завжди виступає вторинним щодо основного захворювання, хоча часто супроводжується вираженими клінічними реакціями макроорганізму (Федоров С.П., 2006). Залежно від етіологічного чинника розрізняють такі види ДМТК: стафілококовий, клебсієльозний, протейний, бактероїдний, клостридійний, кандидомікозний, змішаний.

Класифікація ДМТК

Незважаючи на наявність більш точних сучасних методик верифікації МФТК, бактеріологічне дослідження матеріалу з товстої кишки продовжує використовуватись і має клінічне значення, допомагаючи встановлювати наявність ДМТК, його обсяг, характер патогенної мікрофлори пацієнта та оцінювати якість лікування. Класифікацію ДМТК проводять за ступенем вираженості змін МФТК (за І.Б. Куваєвою, К.С. Ладо):

• I ступінь – зниження на 1-2 порядки кількості біфідо- і лактобактерій, *E.coli*;

• II ступінь – на тлі зниження вмісту біфідо- та лактобактерій на 3-4 порядки виявляють збільшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ): стафілококів, протея; при цьому УПМ набуває гемолітичних властивостей, тобто вже здатна проявляти агресивність;

• III ступінь – значне зменшення кількості біфідо- та лактобактерій і поступове збільшення кількості аеробів; УПМ набуває виражених агресивних властивостей. На цій стадії у великій кількості виявляють гриби *Candida*, протей, клебсієлу, ентеробактерії, стафілококи;

• IV ступінь – відсутність біфідобактерій, значне зменшення кількості лактобактерій та *E.coli*; мають місце значні зміни кількісних співвідношень облігатних і факультативних мікроорганізмів, їх біологічних якостей, накопичення ентеро- та цитотоксинів; спостерігається виражена активація УПМ.

Стосовно кишкової патології ДМТК може бути первинним і вторинним. При первинному спочатку змінюється мікрофлора, а потім приєднується запальний процес у слизовій оболонці кишок. Вторинний ДМТК є ускладненням захворювання товстої кишки, що виникло раніше, тож клінічні ознаки ДМТК до певної міри визначаються основним захворюванням.

Отже, ДМТК супроводжується значними порушеннями процесів травлення та всмоктування поживних речовин, що зрештою призводить до розвитку синдрому мальабсорбції, основними проявами якого є діарея, стеаторея, зниження маси тіла, недостатність вітамінів і мінералів.

У разі ДМТК знижується колонізаційна резистентність товстої кишки, пригнічується функція імунної системи, підвищується сприйнятливість до інфекційних захворювань, з'являється схильність до розвитку гнійно-септичних ускладнень. Важливим наслідком ДМТК є виникнення в частини хворих алергодерматозів і нейродермітів, зумовлене сенсибілізуючим впливом УПМ, що безперешкодно розмножується в просвіті кишки.

За даними різних авторів, при тривалому ДМТК розвиваються запальні зміни слизових, ушкодження ліпопротеїнів міжклітинних мембран епітеліоцитів, утворюються тканинні антигени. Підвищена проникність кишкового бар'єру для макромолекул білкової природи спричиняє появу алергічних реакцій, харчової непереносимості тощо.

ДМТК часто виникає при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, зокрема при хронічному панкреатиті (ХП). Клініка ХП із супутнім ДМТК ускладнюється посиленням синдрому кишкової диспепсії (метеоризм, бурчання, здуття живота, дискомфорт, відчуття тяжкості і розпирання, нестабільний стул), синдрому порушення травлення (стеаторея, порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів (D, K) і водно-електролітного балансу), астеновегетативного синдрому, зумовленого гіпо- й авітамінозом, диспротеїнемією, інтоксикацією. Є повідомлення про вплив супутнього ДМТК на клінічний перебіг різних соматичних нозологій, формування на його тлі анемічного синдрому, остеомаляції й остеопорозу, астенізації центральної нервової системи та імунодефіциту.

Сучасні погляди на терапію ДМТК

Лікування ДМТК – досить складне завдання, що потребує комплексного підходу, у тому числі терапії основного захворювання, яке, власне, й зумовило виникнення ДМТК. Легкі форми ДМТК під впливом лікування основного захворювання можуть минати без додаткової корекції. У більш складних ситуаціях, особливо у випадку появи патогенної мікрофлори, ДМТК потребує додаткових зусиль. Починати доцільно з відновлення нормальної мікрофлори. Воно має включати комплексні заходи, які відповідають декільком основним принципам (Парфенов А.Н., 2002; Федоров С.П., 2006): усунення надмірного бактеріального обсіменіння тонкої кишки УПМ, відновлення нормальної флори товстої кишки, покращення кишкового травлення та всмоктування, відновлення моторики кишок, стимуляція реактивності організму.

Наразі медикаментозні засоби для лікування ДМТК поділяють на пробіотики, пребіотики, симбіотики та синбіотики. Пробіотики – це препарати чи дієтичні добавки, що містять живі культури мікроорганізмів, які входять до складу нормальної МФТК здорової людини. Представники цієї групи чинять виражений бактерицидний ефект і пригнічують ріст патогенних бактерій й агресивних штамів УПМ.

Для підвищення ефективності комплексного лікування ДМТК застосовують засоби немікробного походження, які селективно стимулюють ріст і метаболічну активність нормальної МФТК,– так звані пребіотики. До них можна віднести лактулозу, інулін, лізоцим та ін. Такі ж властивості мають окремі харчові продукти (крупи, кукурудзяні та вівсяні пластівці, хліб, цибуля, квасоля, банани, артишоки та ін.).

Своєю чергою, симбіотик (у перекладі з грецької це слово означає взаємодію, співіснування) містить декілька видів бактерій і відрізняється від пробіотика кількісним і видовим складом живих мікроорганізмів.

Синбіотик (взаємне підсилення ефекту) – це засіб, отриманий у результаті раціональної комбінації пробіотиків і пребіотиків (Бондаренко В.М., Воробьев А.А., 2004). Синбіотики є найефективнішим видом пробіотичних препаратів, оскільки подібний симбіоз дозволяє швидко колонізувати корисні бактерії та отримати очікуваний результат.

Пробіотики мікробного походження створені на основі компонентів нормальної мікрофлори кишок або мікроорганізмів з розвинутим антагонізмом щодо УПМ. До них належать класичні монокомпонентні пробіотики, що містять нормальну мікрофлору; пробіотики з конкурентною дією, які витісняють УПМ і надалі не колонізують кишки; полікомпонентні комбінації пробіотичних мікроорганізмів та пребіотика (синбіотики). Представником полікомпонентних пробіотиків, що доступний в Україні, є комплекс мікроорганізмів Лактіалє, що представлений в Україні компанією «Фармак». Лактіалє містить у своєму складі 7 штамів мікроорганізмів: *Bifidobacterium longum* (штам *B. infantis*); *Bifidobacterium breve; Streptococcus termophylus; Lactobacillus rhamnosus; Lactobacillus acidophilus; Lactobacillus bulgaricum; Lactobacillus casei*. Кожному з цих штамів присвоєно статус GRAS – «безумовно безпечний», вони схвалені FDA для використання в дитячих молочних сумішах з народження. Крім того, до складу Лактіалє входить пребіотичний компонент (фруктоолігосахариди), що відіграє роль поживного середовища і дозволяє вижити молочнокислим бактеріям під час просування їх від тонкої до товстої кишки. Цей комплекс пробіотичних мікроогранізмів підтримує рівновагу імунної та нервової систем, сприяє відновленню балансу мікрофлори кишечнику в ситуаціях, пов'язаних з підвищенням ризику розвитку кишкових розладів. Пробіотик випускається у формі капсул по 230 мг, що призначені для застосування після основного прийому їжі у дорослих та дітей від 12 років. Згідно з інструкцією Лактіалє може застосовуватися 2 рази на день упродовж 4 тиж. Синбіотик Лактіалє випускається також у двух формах, що призначені для використання в ранньому дитячому віці. Так, Лактіалє малюк (порошок у пакетах по 0,5 г) використовують у немовлят віком від 6 міс, а Лактіалє для дітей (порошок у пакетах по 1 г) – у дітей віком від 2 років. Порошок у пакетах особливо зручний для використання в ранньому дитячому віці, адже дозволяє розчиняти пробіотик у воді, молоці або соку.

Лабораторні штами бактерій, що входять до складу синбіотика Лактіалє, виробляються компанією Protexin Health Care (Велика Британія). Високу якість пробіотиків виробництва Protexin Health Care підтверджено міжнародними сертифікатами (GMP, RPSGB, FEMAS, ISO 9001). У виробництві Лактіалє використовуються інноваційні технології, що дозволяють зберегти максимальну кількість пробіотичних бактерій живими і доставити їх безпосередньо в кишечник.

Пребіотичний компонент синбіотиків також може бути представлений інуліном [22]. З точки зору біохімії, інулін – це полісахарид, що складається із залишків фруктози з одиничними залишками молекул глюкози. Отримують інулін з кореня цикорію (Cichorium intybus) шляхом екстракції в гарячій воді. Пребіотична цінність інуліну полягає в тому, що в шлунку шляхом часткового ферментативного гідролізу з нього утворюються цінні для нас речовини – так звані фруктоолігосахариди [9, 19, 22].

Інулін має позитивний вплив на загальний стан організму: сприяє зміцненню захисних сил; підвищує ефективність всмоктування кальцію в товстій кишці, що є відмінною профілактикою остеопорозу в дорослих і запорукою правильного формування кісткової тканини в дітей; впливає на метаболізм ліпідів, зменшує ризик виникнення атеросклерозу; чинить антиканцерогенну дію; має нульовий глікемічний індекс, тому не впливає на рівень глюкози й інсуліну в крові і безпечний для діабетиків. Більше того, ще в шлунку інулін гідролізується з утворенням фруктози. Остання, на відміну від глюкози, засвоюється організмом без участі інсуліну. Отже, інулін сприяє усуненню тканинного енергетичного голоду (в тому числі у хворих на цукровий діабет).

Численні дослідження показали, що зростання біфідобактерій на субстраті із фруктоолігосахаридів пригнічує розмноження патогенної флори – бактероїдів, клостридій, лістерій, шигел, сальмонел, холерного вібріона і кишкової палички.

Фруктоолігосахариди, подібно до олігосахаридів материнського молока, є поживним середовищем для великого числа кишкових біфідобактерій. Саме фруктоолігосахариди протягом всього життя людини (після закінчення грудного вигодовування) відіграють роль поживного середовища для так званої правильної мікрофлори в товстій кишці. Попередник фруктоолігосахаридів – інулін – входить до складу багатьох продуктів харчування людини. Так, у цибулі-пореї міститься 3,0-10,0% інуліну, у ріпчастій цибулі – 2,0-6,0%, у спаржі – 1,0-3,0%, у пшеничному і рисовому борошні – 1,0-4,0%, у бананах – 0,3-0,7%. Але найбільшу кількість інуліну відзначено в таких продуктах, як топінамбур і цикорій, – до 10,0-12,0% загальної маси, або майже 60,0% у перерахунку на вагу сухого залишку. Отже, включення оптимально підібраних природних пребіотиків до препаратів пробіотичної дії значно підсилює їх коригувальні властивості щодо ДМТК.

Висновки

Маючи у своєму арсеналі досить широкий спектр про-/пребіотиків, що відрізняються за своїм складом, лікар повинен обрати саме той, що буде найбільш вдалим з огляду на стан МФТК пацієнта, обсяг і характер ДМТК, індивідуальні особливості. Вдалий підбір про-/пребіотичного комплексу потребує чіткої персоніфікації призначення.

Список літератури знаходиться в редакції.

ERS International Congress 2018:

15-19 сентября Париж, мировой центр культуры и искусства, моды и гастрономии, стал столицей медицинской науки, встречая участников 28-го Международного конгресса Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS).

Самые известные достопримечательности этого уникального города (знаменитая Эйфелева башня, восхитительные Елисейские поля, прославленный Собор Парижской Богоматери) уступили пальму первенства другой знаменитости – в эти дни наиболее посещаемым стал Paris Expo Porte de Versailles, один из крупнейших выставочных центров Европы, который гостеприимно распахнул двери своих громадных залов и павильонов, аудиторий и открытых площадок перед делегатами и участниками ERS 2018.

Самый большой экспоцентр Парижа Paris Expo Porte de Versailles встречает делегатов ERS 2018

Новинки и нововведения на ERS 2018

Париж, признанный в 2017 г. самым инновационным городом Европы и ставший обладателем награды iCapital, оказал неуловимое магнетическое влияние на ERS 2018 – в этом году организаторы конгресса внесли немало новшеств в проведение мероприятия. Прекрасная техническая организация осталась традиционно неизменной, именно она позволила расширить формат, максимально задействовав современные технологии в работе форума. Одним из самых ярких нововведений стала Game Zone (игровая зона). Делегаты и участники конгресса, ведущие эксперты и серьезные ученые, словно малые дети, резвились в громадном интерактивном пространстве, разделенном на отдельные тематические игровые зоны и соединенном с обучающей платформой ERS. Всех желающих определить свой уровень знаний в ключевых областях респираторной медицины приглашали в Game Zone, где в игровой форме участники пытались решить различные клинические задачи, правильно установить диагноз, подобрать оптимальное лечение наиболее распространенной респираторной патологии. Загадки и головоломки, ребусы и шарады, представленные в Game Zone, раскрывали нюансы диагностики и лечения интерстициальных и сосудистых заболеваний легких, вирусных и бактериальных инфекций респираторного тракта, особенности оказания неотложной помощи в пульмонологии, а также объясняли тонкости ведения пациентов торакальных онкологических и педиатрических отделений.

Торжественная церемония открытия ERS 2018

В игровой зоне участники ERS 2018 могли блеснуть практическими навыками в сфере торакальной ультрасонографии, бронхоскопии и криобиопсии, интубации трахеи, инспираторной мышечной гимнастике, идентификации легочных шумов. Любители поиграть и попробовать свои силы в различных сферах респираторной медицины не уходили из игровой зоны с пустыми руками – они получали поощрительные призы, а знатоки, виртуозно справившиеся с выполнением практических заданий, становились не только обладателями бесплатной регистрации на образовательные сессии конгресса, но и счастливыми владельцами iPad Apple Pro.

Официальное представление очередного нововведения ERS 2018 – Game Zone

Следующим новшеством в традиционном формате конгрессов ERS стало появление нового типа сессий «Респираторная медицина встречается...». По задумке организаторов, эти сессии должны подчеркнуть взаимосвязь респираторной медицины с другими дисциплинами. В официальную программу ERS 2018 в рамках данного новшества включили две сессии. В ходе одной из них рассматривались параллели между респираторной медициной и гематологией, а во время другой – пульмонологией и ревматологией. Сессии проводились при поддержке авторитетных медицинских организаций: Европейской ассоциации гематологов (European Hematology Association, EHA) и Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism, EULAR). Ведущие эксперты этих организаций приоткрыли завесу тайны над пульмонологическими проявлениями лейкемии и лимфомы, патологии соединительной ткани и системного склероза, акцентировав внимание делегатов на диагностике и лечении коморбидных состояний.

Game Zone: обучаемся играя

Организаторы ERS постарались заинтересовать участников еще одной новой опцией «Терапевтический прорыв: годовой обзор», представлявшей собой ряд собраний, в которых обсуждались последние терапевтические достижения в области интенсивной терапии в пульмонологии, терапевтической онкологии, педиатрической пульмонологии и других смежных специальностях.

Изменение формата проведения образовательного форума вызвало живой интерес у делегатов ERS 2018. Со времен Гиппократа и по настоящее время представители самой гуманной профессии дают клятву соблюдать определенные этические нормы; в настоящее время одним из обязательных требований, которые предъявляются к врачам, является постоянное дальнейшее обучение, служащее залогом их профессионального роста и развития. Основная задача образовательного форума на ERS 2018 заключалась в создании оптимальных условий для осмысления медицинскими работниками современных научных данных в области респираторной медицины. Почетная и ответственная роль провести данный форум впервые была возложена на человека, далекого от медицины; в этом году его модератором стала известная писательница и телеведущая научной программы BBC «Завтрашний мир» Вивьенн Парри. Именно благодаря ее стараниям интерактивная дискуссия между группой экспертов и любознательной аудиторией прошла оживленно, непринужденно и увлекательно.

Еще одно новшество ERS 2018 – интерактивные сессии «Легкие в огне» (Lungs on Fire) – вызвало неподдельный интерес у делегатов, ведь участники конгресса могли «сразиться» с ведущими специалистами, известными во всем мире, стараясь быстрее установить правильный диагноз. Организаторы ERS 2018 подготовили разнообразные интересные клинические случаи, произошедшие в реальной клинической практике. Представляя каждый клинический случай, координаторы тщательно хранили интригу, раскрыв тайну и посвятив в подробности только одного человека – модератора сессии.

Понравились делегатам и обновленные сессии «Современные достижения», которые представляли собой высокотехнологичные презентации, подготовленные ведущими мировыми экспертами. В них раскрывались новейшие достижения в различных сферах современной респираторной медицины и излагались диагностические нюансы редких и малоизвестных заболеваний. Участники ERS 2018 запасались самыми современными, четкими и практическими знаниями об особенностях диагностики, лечения и профилактики различных пульмонологических заболеваний.

Внимание большинства делегатов и участников ERS 2018 привлекла Всемирная деревня (World Village). В этом интерактивном эпицентре деятельности собрались представители международных, национальных, регионарных респираторных обществ, чтобы укрепить существующие партнерские отношения, наладить новые связи, поделиться информацией о выполняемой работе и планируемой профессиональной деятельности. Здесь были представлены не только сообщества, объединяющие врачей и медицинских работников, но и ассоциации больных, страдающих пульмонологической патологией. С гордостью хотим отметить, что среди множества известных и именитых организаций, которые демонстрировали свои достижения в борьбе с респираторными заболеваниями, большой популярностью пользовались стенды наших соотечественников, представлявших Украинскую ассоциацию больных легочной гипертензией и Львовский городской благотворительный фонд «Сестры Далилы».

Руководства, рекомендации и технические стандарты

Организаторы ERS, придерживаясь высоких стандартов проведения международных конференций, стараются на каждом конгрессе представлять новые руководства и рекомендации по лечению различной респираторной патологии. Этот год не стал исключением: участники ERS 2018 первыми ознакомились с положениями нового практического руководства, посвященного диагностике идиопатического фиброза легких (ИФЛ). В его создании приняли участие эксперты Американского общества специалистов в области торакальной медицины, Европейского респираторного общества, Японского респираторного общества,

Латиноамериканского торакального общества (ATS/ERS/JRS/ALAT). Почетной чести представить основные положения данного руководства удостоился профессор Ganesh Raghu. Начиная свое выступление, известный пульмонолог подчеркнул, что причины возникновения идиопатического фиброза легких до сих пор остаются неизвестными. Несмотря на это, международная экспертная группа разработала четкий алгоритм действий по своевременной диагностике данного заболевания (табл. 1).

Таблица 1. **Диагностика ИФЛ. Суммарные положения руководства ATS/ERS/JRS/ALAT (2018)**

У взрослых больных с впервые диагностированной интерстициальной болезнью легких (ИБЛ) неуточненной этиологии, имеющих клинические признаки, указывающие на ИФЛ: • Группа международных экспертов рекомендует тщательно анализировать медикаментозный анамнез и учитывать возможное влияние факторов окружающей среды как дома, так и на работе, а также в других местах, часто посещаемых пациентом, с целью исключения вероятных причин развития ИБЛ *(основополагающее утверждение).* • Эксперты рекомендуют провести серологический скрининг для исключения патологии соединительной ткани в качестве вероятной причины ИБЛ *(основополагающее утверждение).*
Пациентам с впервые диагностированной ИБЛ неуточненной этиологии, имеющим клинические признаки, указывающие на ИФЛ, а также вероятные/неопределенные признаки интерстициальной пневмонии или альтернативной патологии по данным компьютерной томографии (КТ) с высоким разрешением: • Эксперты рекомендуют выполнить клеточный анализ жидкости, полученной в ходе бронхоальвеолярного лаважа *(условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).* • Эксперты рекомендуют выполнить хирургическую биопсию легких *(условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).* • Экспертная группа не сформулировала рекомендации в пользу/против выполнения трансбронхиальной биопсии легких, а также в пользу/против криобиопсии легких.
Пациентам с впервые диагностированной ИБЛ неуточненной этиологии, имеющим клинические признаки, указывающие на ИФЛ, а также КТ-признаки интерстициальной пневмонии: • Эксперты не рекомендуют выполнять клеточный анализ их жидкости, полученной в ходе бронхоальвеолярного лаважа *(условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).* • Эксперты не рекомендуют проводить хирургическую биопсию легких *(сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).* • Эксперты не рекомендуют выполнять трансбронхиальную биопсию легких *(сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств) или криобиопсию легких (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).*
Пациентам с впервые диагностированной ИБЛ неуточненной этиологии, имеющим клинические признаки, указывающие на ИФЛ: • Эксперты рекомендуют провести мультидисциплинарный консилиум для установления окончательного диагноза *(условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).* • Эксперты не рекомендуют определять содержание матриксной металлопротеиназы-7, сурфактант-протеина D, хемокин-лиганда-18 в сыворотке крови для проведения дифференциального диагноза между ИФЛ и другими ИБЛ *(сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств).*

Помимо рассмотрения положений нового руководства по лечению ИФЛ, делегаты конгресса имели возможность ознакомиться с рекомендациями ERS по ведению больных злокачественным плевральным выпотом, отчетом ERS по введению единого стандарта регистрации рака легких в Европе, а также мерах, предпринимаемых для обеспечения респираторного здоровья мигрантов и беженцев. В ходе сессии, посвященной лечению туберкулеза, ведущие эксперты Европейского центра профилактики и контроля болезней совместно с представителями ERS представили обновленные Европейские стандарты по оказанию противотуберкулезной помощи.

Клинические исследования

Несколько выступлений было посвящено ретроспективному анализу исследования IMPACT. Это РКИ представляло собой 52-недельное исследование, в котором приняли участие больные хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в возрасте старше 40 лет, перенесшие за последние 12 мес ≥1 обострения заболевания. В качестве первичной конечной точки анализировали ежегодную частоту обострений ХОЗЛ средней/тяжелой степени при применении тройной фиксированной комбинации флутиказона фуроата / умеклидиния / вилантерола (100/62,5/25 мкг) по сравнению с двойной комбинацией флутиказона фуроата / вилантерола и умеклидиния/вилантерола. Профессор Afisi Ismaila представил анализ использования ресурсов здравоохранения Великой Британии и экономических затрат при применении данной схемы терапии ХОЗЛ. Группа ученых, возглавляемых A. Ismaila, тщательно проанализировала количество незапланированных визитов в офис врача общей практики / клинику, частоту оказания неотложной/амбулаторной помощи и посещения больных в домашних условиях, длительность стационарного лечения, необходимость приема средств первой помощи у больных, получавших тройную и двойную терапию. Оказалось, что в течение 52-недельного периода наблюдения больные ХОЗЛ принимали тройную фиксированную комбинацию флутиказона фуроата / умеклидиния / вилантерола (n=4151) на протяжении 325,9±94,9 дня, двойную комбинацию флутиказона фуроата / вилантерола (n=4134) – 304,5±116,2 дня, а сочетание умеклидиния/вилантерола (n=2070) – 298,7+120,8 дня. Наиболее значимые различия потребления ресурсов здравоохранения зафиксированы в отношении длительности стационарного лечения: при использовании тройной терапии продолжительность пребывания в больнице была минимальной (1,26 дня в общей палате, 0,16 дня в отделении реанимации и интенсивной терапии) по сравнению с приемом двойной комбинации флутиказона фуроата / вилантерола (1,28 и 0,14 дня соответственно) и умеклидиния/вилантерола (1,54 и 0,23 дня соответственно). Анализируя стоимость тройной и двойной терапии исследователи отметили интересный факт: на первый взгляд, затраты на приобретение флутиказона фуроата / умеклидиния / вилантерола (637 фунтов) превосходили аналогичный показатель при использовании флутиказона фуроата / вилантерола (308 фунтов) и умеклидиния/вилантерола (434 фунта). Однако углубленный анализ стоимости использования других ресурсов здравоохранения (841, 846, 1075 фунтов соответственно), а также общей стоимости лечения (1478, 1153 и 1509 фунтов соответственно) подтвердил превосходство тройной фиксированной комбинации над двойными. Завершая свое выступление, A. Ismaila констатировал: «Тройная терапия фиксированной комбинацией флутиказона фуроата / умеклидиния / вилантерола сопровождается аналогичным потреблением ресурсов здравоохранения, что и применение флутиказона фуроата / вилантерола, более низкой стоимостью и меньшим использованием медицинских ресурсов по сравнению с умеклидинием/вилантеролом».

Ретроспективный анализ исследований IMPACT представила группа ученых под руководством **профессора Dave Singh**. В этой работе анализировалось влияние ступенчатой тройной терапии с использованием ингаляционных кортикостероидов и антагонистов мускариновых рецепторов длительного действия (long acting muscarinic antagonist, LAMA) на частоту обострений ХОЗЛ, объем форсированного выдоха за 1 мин ($ОФВ_1$) и качество жизни (по данным опросника больницы святого Георгия при патологии органов дыхания, SGRQ) по сравнению с двойной терапией.

Таблица 2. **Результаты ретроспективного анализа исследования IMPACT**

Конечная точка	Флутиказона фуроат/умеклидиний/вилантерол vs флутиказона фуроат/вилантерол	Флутиказона фуроат/умеклидиний/вилантерол vs умеклидиний/вилантерол
Уменьшение частоты среднетяжелых/тяжелых обострений ХОЗЛ	16% (95% ДИ 8-23%)	30% (95% ДИ 22-37%)
Уменьшение частоты тяжелых обострений ХОЗЛ	23% (95% ДИ 5-37%)	33% (95% ДИ 15-48%)
Значения $ОФВ_1$ спустя 52 нед	116 мл (95% ДИ 99-134)	58 мл (95% ДИ 36-79)
Значения SGRQ спустя 52 нед	-1,8 (95% ДИ от -2,8 до -0,8)	-1,6 (95% ДИ от -2,9 до -0,4)

ITT-популяцию составили 10 355 больных (4151 пациент из них принимал флутиказона фуроат / умеклидиний / вилантерол, 4134 – флутиказона фуроат / вилантерол, 2070 – умеклидиний/вилантерол). Итоговые данные, в которых сравнивается эффективность всех перечисленных методов лечения, представлены в таблице 2.

Тройная терапия превосходила двойные комбинации в уменьшении частоты обострений ХОЗЛ, улучшении значений $ОФВ_1$ и SGRQ.

Еще одна работа основывалась на анализе данных, полученных в ходе исследования IMPACT. **Профессор Mark Dransfield** и коллеги оценили риск обострения ХОЗЛ и развития пневмонии у больных, принимавших участие в этом РКИ. Исследователи использовали две составные конечные точки: время до развития первого среднетяжелого (потребовавшего назначения антибиотика и/или системных кортикостероидов) или тяжелого (для купирования которого потребовалась госпитализация) обострения ХОЗЛ или возникновения пневмонии. Второй конечной точкой являлось время до первого тяжелого обострения ХОЗЛ или стационарного лечения пневмонии. Оказалось, что среднетяжелое/тяжелое обострение ХОЗЛ диагностировали у 47% больных, принимавших флутиказона фуроат / умеклидиний / вилантерол, 49% пациентов, получавших флутиказона фуроат / вилантерол и 50% участников, рандомизированных в группу приема умеклидиния/вилантерола. Пневмонию перенесли 8, 7 и 5% больных из указанных групп соответственно. Ингаляция тройной фиксированной комбинации уменьшала вероятность развития первого среднетяжелого/тяжелого обострения ХОЗЛ или пневмонии на 13,2% (95% доверительный интервал (ДИ) 7,8-18,3%; p <0,001) по сравнению с флутиказоном фуроатом / вилантеролом и на 13,1% (95% ДИ 6,3-19,3%; p<0,001) по сравнению с умеклидинием/вилантеролом. Исследователи не зафиксировали достоверных различий в вероятности возникновения среднетяжелого/тяжелого обострения ХОЗЛ или пневмонии при применении двойных комбинаций. Фиксированная комбинация флутиказона фуроата / умеклидиния / вилантерола снижала риск возникновения тяжелого обострения или стационарного лечения пневмонии на 16,9% (95% ДИ 4,2-27,8%; p=0,011) по сравнению с умеклидинием/вилантеролом. Вероятность развития тяжелого обострения ХОЗЛ / стационарного лечения пневмонии при применении тройной комбинации и любой двойной комбинации не зафиксирована. Приведенные данные убедительно подтверждают целесообразность использования тройной фиксированной комбинации флутиказона фуроата / умеклидиния / вилантерола в терапии пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением ХОЗЛ.

Не меньший резонанс вызвало представление результатов исследования TRIBUTE, также анализировавшего эффективность тройной фиксированной комбинации, но уже с использованием других действующих веществ: экстрамелкодисперсного беклометазона дипропионата, формотерола фумарата и гликопиррония (87/5/9 мкг). В качестве препарата сравнения в этом РКИ использовалась комбинация индакатерола/гликопиррония (85/43 мкг). Наблюдая за состоянием больных ХОЗЛ (n=1532), имевших в анамнезе указания на перенесенные осложнения, исследователи установили, что ежегодная частота обострений ХОЗЛ при применении беклометазона дипропионата / формотерола фумарата / гликопиррония составила 0,351, при использовании индакатерола и гликопиррония – 0,437 (скорректированный относительный риск (cOP) возникновения обострений, для купирования которых понадобится применение кортикостероидов с/без сопутствующего назначения антибиотиков и/или госпитализация, составил 0,803; 95% ДИ 0,659-0,978; p=0,029). При применении антибактериальных препаратов в лечении ХОЗЛ частота ежегодных обострений заболевания в группе

Продолжение на стр. 64.

ERS International Congress 2018: новшества, рекомендации, достижения

Продолжение. Начало на стр. 62.

тройной терапии составила 0,402, в группе индакатерола/гликопиррония – 0,494 (cOP 0,815; 95% ДИ 0,681-0,974; p=0,025). В случае одновременного употребления антибиотиков и системных кортикостероидов в лечении обострений ХОЗЛ частота ежегодных обострений заболевания при применении тройной комбинации, содержавшей мелкодисперсный беклометазон, и препарата сравнения составила 0,243 и 0,314 соответственно (cOP 0,774; 95% ДИ 0,620-0,964; p=0,022). Проанализировав полученные данные, ученые резюмировали: «Эффективность фиксированной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола фумарата / гликопиррония в уменьшении обострений ХОЗЛ сохраняется независимо от лечения, использующегося для его купирования (антибиотиков и/или системных кортикостероидов) по сравнению с индакатеролом/гликопирронием, что, безусловно, подтверждает высокую клиническую эффективность экстрамелкодисперсной тройной терапии».

Другой доклад, представленный этой же группой ученых под руководством **профессора Leonardo Fabbri**, раскрыл влияние фиксированной комбинации экстрамелкодисперсного беклометазона дипропионата / формотерола фумарата / гликопиррония на качество жизни больных ХОЗЛ по данным опросника SGRQ. Этот показатель в исследовании TRIBUTE являлся вторичной конечной точкой. Первичный анализ продемонстрировал достоверное улучшение значений SGRQ при использовании тройной терапии по сравнению с двойной комбинацией. Превосходство экстрамелкодисперсного беклометазона над препаратом сравнения подтверждено в отношении всех подразделов анкеты: компоненты «симптом» (-1,70; 95% ДИ от -2,91 до -0,49; p=0,006), «влияние» (-1,69; 95% ДИ от -2,70 до -0,68; p<0,001) и «активность» (-1,69; 95% ДИ от -2,70 до -0,68; p<0,001). Экстрамелкодисперсный беклометазон дипропионат / формотерол фумарат / гликопирроний оказывает значительное влияние на все специфические компоненты качества жизни, обусловленного состоянием здоровья у больных среднетяжелой/тяжелой ХОЗЛ, в отличие от индакатерола/гликопиррония.

Продолжается изучение эффективности различных препаратов в лечении ИФЛ. Исследование INSTAGE, результаты которого представил **профессор Martin Kolb**, показало нецелесообразность комбинации нинтеданиба и силденафила в лечении этой патологии. Противоопухолевый препарат нинтеданиб, ингибитор тирозинкиназы, также рекомендован для терапии ИФЛ. Силденафил, ингибитор фосфодиэстеразы-5, вызывает легочную вазодилатацию. Исследователи предположили, что комбинация нинтеданиба и силденафила может улучшить состояние больных ИФЛ.

Согласно дизайну этого РКИ в исследовании приняли участие больные ИФЛ, диффузионная способность легких которых по монооксиду углерода (DL_{CO}) не превышала 35%. Таких пациентов (n=274) рандомизировали для комбинированного приема нинтеданиба (150 мг 2 р/сут) и силденафила (20 мг 3 р/сут) или нинтеданиба (150 мг 2 р/сут) в сочетании с плацебо на протяжении 24 нед. В качестве первичной конечной точки использовали динамику значений SGRQ через 12 нед терапии.

Средний возраст больных в исследовании INSTAGE составил 70,1 года, 78,8% пациентов являлись лицами мужского пола, 74,4% из них были курильщиками и 56,8% не имели признаков дисфункции правого желудочка по данным эхокардиографии. Средние прогнозируемые значения форсированной жизненной емкости легких составили 67,1 (19,1%), DL_{CO} – 25,7 (6,8%) (скорректированные по гемоглобину) и SGRQ – 55,3 (18,2%). Исследователи не зафиксировали достоверных межгрупповых различий в значениях SGRQ при проведении комбинированной терапии нинтеданибом/силденафилом и приеме нинтеданиба/плацебо (-1,28 балла и -0,77 балла соответственно; p=0,72). Введение силденафила в схему лечения также не сказалось на интенсивности одышки. Получив такие данные, исследователи посчитали нецелесообразным дополнительно назначать силденафил больным ИФЛ, принимавшим нинтеданиб.

Помимо инфекционных заболеваний легких, бронхиальной астмы, ХОЗЛ, большое внимание делегаты ERS 2018 уделили одному из наиболее распространенных опухолевых заболеваний, уносящему жизни миллионов людей во всем мире, – раку легких. Скрининговые программы, направленные на его выявление, позволяют улучшить прогноз у пациентов из группы высокого риска. В некоторых странах в рамках такого скрининга дополнительно проводят поиск ИБЛ. Как считает **профессор Aranzazu Campo Ezquibela**, скрининг ИБЛ следует обязательно выполнять, т. к. эта патология является фактором риска развития рака легких. Такой вывод исследователь сделала, основываясь на результатах скрининговой программы, проведенной в Испании в 2000-2017 гг. с участием 3559 курильщиков. Всем участникам выполняли КТ (всего проведено 12 528 низкодозовых КТ-исследований) по протоколу I-ELCAP и проводили функциональные пробы легких. Распространенность рака анализировали в зависимости от возраста и пола участников, стажа курения, наличия эмфиземы и ХОЗЛ. В обследованной когорте интерстициальные изменения в легких выявили у 224 (6,29%) участников. По сравнению с лицами, не имевшими интерстициальной патологии, у больных ИБЛ зафиксировали неблагоприятные изменения функциональных легочных тестов: меньшую форсированную жизненную емкость легких (103,7 vs 107,1; p=0,018), низкую общую емкость легких (96,45 vs 101,1%; p=0,001) и DL_{CO} (74,2 vs 84,0%; p <0,001). Докладчик отметила высокую распространенность ХОЗЛ у больных ИБЛ (37,1 vs 28,2%; p=0,02), КТ-признаков эмфиземы (62,5 vs 32,5%; p<0,001) по сравнению с лицами, принявшими участие в скрининге. В данном исследовании, средняя длительность наблюдения в котором составила 4,2 года, выявлено 75 случаев рака легких. Проведенный статистический анализ подтвердил, что факторами риска развития рака легких являются эмфизема (ОР 6,49; 95% ДИ 3,55-11,87), ИБЛ (ОР 5,001; 95% ДИ 1,39-18,02) и длительный стаж курения (ОР 1,02; 95% ДИ 1,01-1,026).

В рамках ERS 2018 прозвучало несколько выступлений, которые освещали результаты систематических обзоров и метаанализов РКИ. В одном из них сравнивалась клиническая эффективность и безопасность двух препаратов ультра-длительного действbя в лечении ХОЗЛ: β_2-агониста (ультра-LABA) и антагониста мускариновых рецепторов (ультра-LAMA). **Профессор Eunyeong Cho**, начиная свое выступление, подчеркнул, что инициальный режим лечения ХОЗЛ может предусматривать назначение ультра-LAMA или ультра-LABA, однако прямые сравнения эффективности этих препаратов немногочисленны. Проведя поиск в электронных базах данных MEDLINE, EMBASE и Кокрановском регистре контролированных исследований, ученые отобрали 12 906 публикаций, анализировавших состояние 10 591 больного ХОЗЛ, которые принимали ультра-LABA (n=5058) или ультра-LAMA (n=5533). Проанализировав полученные данные, авторы метаанализа пришли к выводу, что ухудшение течения ХОЗЛ чаще возникало у пациентов, получавших ультра-LABA, по сравнению с больными, принимавшими ультра-LAMA (отношение шансов 1,162; p=0,0012). Статистически достоверные различия между ультра-LABA и ультра-LAMA в отношении $ОФВ_1$ и значений SGRQ исследователи не зафиксировали. Несмотря на то что ультра-LABA и ультра-LAMA одинаково эффективно влияют на функцию легких и качество жизни больных ХОЗЛ, течение заболевания чаще ухудшалось на фоне приема ультра-LABA.

До свидания, Париж! До встречи, Мадрид!

Кроме ознакомления с результатами РКИ и фундаментальных исследований, делегаты ERS рассматривали и менее «серьезные» сообщения. На первый взгляд доклад Adam Lewis «Пение для здоровья легких» мог показаться несколько легкомысленным, однако по ходу представления полученных результатов он заставил серьезно задуматься многих участников конгресса. В рамках этой программы, проводившейся в Великобритании под эгидой Британского фонда легких (British Lung Foundation), пациентов с разнообразными пульмонологическими заболеваниями приглашали посещать уроки пения. Структура уроков предусматривала освоение специфических физических и вокальных упражнений, выполнение заданий для успокоения и расслабления. Работой таких вокальных групп руководили лица, прошедшие специальную обучающую программу, разработанную Британским фондом легких и внедренную в систему практического здравоохранения Великобритании в 2017 г.

Качественный анализ результатов, достигнутых на протяжении первого года ее внедрения, свидетельствует о всестороннем положительном воздействии пения. Как считают ученые, возглавляемые A. Lewis, пение не только благотворно сказывается на физическом, психическом и эмоциональном состоянии, но и на качестве жизни пациентов. Проанализировав результаты 12-месячного наблюдения за 113 (49,5%) больными, исследователи зафиксировали достоверные улучшения значений CAT-теста (опросника, предназначенного для оценки качества жизни; среднее значения -1,4; 95% ДИ от 0,25 до -2,48; p=0,017). За время наблюдения 45% участников сообщили об уменьшении количества визитов к врачам общей практики (p=0,00002), а 18% респондентов – о снижении числа госпитализаций (p=0,01). Однако достоверного влияния на качество жизни пациентов, уровень тревожности, активности, выраженность одышки и частоту использования ингалятора ученые не зарегистрировали. Больные, активно посещавшие уроки пения, подтвердили улучшение качества жизни, обусловленное состоянием дыхательной системы, и редкое обращение за медицинской помощью. Авторы исследования воодушевлены полученными результатами и планируют проведение РКИ для подтверждения способности пения улучшить состояние дыхательной системы.

ERS 2018 завершил свою работу, а организаторы и участники этого ежегодного мероприятия уже готовятся к следующему конгрессу – ERS 2019, который состоится 28 сентября – 2 октября в Мадриде (Испания). Уже сейчас все желающие могут запланировать свое участие в работе ERS 2019: функционирует официальный сайт, известны основные темы будущего конгресса, принимаются абстракты и заявки на устные выступления.

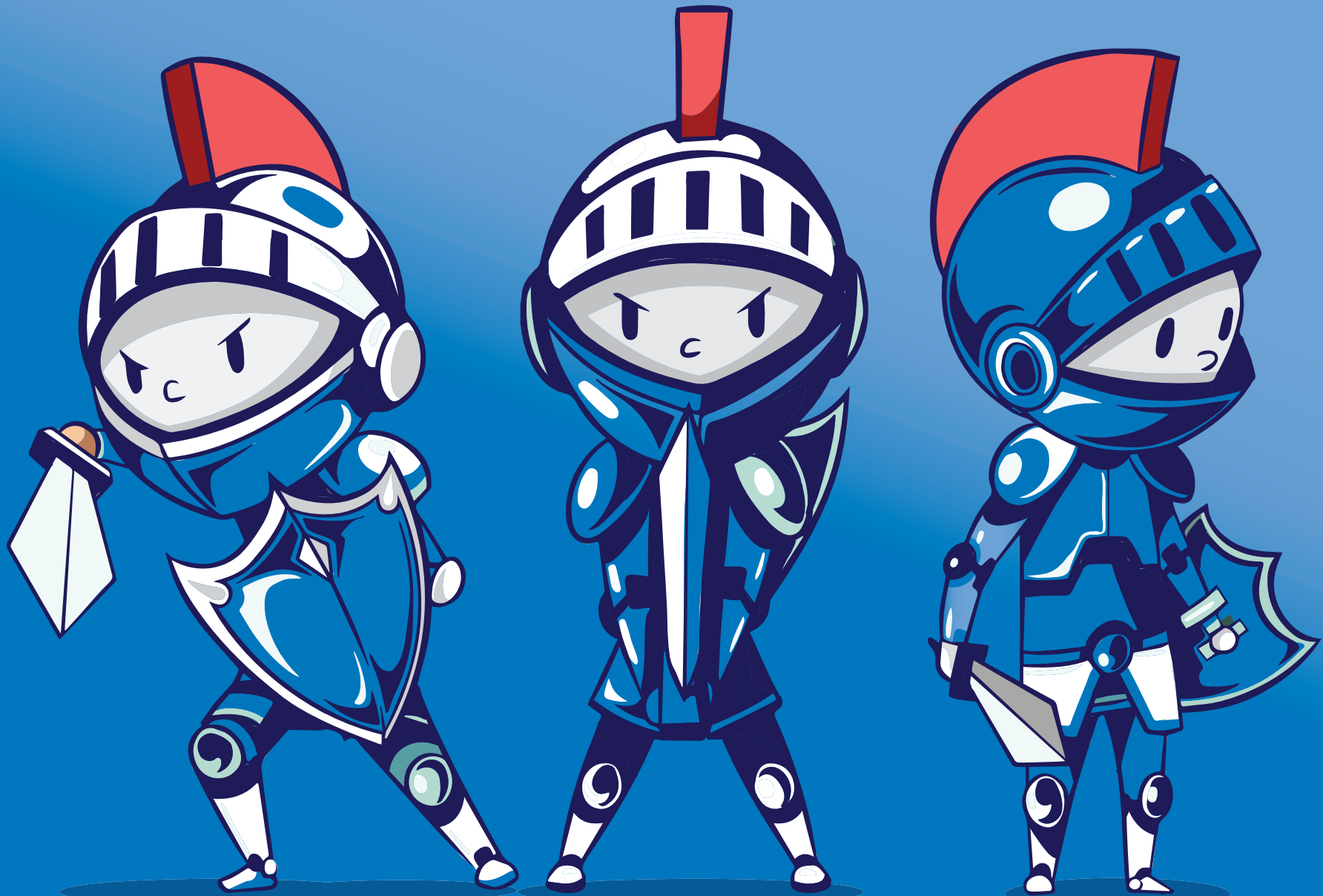
Подготовила ***Лада Матвеева***

ALKALOID SKOPJE

СОРЦЕФ®

ЦЕФІКСИМ

Атака на бактерії, захист від інфекцій!



СОРЦЕФ®

Гранули для оральної суспензії, 100 мг/5 мл

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
Діюча речовина. Цефіксим (cefixime);
Лікарська форма. Гранули для оральної суспензії.
Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування Бета-лактамні антибіотики. Цефалоспорини третього покоління. Код АТС J01D D08.
Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:
- інфекції верхніх дихальних шляхів та ЛОР-органів (у тому числі запалення середнього вуха, синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології);
-інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
-неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, уретрит, пієлонефрит);

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі значно не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, за необхідності - до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років з масою тіла до 50 кг звичайна доза становить 8 мг/кг на добу, одноразово, або 4 мг/кг кожні 12 годин залежно від тяжкості інфекції.
Побічні реакції. Непоширені: діарея і зміни випорожнень, біль у животі, диспепсія, метеоризм, нудота і блювання та інші.
Умови зберігання. Гранули зберігати при температурі не вище 25 °С. Приготовану суспензію зберігати 14 днів при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Р.П. UA/11157/01/01 видане МОЗ України 21.09.2015 терміном на 5 років.

Повна інформація знаходиться 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.

О.Є. Абатуров, О.О. Агафонова, Н.М. Токарєва, К.К. Хамун, Н.Т. Луценко і співавт.

Застосування препарату лізоциму і деквалінію хлориду в лікуванні гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) – група найбільш поширених хвороб дихальних шляхів. За даними офіційної статистики, щороку в Україні у дітей реєструється до 4-4,5 млн випадків захворювання на грип та гострі респіраторно-вірусні інфекції.

У порівнянні з дорослим населенням діти хворіють на ГРІ в 1,5-3,0 рази частіше. Більше за інших схильні до респіраторних інфекцій діти, які відвідують дитячі (шкільні та дошкільні) установи. Так, на першому році відвідування дошкільного дитячого закладу понад 50% дітей хворіють на ГРІ >6 разів на рік, на другому році – 25% дітей. На третій рік відвідування 10% дітей мають часті ГРІ [1].

Безумовно, основним проявом ГРІ є катаральний синдром, який насамперед проявляється запальними змінами в глотці. За останні роки захворюваність з ураженням глотки зросла і відзначається тенденція до подальшого зростання [2]. За інформацією ВООЗ, під час епідемій ГРІ у 6-8% випадків ураження глотки мають бактеріальну природу, в позаепідемічний період кількість хворих зменшується, але число бактеріальних уражень залишається досить високим – 2-3%. [3]. Ці дані свідчать про необхідність адекватної роботи нативного імунітету під час елімінації вірусу з організму, а також для протидії бактеріальному ураженню ротоглотки. Тому для лікування запальних захворювань глотки бажано застосовувати місцеві антисептичні протизапальні препарати, які можна використовувати як у вигляді монотерапії, так і в складі комплексного лікування. Перевага надається засобам, які можуть доповнювати або стимулювати роботу нативного імунітету. У захисті респіраторного тракту від бактеріальних патогенних агентів значна роль належить лізоциму (Lyz, мурамідаза, N-ацетилмурамілгідролаза; EC3.2.1.17) – лужному ферменту з молекулярною масою 14-kDa, який міститься в тканинних рідинах людини (у сльозах, слині, перитонеальній рідині, плазмі й сироватці крові та ін.) [2, 4-6].

Метою дослідження було вивчити клінічні особливості уражень глотки і гортані при ГРІ в різних регіонах України, оцінити ефективність і безпеку застосування препарату Лізак, а також його здатність впливати на активність нативного імунітету. Проспективне багатоцентрове наглядове клініко-імунологічне дослідження за участю пацієнтів із ГРІ охопило всі 24 регіони України.

Критеріями включення в дослідження були: вік від 4 до 17 років 11 міс; наявність уражень глотки та гортані з показаннями для місцевої/поєднаної терапії; можливість лікування в амбулаторних умовах; інформована згода пацієнта та/або батьків на участь у дослідженні.

Критеріями виключення слугували: бактеріальна інфекція, що потребує системного застосування антибактеріальних препаратів; захворювання легень (астма, ХОЗЛ), що потребують лікування; кістозний фіброз, недостатність α_1-антитрипсіну, саркоїдоз, бронхоектатична хвороба, алергічний альвеоліт, туберкульоз; серцево-судинна, гематологічна, печінкова, ниркова, шлунково-кишкова патологія; порушення обміну речовин та інші патологічні зміни, що можуть вплинути на рівень безпеки препарату, його переносимість та/або фармакокінетику; онкологічні захворювання (супутні або в анамнезі); первинний чи вторинний імунодефіцит; явні ознаки алергії (наприклад, шкірні або респіраторні прояви).

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 25 229 пацієнтів обох статей віком від 4 до 17 років 11 місяців з 24 регіонів України. Проводилося клінічне й імунологічне обстеження хворих. Клінічне обстеження включало збір основних скарг, анамнезу життя та хвороби; огляд шкіри і слизових оболонок, орофарингоскопію, аускультацію серця та легень; вимірювання частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та температури тіла.

Усім пацієнтам до лікування було проведено загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, бактеріологічне дослідження матеріалу, отриманого з поверхні глотки. Уміст інтерферону (IFN) γ у сироватці крові і ротоглотковій рідині визначався за допомогою імуноферментного аналізу ELISA в сертифікованій імунологічній лабораторії лікувально-діагностичного центру «Аптеки медичної академії» (ліцензія АЕ № 459359 від 18.09.2014) із застосуванням набору «Гамма інтерферон – ІФА-БЕСТ А – 8752» компанії «Вектор Бест». Враховували побічні ефекти у вигляді алергічних реакцій. Оцінка ефективності лікування визначалася лікарем і пацієнтом. Оцінку скарг і орофарингоскопію проводили в день звернення, на 3-й і 7-й день хвороби. Для оцінки даних у динаміці використовували візуально-аналогову 4-бальну шкалу, де 0 – відсутність ознаки, 3 – максимальний ступінь її вираженості. Бактеріологічне дослідження проводили в день звернення до лікаря.

Результати та обговорення

Результати обстеження хворих у 24 регіонах України представлено в таблиці 1. Віковий та гендерний розподіл пацієнтів відображено в таблиці 2.

Наведені дані свідчать про те, що найпоширенішою формою ГРІ був фарингіт. Ця клінічна форма ГРІ як показання для призначення оральних антисептиків домінувала у Винницькій, Дніпропетровській та Київській областях. Гострий тонзиліт був найчастішою причиною звернення до лікаря в Харківській, Тернопільській, Івано-Франківській, Хмельницькій та Чернівецькій областях. Натомість гострий ларингіт був причиною призначення оральних антисептиків переважно у Львівській та Одеській областях, стоматит – у Дніпропетровському регіоні та на Волині.

Таким чином, при сумації результатів обстеження 25 229 пацієнтів із ГРІ, які мали ураження ротоглотки, можна представити структуру клінічних форм (рис. 1).

Більшість учасників дослідження протягом року нездужали епізодично, проте 6632 (26,3%) дитини часто хворіли на ГРІ. При вивченні кореляційних зв'язків між клініко-анамнестичними даними було встановлено, що найтісніші взаємозв'язки відзначалися між тонзилітом та вираженістю температурної реакції в 1-шу та 3-тю добу від початку лікування (r=0,43 та 0,69 відповідно), наявність тонзиліту корелювала також з інтенсивністю болю в горлі (r =0,46) та наявністю

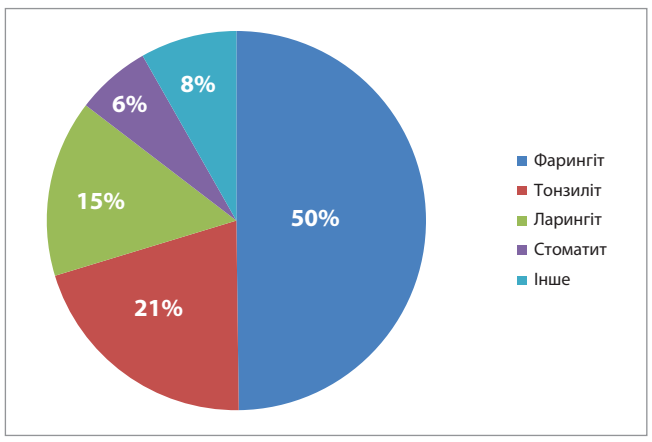


Рис. 1. Структура клінічних форм ГРІ в пацієнтів з ураженням ротоглотки

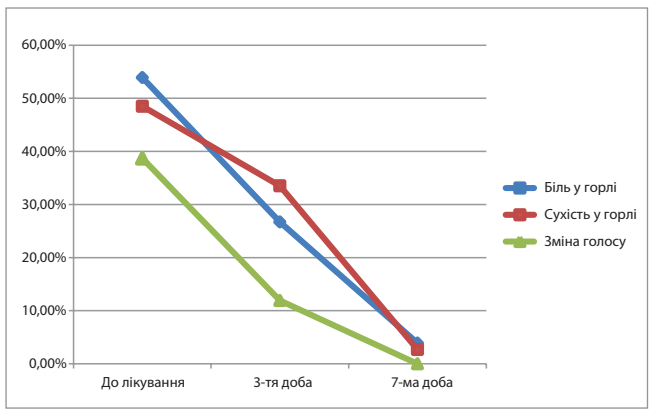


Рис. 2. Динаміка гострих проявів ураження ротоглотки на тлі терапії препаратом Лізак

кашлю на 7-му добу захворювання (r=0,39). Водночас вираженість кашлю в 1-шу та 3-тю добу захворювання була притаманна гострому ларингіту (r=0,51 та r=0,36 відповідно). Охриплість корелювала зі ступенем сухості у ротоглотці (r=0,47) та була притаманна ларингіту.

Бактеріологічні дослідження вмісту ротоглотки в обстежених дітей показали пригнічення зростання індигенної флори (*Streptococcus viridans, Neisseria mucosa, Lactobacillus*). При цьому відзначалося надлишкове зростання *Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*.

У широкій клінічній практиці при лікуванні фарингітів, тонзилітів і стоматитів використовується комплексний препарат Лізак (ПАТ «Фармак»), до складу якого входять лізоцим і деквалінію хлорид (в 1 таблетці міститься 10 мг лізоциму гідрохлориду в перерахунку на суху речовину та 0,25 мг деквалінію хлориду в перерахунку на 100% суху речовину). Препарат застосовується місцево і має виражену антисептичну, фунгіцидну й антибактеріальну активність [14-18].

Встановлено, що препарат Лізак підвищує активність фагоцитозу in vitro стосовно інертного матеріалу типу «латекс». При впливі препарату на клітини мигдалин відзначається виражена тенденція до зниження вмісту як IFN-α, так і IFN-γ, що, ймовірно, свідчить про зниження вірусного навантаження на клітини мигдалин. Також показано, що препарат Лізак має виражену противірусну активність проти аденовірусу 2 типу [19]. С.М. Пухлик і співавт. відзначають [3], що при гострому тонзилофарингіті як у дорослих, так і в дітей уже в перші години після застосування препарату Лізак відбувається усунення або значне зменшення інтенсивності клінічних проявів хвороби. Автори вважають, що препарат Лізак може бути рекомендований для лікування гострих і хронічних запальних

Таблиця 1. **Розподіл хворих за клінічними формами**

Клінічна форма ГРІ	Кількість хворих	
	n	%
Тонзиліт	5174	20,5
Фарингіт	12556	49,76
Тонзилофарингіт	854	3,38
Ларингіт	3800	15,06
Тонзиліт + ларингіт	68	0,28
Фарингіт + ларингіт	550	2,18
Тонзилофарингіт + ларингіт	35	0,15
Стоматит	1605	6,37
Тонзиліт + стоматит	109	0,43
Фарингіт + стоматит	334	1,32
Тонзилофарингіт + стоматит	32	0,13
Ларингіт + стоматит	92	0,37
Тонзиліт + ларингіт + стоматит	4	0,01
Фарингіт + ларингіт + стоматит	16	0,06

Таблиця 2. **Віковий та гендерний розподіл обстежених хворих**

Вік / Стать	4-8 років		9-12 років		Понад 12 років		Всього	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Хлопчики	5606	22,2	4717	18,7	2513	9,9	12836	50,9
Дівчатка	5891	23,4	3547	14,1	2955	11,7	12393	49,1
Всього	11497	45,6	8264	32,8	5468	21,6	25229	100

захворювань глотки, а також як профілактичний засіб після перенесених оперативних втручань у порожнині рота і глотки. Згідно з даними Ю.В. Марушка і співавт. [20], лікування компенсованої форми хронічного тонзиліту в дітей препаратом Лізак супроводжується достовірним покращенням стану слизової оболонки ротоглотки, зниженням рівня колонізації слизової оболонки ротоглотки патогенною і умовно-патогенною флорою, підвищенням вмісту дефензинів β і лактоферину.

У результаті лікування препаратом Лізак у дітей з ГРІ відбувається відновлення еубіотичного стану мікробіоценозу ротоглотки. Після курсу терапії препаратом Лізак повністю елімінуються колонії *S. aureus* і *C. albicans* [18].

Клінічна оцінка ефективності препарату Лізак

Препарат Лізак застосовувався за призначенням лікаря відповідно до інструкції. Динаміка симптомів оцінювалася за бальною шкалою. При аналізі даних було встановлено, що на момент звернення до лікаря 13 599 (53,9%) пацієнтів відчували сильний біль у горлі, 10 743 (42,6%) скаржилися на помірний біль.

На 3-тю добу лікування препаратом Лізак кількість пацієнтів з інтенсивним болем зменшилась до 6716 (26,7%), а на 7-й день інтенсивний біль зберігався тільки в 1004 (3,9%) дітей. Слід відзначити, що це були хворі, які мали гострий тонзиліт, нальоти на мигдалинах та потребували системної антибактеріальної терапії.

Сухість у горлі відзначали 12 228 (48,5%) пацієнтів. Зазвичай це були діти з гострим фарингітом. На 3-тю добу лікування помірна сухість у горлі була присутня у 8469 (33,5%) дітей, а під час останнього візиту до лікаря (7-ма доба лікування) незначну сухість у горлі спостерігали лише в 674 (2,7%) пацієнтів.

Зміна голосу, в основному характерна для хворих на гострий ларингіт, фіксувалась у 9770 (38,7%) дітей, на 3-й день лікування – у 2998 (11,9%). На 7-й день охриплість голосу була відсутня в усіх пацієнтів (рис. 2).

Температурна крива на тлі лікування препаратом Лізак знижувалася літично. До 7-го дня температура тіла нормалізувалася в усіх пацієнтів. Повторних підйомів температури не спостерігалося в жодного пацієнта.

Гіперемія зіву є проявом запального процесу в ротоглотці. Динаміка гіперемії відображає інтенсивність запалення. На початку лікування гіперемія зіва різної інтенсивності була присутня в 100% обстежених: інтенсивна – у 13 899 (55,1%) пацієнтів, помірна – у 10 213 (40,5%). На 3-тю добу лікування інтенсивну гіперемію спостерігали в 7857 (31,1%) дітей, а на 7-му добу лікування інтенсивну гіперемію не фіксували в жодного хворого. Утім, помірна гіперемія зіва зберігалась у 4178 (16,6%) пацієнтів (рис. 3).

Зернистість задньої стінки глотки є клінічною ознакою фарингіту. Цей симптом мали 11 995 (47,5%) пацієнтів, на 3-тю добу лікування їхня кількість зменшилася до 6853 (27,1%) (рис. 4).

У хворих на гострий тонзиліт у 63% випадків спостерігалися нальоти на мигдалинах, вираженість яких значно зменшувалися на 3-тю добу лікування (до 36,5%), а на 7-му добу лікування нальоти зберігались тільки у 7% хворих.

Збільшення лімфатичних вузлів мало місце в 9933 (39,3%) хворих, на 7-му добу лікування – в 4236 (16,8%) осіб. Лімфаденопатія є однією з ознак дитини, яка часто хворіє на ГРІ.

Таким чином, застосування препарату Лізак у клінічній практиці є ефективним і сприяє зменшенню інтенсивності клінічних ознак запалення в ротоглотці, купірує сухість ротоглотки, больовий синдром, відновлює голосову функцію.

Бактеріологічна ефективність препарату Лізак

При проведенні бактеріологічного дослідження мікрофлори ротоглотки в пацієнтів, які брали участь у дослідженні, до початку лікування було виявлено підвищення числа патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. У більшості випадків на слизовій оболонці глотки виявляли стафілококи – *S. aureus, S. epidermidis, S. haemolyticus* (25,3-37,1%), а також *Moraxella catarrhalis* (3,6%), *H. influenzae* (7,9%), *C. albicans* (7,4%). У 16,7% обстежених була виявлена резистентність бактерій до цефтриаксону, цефуроксиму та кларитроміцину. Це є ознакою неконтрольованого застосування антибіотиків у пацієнтів із запаленням ротоглотки і підтвердженням того, що в більшості випадків слід

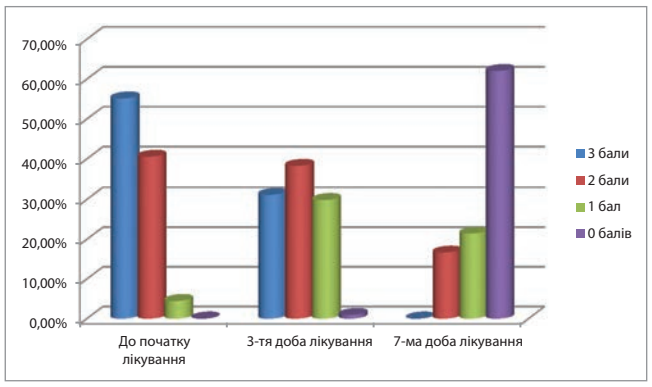


Рис. 3. Динаміка гіперемії зіва при гострому фарингіті

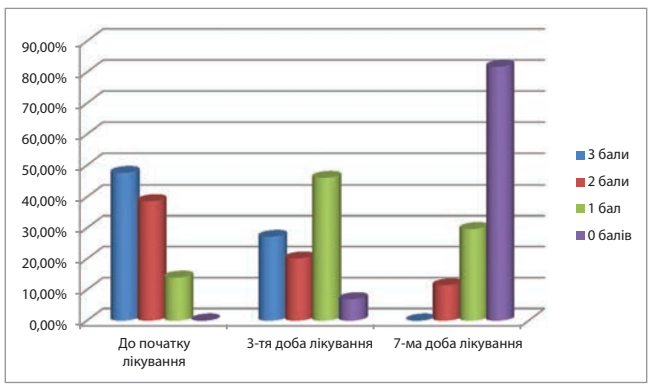


Рис. 4. Динаміка зернистості задньої стінки глотки при гострому фарингіті

застосовувати локальні препарати антибактеріальної, фунгіцидної й антисептичної дії.

Позаклітинно розташований лізоцим зумовлює деградацію мультимірного бактеріального пептидоглікану (PG) з утворенням солютабних фрагментів, які активують NLR-рецептори епітеліальних клітин слизових оболонок. Як наслідок, відбувається секреція чинників, що мають властивості спричиняти хемотаксис й активацію нейтрофілів і макрофагів [7]. Проте Lyz-опосередкована деградація бактерій сприяє збільшенню концентрації не лише дериватів PG, а й інших PAMP, які активують рецептори TLR і NLR, що індукує продукцію прозапальних цитокінів. Цікавим є факт, що навіть за відсутності помітного впливу Lyz на життєздатність бактерій функціонування Lyz сприяє достовірному підвищенню концентрації дериватів PG. Відомо, що основною молекулярною мішенню Lyz є PG бактеріальної стінки. Імовірно, Lyz, індукуючи деградацію PG, зумовлює підвищення рівня його дериватів, які активують механізми елімінації бактерій з макроорганізму. Утім, активність руйнування бактеріальної стінки може бути недостатньою для того, щоб спричинити руйнування бактерії [8].

Контрольні посіви зі слизових ротоглотки дітей після закінчення курсу лікування препаратом Лізак показали відновлення стану еубіозу в 37% спостережень. Відновлення мікробіоценозу відбувалося в основному за рахунок зменшення кількості патогенної та умовно-патогенної флори (*S. aureus, C. albicans* та ін.) і збільшення кількості індигеної флори. Слід зазначити, що навіть у разі неповного відновлення еубіозу, що мало місце в дітей із частими повторними респіраторними захворюваннями, після лікування препаратом Лізак кількість індигеної флори значно збільшувалася (табл. 3).

Таблиця 3. **Зміни мікрофлори ротоглотки**

Мікрофлора	До лікування Лізаком	Після лікування Лізаком
Streptococcus viridans	12,8%	29,2%
H. influenzae	7,9%	3,9%
Neisseria mucosa	48,9%	79,4%
Lactobacillus	10,6%	28,6%
S. aureus	25,3%	16,7%
S. epidermidis	37,1%	24,5%
M. catarrhalis	3,6%	2,5%
C. albicans	7,4%	3,3%

Таблиця 4. **Вплив стандартної терапії і стандартної терапії в поєднанні з препаратом лізоциму на вміст IFN-γ у сироватці крові і ротоглотковій рідині**

Показник	Стандартна терапія без застосування препарату Лізак		Терапія із застосуванням препарату Лізак	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
IFN-γ у сироватці крові (нг/мл)	1,43±0,16	1,13±0,12	1,48±0,12	0,76±0,09
IFN-γ у ротоглотковій рідині (нг/мл)	1,51±0,12	1,25±0,11	1,33±0,10	0,98±0,12

Імунологічна ефективність препарату Лізак

Для визначення імунологічної ефективності препарату Лізак було обстежено 124 дитини віком 7-12 років з ГРІ та ураженням ротоглотки. Пацієнтів розподілили на 2 групи. Основна група (n=94) отримувала стандартну терапію відповідно до протоколів лікування ГРІ, рекомендованих МОЗ України, та препарат Лізак. Діти з іншої групи (n=30) отримували тільки стандартну терапію. Вплив стандартної терапії і стандартної терапії в поєднанні з препаратом лізоциму на вміст IFN-γ у сироватці крові і ротоглотковій рідині в дітей з ознаками запалення в ротоглотці представлено в таблиці 4.

Слід зазначити, що в обох групах перед початком лікування концентрація IFN-γ як у сироватці крові, так і в ротоглотковій рідині не мала виражених відмінностей. На початку захворювання рівень IFN-γ у сироватці крові становив 1,43±0,16 та 1,48 ± 0,12 нг/мл у групі стандартної терапії та стандартної терапії з додаванням препарату Лізак відповідно; в період реконвалесценції відбувалося достовірне зниження до 1,13±0,12 нг/мл (t-критерій 1,50; p=0,14) і 0,76±0,09 нг/мл (t-критерій 4,80; p=0,00001) відповідно. Рівень IFN-γ у ротоглотковій рідині на тлі лікування препаратом Лізак також знижувався з 1,33±0,10 до 0,98±0,12 нг/мл (t-критерій 2,24; p=0,03), що свідчить про контроль активності мукозального імунітету в ротоглотці та підтверджує імуномодулюючу дію препарату Лізак. Неконтрольована активність імунної системи може спричинити бурхливий розвиток запального процесу і призвести до розвитку ускладнень (в тому числі алергічних та аутоімуних реакцій).

Відомо, що лізоцим обмежує активність запального процесу. Використання препаратів екзогенного лізоциму сприяє зменшенню хемотаксису й активності нейтрофілів [9]. Лізоцим може безпосередньо зв'язувати і нейтралізувати позаклітинні, прооксидантні біореактивні похідні [10]. Ідентифіковано 5 протизапальних бактерицидних пептидів, що є похідними Lyz людини. Ці пептиди зменшують LPS-індуковану експресію прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини α, інтерлейкінів (IL) 6 і 1β, IFN-γ) у макрофагах мишей [11]. Вивчення вмісту INF-γ і вплив лізоциму на його секрецію є важливим, адже цей фактор як виявляє активність в аспекті запуску запальної реакції, так і знижує ризик розвитку бактеріальних ускладнень.

Лізоцим сприяє активації NLRP3-інфламасоми і, як наслідок, посиленню продукції IL-1β. Активація NLRP3-інфламасоми може сприяти вивільненню інших антибактеріальних чинників [7]. Також лізоцим має імуностимулюючу дію за рахунок фрагменту Thr-Leu-Lys-Arg, який індукує фагоцитоз і хемотаксис лейкоцитів [12, 13].

Отже, препарат Лізак, зменшуючи інтенсивність запального процесу в ротоглотці, здатен впливати на рівень прозапальних цитокінів, зокрема IFN-γ.

Переносимість препарату Лізак

Препарат Лізак не зумовлював небажаних побічних явищ у більшості пацієнтів, хоча в невеликої кількості (0,76%) хворих спостерігались ознаки алергічної реакції (першіння в горлі, набряклість язичка, незвичний присмак).

У 99% випадків ефективність препарату Лізак була оцінена лікарями та пацієнтами як добра.

Висновки

1. Застосування препарату Лізак у клінічній практиці є ефективним і забезпечує зменшення інтенсивності клінічних ознак запалення у ротоглотці, купірує сухість ротоглотки, больовий синдром, відновлює голосову функцію.

2. Застосування препарату Лізак у комплексній терапії ГРІ сприяє зменшенню інтенсивності запального процесу в ротоглотці та знижує рівень прозапальних цитокінів, зокрема IFN-γ.

3. Препарат Лізак допомагає відновити мікробіоценоз ротоглотки за рахунок зменшення кількості патогенної та умовно-патогенної флори (*S. aureus, C. albicans* та ін.) і збільшення кількості індигеної флори.

4. Препарат Лізак має добру переносимість і є ефективним у 99% випадків застосування.

Список літератури знаходиться в редакції.

УНІВЕРСАЛЬНИЙ ІНСТРУМЕНТ У БОРОТЬБІ З ВІРУСАМИ[1]

- ПОДВІЙНА ДІЯ[1] ПРИ ГРВІ
- ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ З 1 РОКУ[1]

Склад: 1 таблетка містить 500 мг інозину пранобексу;

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Противірусні препарати для системного застосування.

Код АТХ J05A X05.

Фармакологічні властивості. Гропівірін – противірусний засіб з імуномодулюючими властивостями. Препарат нормалізує (до індивідуальної норми) дефіцит або дисфункцію клітинного імунітету. Гропівірін суттєво збільшує секрецію ендогенного гамма-інтерферону та зменшує продукування інтерлейкіну-4 в організмі. Гропівірін пригнічує синтез вірусу шляхом вбудовування інозин-оротової кислоти у полірибосоми ураженої вірусом клітини та пригнічує приєднання аденілової кислоти до вірусної і-РНК.

Показання. Вірусні інфекції, спричинені вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної віспи, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна – Барр, вірусом кору, вірусом паротиту, в тому числі у хворих з імунодефіцитними станами; вірусні респіраторні інфекції; папіломавірусні інфекції шкіри та слизових оболонок: гострокінцеві кондиломи, папіломавірусна інфекція вульви, вагіни та шийки матки (у складі комплексної терапії); гострий вірусний енцефаліт (у складі комплексної терапії); вірусні гепатити (у складі комплексної терапії); підгострий склерозивний паненцефаліт (у складі комплексної терапії).

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, подагра, гіперурикемія.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та діти віком від 12 років: 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 6 – 8 таблеток, розподілених на 3 – 4 прийоми), максимальна добова доза – 4 г.

Діти віком від 1 до 12 років: 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 1 таблетка на 10 кг маси тіла для дитини з масою тіла 10 – 20 кг, при масі тіла більше 20 кг призначати дозу, як для дорослих) за 3 – 4 прийоми на день, максимальна добова доза – 4 г.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

1 - інструкція для медичного застосування лікарського засобу

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізований виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розміщення на конференціях, семінарах та симпозіумах з медичної тематики.

Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування РП UA/15404/01/01 наказ №1570 від 08.12.2017.

Виробник:
ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, 04080, Україна.
Додаткова інформація за телефоном:
+38 (044) 496-87-87,
e-mail: info@farmak.ua

Фармак

Ультразвуковое исследование легких является точным диагностическим методом при ВОЛ

Целью этого исследования было оценить диагностическую точность ультразвукового исследования легких (УЗИ) для высокогорного отека легких (ВОЛ). УЗИ зарекомендовало себя как надежный инструмент для диагностики заболеваний легких, в том числе пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома и пневмоторакса. УЗИ также имеет потенциал для диагностики ВОЛ. Задача исследования состояла в том, чтобы определить возможность использования УЗИ для диагностики ВОЛ.

Методы. Проведено перспективное клиническое исследование взрослых пациентов с ВОЛ. УЗИ и рентгенография грудной клетки (РГК) выполнялись у пациентов с подозрением на ВОЛ до и после лечения, одновременно регистрировались влажные хрипы в легких. Оценивалось диагностическое значение УЗИ, РГК и клинической картины в виде влажных хрипов (т. е. их чувствительность, специфичность, положительные и отрицательные прогностические значения) и сравнивались результаты.

Результаты. Всего в исследовании было зарегистрировано 148 пациентов, из которых у 126 диагностировали ВОЛ (85,14%). До лечения диагностическая точность УЗИ при ВОЛ была следующей: чувствительность – 98,41% (95% доверительный интервал (ДИ) 100,60-96,23); специфичность – 90,91% (95% ДИ 102,92-78,90). УЗИ имело более высокую чувствительность (0,98 против 0,81; p<0,01 с использованием теста McNemar), чем влажные хрипы, для диагностики ВОЛ. Стоит отметить, что УЗИ также имело более высокую чувствительность, чем РГК (0,98 против 0,93; p<0,05 с использованием теста McNemar). После лечения результат УЗИ соответствовал результатам РГК у 96,55% пациентов с ВОЛ, конкордантность между УЗИ и РГК была высокой (k=0,483; p≤0,001; 95% ДИ – от 0,021 до -0,853).

Выводы. Результаты показывают, что УЗИ является надежным методом диагностики и мониторинга ВОЛ.

Yang W. et al. Lung Ultrasound Is Accurate for the Diagnosis of High-Altitude Pulmonary Edema: A Prospective Study. Can Respir J. 2018 Oct 1; 2018: 5804942. doi: 10.1155/2018/5804942.

Применение антибиотиков для лечения обострений ХОЗЛ

Многие пациенты с обострением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) получают антибиотикотерапию. Однако эффективность антибиотиков остается неопределенной, поскольку систематические обзоры и клинические испытания показывают противоречивые результаты.

Целью данного исследования было оценить влияние антибиотиков на терапевтическую неудачу у пациентов с обострениями ХОЗЛ, наблюдаемую между 1 нед и 1 мес с момента начала терапии (первичная конечная точка), а также на другие конечные точки (смерть, неблагоприятные события, длительность пребывания в больнице, время до следующего обострения).

Методы. При сборе информации для данного исследования изучались базы данных CENTRAL, Кокрановская библиотека, MEDLINE, Embase и другие электронные базы данных до сентября 2018 года.

Отбирались рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в том числе с участием людей с обострениями ХОЗЛ, у которых сравнивалась эффективность антибиотикотерапии и плацебо, а также обеспечивалось последующее наблюдение на протяжении не менее 7 дней.

Было отдельно отобрано 3 группы амбулаторных пациентов, стационарных больных и пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ), для оценки результатов терапии и смертности в связи с результатами лечения, поскольку эти клинические показатели были признаны гетерогенными. Считалось, что у амбулаторных больных отмечается легкое или умеренное обострение, у стационарных пациентов – тяжелое обострение, а у госпитализированных в ОИТ – очень тяжелое обострение. Использовалась шкала GRADE для оценки качества доказательств. Основным результатом считалась неэффективность лечения, наблюдаемая в период между 7 днями и 1 мес после начала терапии.

Результаты. Было включено 19 исследований (n=2663): 11 – с амбулаторными пациентами, 7 – со стационарными больными и 1 – с пациентами ОИТ. Для амбулаторных пациентов (при легких и умеренных обострениях) выяснено, что применяемые в настоящее время антибиотики значительно снижают риск неэффективности лечения в течение 1 нед и 1 мес после начала терапии (отношение рисков (ОР) 0,72; 95% ДИ от 0,56 до 0,94; I =31%, в абсолютных числах сокращение неудачных исходов лечения с 295 до 212 на 1000 обработанных участников; 95% ДИ от 165 до 277). Исследования, в которых использовались антибиотики, не применяемые в настоящее время в клинической практике, дали ОР 0,69 (95% ДИ от 0,53 до 0,90; I =31%). В одном из исследований не сообщалось о последствиях антибиотикотерапии при повторных обострениях между 2-й и 6-й неделей после начала лечения. Только одно исследование (n=35) уведомило об ухудшении качества жизни, связанном со здоровьем, но не показало статистически значимой разницы между группами лечения и контроля. При этом эффект был статистически значимым, когда испытания включали антибиотики, которые больше не используются в клинической практике (ОР 0,76; 95% ДИ от 0,58 до 1,00; I =39%). Продолжительность пребывания в больнице (в днях) была одинаковой в группах антибиотикотерапии и плацебо. Одно исследование (93 пациента группы ОИТ) продемонстрировало значительное и статистически значимое влияние на неудачный исход лечения (ОР 0,19; 95% ДИ от 0,08 до 0,45; в абсолютных числах сокращение неудачного исхода лечения с 565 до 107 на 1000 участников; 95% ДИ от 45 до 254). Результаты этого исследования показывают статистически значимое влияние на смертность (ОР 0,21; 95% ДИ от 0,06 до 0,72) и продолжительность госпитализации (разность средних -9,60 дня; 95% ДИ от -12,84 до -6,36). Следует уточнить, что доказательная база исследований, которые использовались для составления статистических данных, соответствует разным уровням.

Vollenweider D.J. et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 29;10: CD010257. doi: 10.1002/14651858.CD010257.pub2.

Безопасность амброксола при лечении заболеваний дыхательных путей у взрослых пациентов

Амброксол является широко используемым секретолитическим и муколитическим свободным агентом, который в основном применяется для лечения респираторных заболеваний, связанных с выработкой вязкой слизи. После сообщений о реакциях гиперчувствительности и тяжелых кожных побочных явлениях, связанных, возможно, с применением амброксола, Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) в апреле 2014 г. начал изучение безопасности указанного средства при всех зарегистрированных показаниях, завершившееся в 2016 г. В данном исследовании оценивалась клиническая безопасность амброксола и предоставлялось экспертное заключение о рисках его использования при лечении взрослых пациентов с бронхолегочными заболеваниями. Доказательства, опубликованные в данном обзоре были получены в результате клинических испытаний амброксола, которые были предоставлены PRAC владельцами разрешений на продажу препаратов амброксола.

Выводы. Клинический опыт, накопленный с помощью рандомизированных клинических и обсервационных исследований, показывает, что амброксол является безопасным и хорошо переносимым вариантом лечения бронхолегочных заболеваний со сбалансированным профилем риска. Все неблагоприятные события можно считать умеренными и не связанными между собой, а риск побочных явлений при использовании амброксола низкий. Дальнейшие исследования могут касаться безопасности и эффективности амброксола при заболеваниях легких у детей и дополнительных терапевтических показаниях, таких как заболевания дыхательных путей, связанные с образованием биопленок, и болезнь лизосомального накопления.

Cazan D. et al. Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. Expert Opin Drug Saf. 2018 Oct 29. doi: 10.1080/14740338.2018.1533954.

Безопасность гибкой диагностической бронхоскопии у пациентов с эхокардиографическими признаками ЛГ

Наличие легочной гипертензии (ЛГ) и лечение антикоагулянтами в анамнезе могут потенциально увеличивать риск осложнений в виде кровотечения / нарушений гемодинамики, связанных с бронхоскопическими процедурами. Целью этого исследования было оценить безопасность гибкой диагностической бронхоскопии (ГДБ) у пациентов с ЛГ.

Методы. Проведен ретроспективный обзор клинических данных пациентов с эхокардиографическими признаками ЛГ (систолическое давление правого желудочка (СДПР) >40 мм рт. ст.), которые подверглись диагностической ГДБ в период с 2004 по 2016 год. Участники, не имеющие клинических призхнаков ЛГ, которые подверглись ГДБ в течение того же периода, были зарегистрированы как контрольная группа. Факторы, используемые при сопоставлении групп, включали возраст, пол и проведенные процедуры.

Результаты. В группу ЛГ вошли 45 участников, а в контрольную – 90. При этом 6 (13%) пациентов из группы ЛГ имели тяжелую форму данной патологии (СДПР >61 мм рт. ст.). Щипцовая биопсия и трансбронхиальная игольная аспирация выполнялись у 62 и 13% пациентов группе ЛГ и у 58 и у 13% участников контрольной группы соответственно. Общая частота кровотечений во время ГДБ существенно не различалась между группами (18 против 16%; p=0,742). Жизненные показатели, зарегистрированные через 2 ч после ГДБ, также существенно не различались. Не наблюдалось эпизодов сердечных аритмий или летальных исходов, связанных с ГДБ.

Выводы. Результаты свидетельствуют о том, что диагностические процедуры в виде ГДБ могут безопасно выполняться у пациентов с эхокардиографическими признаками ЛГ.

Ishiwata T. et al. Safety of diagnostic flexible bronchoscopy in patients with echocardiographic evidence of pulmonary hypertension Respir Investig. 2018 Oct 24. pii: S2212-5345(18)30245-4. doi: 10.1016/j.resinv.2018.08.009.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

Острый тонзиллофарингит

Острый тонзиллофарингит – острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки), при БГСА-генезе и в некоторых других случаях – общее инфекционное заболевание. Термин «острый тонзиллофарингит» является объединяющим для острого воспаления небных миндалин (острый тонзиллит) и острого воспаления задней стенки глотки (острый фарингит), однако в подавляющем большинстве случаев имеет место воспаление обеих локализаций (за исключением фарингита у пациента, перенесшего в анамнезе тонзиллэктомию).

Этиология и патогенез

Наиболее частыми возбудителями острого тонзиллофарингита являются респираторные вирусы (аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синтициальный вирус, риновирус и другие). Возможна роль энтеровирусов (Коксаки В и др.), вируса Эпштейна-Барр. Среди бактериальных возбудителей первостепенное значение имеет бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА, или *Streptococcus pyogenes*). С данным возбудителем связано от 5 до 15% случаев острых тонзиллофарингитов во взрослой популяции и 20-30% – у детей.

Ряд авторов указывают на определенную роль других бактериальных возбудителей, таких как стрептококки групп С и G, *Streptococcus pneumoniae, Arcanabacterium haemolyticum*, анаэробы, *Mycoplasma pneumonia* и *Chlamydia pneumonia*.

Доли различных инфекций в его этиологической структуре представлены в таблице 1.

Классификация

Классификация острого тонзиллофарингита основана на этиологическом принципе. В зависимости от степени поражения воспаления небных миндалин и задней стенки глотки выделяют несколько классических клинических форм острого тонзиллофарингита: катаральную (поражение слизистой оболочки), лакунарную (вовлечение лакунарного аппарата с образованием в лакунах налетов и гноя), фолликулярную (воспаление лимфоидных фолликулов), а также фибринозную, флегмонозную, язвенно-некротическую и смешанную формы.

Диагноз

Основной целью диагностики острого тонзиллофарингита является разграничение бактериальной (наиболее актуально стрептококковой (БГСА) и вирусной этиологии заболевания.

Клинические признаки и симптомы

Жалобы: Основной жалобой при остром тонзиллофарингите является дискомфорт или боль в горле, усиливающиеся при глотании. При неосложненном течении, как правило, боль имеет симметричный характер. В случае выраженного вовлечения в воспалительный процесс боковых столбов глотки и/или реактивного отека паратонзиллярной клетчатки возможна иррадиация в ухо, особенно выраженная при глотании. В раннем детском возрасте при невозможности вербализовать или правильно описать болевые ощущения обращают на себя внимание отказ ребенка от еды или от проглатывания пищи, предпочтение гомогенной или жидкой пищи.

Системные проявления: лихорадка (уровень лихорадки не коррелирует с этиологическим фактором и не может являться ориентиром для определения показаний к системной антибактериальной терапии; в редких случаях острый стрептококковый тонзиллофарингит может протекать с нормальной или субфебрильной температурой тела); ухудшение самочувствия (явления инфекционного токсикоза).

Местные проявления: гиперемия и отек небных миндалин, небных дужек, задней стенки глотки (реже – мягкого неба и язычка); налеты на небных миндалинах (реже на задней стенке глотки) – явления регионарного лимфаденита (увеличение, уплотнение, болезненность, переднешейных лимфатических узлов) – петехиальная энантема на мягком небе и язычке (симптом инфекционного заболевания БГСА-генеза – скарлатины).

Изолированная оценка наличия того или иного симптома (в т. ч. налетов на миндалинах) не позволяет дифференцировать вирусную и бактериальную этиологию заболевания. В течение последних десятилетий был предложен ряд ориентировочных клинических и клинико-параклинических шкал для балльной оценки вероятности стрептококковой инфекции и, соответственно, определения показаний к системной антибактериальной терапии (шкалы Walsh, Breese, Centor). Наибольшее распространение получила шкала McIsaac. Тем не менее опыт использования подобных шкал продемонстрировал их относительную неточность.

В таблице 2 приведены наиболее характерные сочетания симптомов при БГСА и вирусном остром тонзиллофарингите, хотя точная верификация диагноза должна включать этиологическую расшифровку (отсутствие или наличие БГСА).

Для орофарингеального кандидоза характерны относительно меньшая выраженность местных воспалительных реакций и наличие творожистых или крошковидных наложений, зачастую выходящих за пределы небных миндалин, при удалении которых обнажается эрозированная поверхность.

При поражении глотки филаментозными грибами (*Aspergillus, Penicillium, Mucor* и др.) клиническая картина несколько отличается характером патологических налетов и выраженностью местных симптомов.

Так, при аспергиллезе больных беспокоит сильная боль в горле, иногда иррадиирующая в ухо. Температура тела при этом остается субфебрильной. Явления интоксикации, как правило, выражены незначительно.

Таблица 1. **Доли различных инфекций в этиологической структуре острого тонзиллофарингита**

Возбудитель	Доля в этиологической структуре, %
Вирусы	
Риновирусы	20
Коронавирусы	>5
Аденовирусы	5
Вирус простого герпеса	4
Вирус парагриппа	2
Вирус гриппа	2
Бактерии	
β-гемолитический стрептококк	15-30
Стрептококки групп С и G	5-10
Смешанная аэробная/анаэробная флора	<1
Другое	<1
M. pneumonia	<1
Возбудитель не установлен	30

Таблица 2. **Наиболее типичные эпидемиологические и клинические признаки, сочетающиеся с острыми стрептококковым и вирусным тонзиллофарингитами**

Острый стрептококковый тонзиллофарингит	Острый вирусный тонзиллофарингит
• Внезапный дебют боли в горле • Возраст 5-15 лет • Лихорадка • Головная боль • Тошнота, рвота, боль в животе • Изолированные признаки воспаления в ротоглотке • Островчатый налет на миндалинах • Петехиальная энантема на мягком небе • Переднешейный лимфаденит • Наибольшая распространенность зимой и ранней весной • Анамнез контакта с больным со стрептококковым острым тонзиллофарингитом • Скарлатиновая сыпь	• Конъюнктивит • Острый ринит • Кашель • Диарея • Осиплость • Единичные афты полости рта • Вирусная экзантема

Лабораторные и инструментальные исследования

Выяснение причины заболевания (разграничение БГСА и вирусной этиологии) является ведущим в определении тактики лечения.

Однако информативность традиционных лабораторных исследований – уровня маркеров воспаления (лейкоцитоз, нейтрофилез, «сдвиг влево», СОЭ, С-реактивный белок, прокальцитонин) – крайне низкая. Несмотря на то что высокий уровень маркеров воспаления несколько чаще отмечается при бактериальном остром тонзиллофарингите, он возможен и при вирусном происхождении воспаления, в то время как низкие их уровни ни в коем случае не исключают стрептококковой этиологии.

В связи с этим единственным инструментом диагностики остается выделение БГСА в материале с небных миндалин и задней стенки глотки путем:

а) бактериологического культурального исследования;

б) использования экспресс-тестов на поверхностный антиген БГСА.

Бактериологическое культуральное исследование

Чувствительность и специфичность бактериологического исследования при соблюдении всех условий забора материала, транспортировки и инкубации оцениваются как близкие к 100%. Бактериологическое исследование материала с небных миндалин и задней стенки глотки проводится в микробиологической лаборатории с использованием 5% бараньего кровяного агара или с добавлением эритроцитарной массы. Предварительный результат может быть оценен через 24 ч, окончательный – через 48-72 ч.

Экспресс-тесты

Из средств экспресс-диагностики в настоящее время используются тесты II поколения, основанные на методе иммуноферментного анализа или иммунохроматографии (в зависимости от производителя). Экспресс-тестирование предполагает получение результата «у постели больного» в течение 4-10 мин. Анализ выполняется врачом и не требует наличия специальной лаборатории. Средние специфичность и чувствительность современных тест-систем составляют 94 и 97% соответственно. Подобные характеристики позволяют избегать дублирующего бактериологического исследования при отрицательном результате экспресс-теста, как это делалось раньше.

Условия забора материала для бактериологического исследования или выполнения экспресс-теста:

- до начала антибактериальной терапии;
- до утреннего туалета полости рта, натощак или через 2 ч после еды;
- под контролем орофарингоскопии;
- следует избегать контакта с зубами и языком;
- материал получают из устьев крипт небных миндалин и задней стенки глотки.

При несоблюдении описанных выше условий информативность диагностических методов снижается, поэтому приходится принимать во внимание данные анамнеза и клинической картины.

Исследование уровня антистрептолизина-О (АСЛ-О) сыворотки крови является инструментом исключительно ретроспективной диагностики, т. к. он повышается лишь на 7-9-й день стрептококковой инфекции, а также может отражать ранее перенесенные заболевания или хроническую инфекцию.

Кроме того, согласно МУ 3.1.1082-01 «Эпидемиологический надзор за дифтерийной инфекцией», для наблюдения за распространением токсигенных коринебактерий дифтерии бактериологическое обследование на их наличие необходимо проводить с диагностической целью всем больным при подозрении на дифтерийную этиологию заболевания, в т. ч. больным острым тонзиллофарингитом с патологическим выпотом на миндалинах.

Верификация конкретного возбудителя (аденовирус, вирус парагриппа и др.) при вирусном заболевании в большинстве случаев не имеет практической ценности, поскольку не влияет на лечебную тактику и может быть использована только для научно-исследовательских целей. Исключение могут составлять лишь случаи подозрения на грипп и инфекционный мононуклеоз в связи с особенностями ведения таких пациентов с применением средств этиотропного лечения.

Выделение при микробиологическом исследовании грибов должно интерпретироваться в контексте клиники заболевания и фарингоскопической картины, т. к. они могут присутствовать в ротоглотке и в норме.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальной диагностики требуют обычно синдром боли в горле и фарингоскопические признаки воспаления. Необходимо помнить, что боль в горле может быть симптомом многих местных и системных воспалительных процессов.

Боль в горле и фарингоскопические изменения могут возникать при механическом и химическом раздражении (гастроэзофагеальный рефлюкс, курение, использование ингаляционных глюкокортикоидов, стекание отделяемого по задней стенке глотки при постназальном синдроме и интраназальных лекарственных препаратов и т. д.). В связи с особенностями иннервации боль в глотке также может быть симптомом нефарингеальных нозологических процессов – патологии уха, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний щитовидной железы, невралгии языкоглоточного нерва, инородных тел респираторного тракта, синдрома Игла-Стерлинга и некоторых других.

Далее представлена дифференциальная диагностика различных состояний, которые могут быть причиной боли в горле.

Самая вероятная причина: вирусный фарингит.

Наиболее опасные заболевания, симулирующие острый тонзиллофарингит:

• сердечно-сосудистые (иррадиация болей в области глотки): стенокардия; инфаркт миокарда;

• злокачественные новообразования: рак ротоглотки и полости рта.

Инфекции: острый эпиглоттит (чаще в детском возрасте); перитонзиллярный абсцесс; окологлоточный, боковоглоточный и заглоточный абсцессы; дифтерия; ВИЧ-инфекция.

Болезни крови: агранулоцитоз, острый лейкоз.

Источники неверного диагноза:

• инородные тела;

• инфекционный мононуклеоз;

• кандидозный стоматит: у грудных детей; при ингаляциях кортикостероидов; на фоне сахарного диабета;

• болезни, передающиеся половым путем: фарингит, вызванный *Neisseria gonorrhoeae*; фарингит, вызванный вирусом простого герпеса 2 типа; сифилис;

• острый тиреоидит;

• раздражение верхних дыхательных путей (табачным дымом, химическими веществами);

• дыхание ртом.

Редкие причины: системная склеродермия; саркоидоз; срединная гранулема лица; туберкулез.

Состояния, вызывающие боли в горле:

• побочное действие лекарственных средств и интоксикация;

• анемия;

• болезни щитовидной железы (острый тиреоидит);

• болезни позвоночника.

Психические нарушения и симуляция

Для исключения инфекционного мононуклеоза (острой Эпштейна-Барр-вирусной или цитомегаловирусной инфекции) необходимы оценка всех доступных пальпации групп лимфатических узлов, определение размеров печени и селезенки.

В подозрительных случаях (на инфекционный мононуклеоз) необходимо лабораторное исследование, однако нужно помнить, что даже такие ранние маркеры, как «атипичные мононуклеары» и иммуноглобулины М к EBV или CMV, могут появляться только на 4-7-е сутки заболевания.

Любые признаки асимметрии зева, задней стенки глотки, боковых столбов глотки, односторонний отек шеи в обязательном порядке должны рассматриваться как возможный гнойный процесс в клетчаточных пространствах шеи, а также вызывать онкологическую настороженность.

Язвенно-некротические процессы в ротоглотке зачастую могут быть следствием специфической инфекции, иммунодефицита или аутоиммунных процессов.

При атипичной фарингоскопической картине и/или неэффективности стандартной терапии необходимо исключение таких инфекций, как гонорея, сифилис.

Также при упорных, не поддающихся обычной терапии болях в горле требуется проведение дифференциальной диагностики с рядом синдромов, развивающихся при некоторых системных заболеваниях и болезнях нервной системы.

Синдром Plummer-Vinson возникает у женщин в возрасте от 40 до 70 лет на фоне железодефицитной анемии. Синдром Шегрена – аутоиммунное заболевание, сопровождающееся, помимо выраженной сухости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, диффузным увеличением слюнных желез. Для синдрома Eagle (стилалгии) характерны сильные постоянные, часто односторонние боли в горле, вызванные удлинением шиловидного отростка, который расположен на нижней поверхности височной кости и может прощупываться над верхним полюсом небной миндалины. Целый ряд невралгий (языкоглоточного или блуждающего нерва) также может быть причиной болей в горле, особенно у пожилых людей.

Лечение

В подавляющем большинстве случаев лечение может проводиться амбулаторно. Учитывая инфекционный характер заболевания (как при вирусной, так и при бактериальной этиологии), в ряде случаев пациенты требуют изоляции из организованных коллективов и назначения соответствующего эпидемиологического режима дома (использование масок, проветривание).

Показания к госпитализации:

• тяжелое состояние (инфекционный токсикоз, требующий инфузионной терапии);

• социальные (необходимость изоляции из ограниченных коллективов (детские дома, интернаты, воинские части, тюрьмы и т. п.) или заведомо низкая комплаентность (дети из неблагополучных семей и т. д.);

• наличие гнойных осложнений (паратонзиллярный, парафарингеальный, ретрофарингеальный абсцессы, гнойный лимфаденит и др.);

• наличие фоновых заболеваний с вероятностью декомпенсации на фоне острого воспалительного процесса.

Немедикаментозное лечение

В первые дни заболевания рекомендуется ограничение физической активности с целью предупреждения осложнений. Больному необходимо выделить отдельную посуду, полотенце, максимально ограничить контакт с окружающими, особенно с детьми. Рекомендуют обильное питье (фруктовые соки, чай с лимоном, настой шиповника, боржоми и пр.), щадящую, нераздражающую, преимущественно молочно-растительную диету, богатую витаминами.

После ликвидации местных и общих проявлений заболевания следует выждать 2-3 дня перед тем, как разрешить приступать к работе. В последующие 3-4 недели рекомендуют соблюдать щадящий режим: ограничить физическую нагрузку, избегать переохлаждения.

Хирургическое лечение

В случае диагностики паратонзиллярного абсцесса проводят хирургическое лечение, которое состоит в широком вскрытии абсцесса или проведении абсцесстонзиллэктомии. После вскрытия абсцесса показана тонзиллэктомия, которая обычно проводится через месяц.

Медикаментозное лечение

Системная антибактериальная терапия

В настоящее время единственным показанием к системной противомикробной терапии иммунокомпетентных лиц является стрептококковый (БГСА) генез воспаления (за исключением крайне редких случаев дифтерии, гонококкового тонзиллита и некоторых других специфических бактериальных процессов). В связи с этим крайне важна этиологическая дифференциальная диагностика, о чем было сказано выше. Таким образом, системная антибактериальная терапия показана 20-30% детей и 5-15% взрослых с острым тонзиллофарингитом.

Целями системной антибактериальной терапии при остром стрептококковом тонзиллофарингите являются:

• эрадикация возбудителя (БГСА);

• профилактика осложнений («ранних» гнойных и «поздних» аутоиммунных);

• ограничение очага инфекции (снижение контагиозности);

клиническое выздоровление.

Выбор препарата

Антибиотикотерапия острого стрептококкового тонзиллофарингита отличается от таковой при других респираторных бактериальных инфекциях (острый бактериальный риносинусит, острый средний отит, пневмония) в силу известности целевого микроорганизма. 100% штаммов БГСА in vitro чувствительны к природному пенициллину и, соответственно, ко всем бета-лактамным препаратам последующих генераций.

В связи с этим стартовым препаратом для лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита остается пенициллин (феноксиметилпенициллин внутрь).

Альтернативным препаратом с меньшей кратностью приема является амоксициллин. Необходимо помнить, что аминопенициллины (в т. ч. амоксициллин) противопоказаны при инфекционном мононуклеозе в связи с высокой вероятностью развития токсико-аллергических реакций (т. н. ампициллиновой, или амоксициллиновой, сыпи). Поэтому в случаях острого тонзиллофарингита, подозрительных на инфекционный мононуклеоз и требующих при этом назначения системной антибактериальной терапии, рационально использовать феноксиметилпенициллин, цефалоспорины и макролиды.

Несмотря на существующую по сей день 100% чувствительность in vitro всех известных штаммов БГСА к пенициллину, появились наблюдения случаев его клинической и микробиологической неэффективности в связи с инактивацией антибиотика бета-лактамазами ко-патогенов в глотке и феноменом интернализации (внутриклеточным расположением) БГСА.

О клинической неэффективности можно говорить при отсутствии положительной динамики (купирование лихорадки, уменьшение болевого синдрома) в течение 48-72 ч. В подобном случае требуется пересмотр диагноза (вероятное течение ОРВИ, инфекционного мононуклеоза), а при уверенности в стрептококковом генезе – смена антибактериального препарата.

У пациентов с доказанной аллергией на бета-лактамные антибиотики возможно назначение пероральных цефалоспоринов II-III поколения, поскольку вероятность перекрестных аллергических реакций с пенициллинами составляет 1,9 и 0,6% для II и III поколения соответственно.

В случае наличия в анамнезе анафилактических реакций на бета-лактамные препараты или доказанной аллергии на цефалоспорины II-III поколения, предшествовавшего приема бета-лактамных антибиотиков по другим показаниям или неэффективности стартовой терапии бета-лактамным антибиотиком целесообразно использовать макролиды или линкозамиды.

Преимуществом макролидов является их способность действовать как на атипичные копатогены, так и на внутриклеточно расположенный БГСА (при феномене интернализации). Среди макролидных антибиотиков кларитромицин имеет наиболее сбалансированную фармакокинетику: высокие тканевые концентрации, что позволяет достичь эрадикации возбудителя, а также достаточно высокую концентрацию в плазме крови, что может быть важно для предотвращения осложнений.

Длительность терапии, необходимая для эрадикации БГСА, составляет 10 дней, за исключением азитромицина (5 дней). В прямом сравнительном исследовании эффективности 10-дневного курса кларитромицина и 5-дневного курса азитромицина было продемонстрировано преимущество кларитромицина по проценту эрадикации возбудителя. Также последние данные демонстрируют, что широкое использование азитромицина вследствие его фармакокинетических особенностей (длительное, в течение 3 нед, выведение из организма) может ускорять развитие резистентности.

При заведомо низкой комплаентности (по социальным показаниям), а также при наличии в анамнезе у пациента или ближайших родственников ревматической лихорадки) в качестве альтернативы курсу пероральной антибактериальной терапии возможно однократное внутримышечное введение бензатин-пенициллина.

Суточные дозы, режим введения антибиотиков отражены в таблице 3.

Таблица 3. **Суточные дозы и режим введения антибиотиков при остром стрептококковом тонзиллите**

Антибиотик	Доза		Связь с приемом пищи	Длительность лечения
	взрослые	дети		
Препараты выбора				
Феноксиметилпенициллин	1,5 г/сут в 3 приема	При m <25 кг 0,375 г/сут в 2 приема, при m >25 кг 750 мг/сут в 3 приема	За 1 ч до еды	10 дней
Амоксициллин*	1,5 г/сут в 3 приема или 2,0 г/сут в 2 приема	50 мг/кг/сут в 2-3 приема	Независимо	10 дней
Бензатин-пенициллин**	2,4 млн ЕД в/м	При m <27 кг 600 тыс. ЕД, при m >27 кг 1,2 млн ЕД в/м	Независимо	Однократно
Цефалексин	1,0 г в 2 приема	40 мг/кг/сут в 2 приема	За 30-60 мин до еды	10 дней
При аллергии на пенициллины				
Цефуроксим аксетил	1,0 г/сут в 2 приема	20 мг/кг/сут в 2 приема	Сразу после еды	10 дней
Цефтибутен	400 мг/сут в 1 прием	9 мг/кг/сут в 1 прием	Независимо	10 дней
Цефиксим	400 мг/сут в 1 прием	8 мг/кг/сут в 1 прием	Независимо	10 дней
Цефдиторен	400 мг/сут в 2 приема	С 12 лет	Во время или сразу после еды	10 дней
При аллергии на пенициллины и цефалоспорины				
Эритромицин***, ****	1,5 г/сут в 3 приема	40 мг/кг/сут в 3 приема	За 1 ч до еды	10 дней
Азитромицин****	500 мг/сут в 1 прием	12 мг/кг/сут в 1 прием	За 1 ч до еды	5 дней
Кларитромицин****	500 мг/сут в 2 приема	15 мг/кг/сут в 2 приема	Независимо	10 дней
Джозамицин	1,0 г/сут в 2 приема	40 мг/кг/сут в 2 приема	Между приемами пищи	10 дней
Мидекамицин	1,2 г/сут в 3 приема	50 мг/кг/сут в 2 приема	За 1 ч до еды	10 дней
Спирамицин	6 млн МЕ/сут в 2 приема	При m >20 кг 300 тыс. МЕ/кг/сут в 2 приема	Независимо	10 дней
Клиндамицин*****	0,6 г/сут в 4 приема	20 мг/кг/сут в 3 приема	С большим объемом воды	10 дней
Линкомицин*****	1,5 г/сут в 3 приема	30 мг/кг/сут в 3 приема	За 1 ч до еды	10 дней

*Примечания: * с осторожностью при подозрении на инфекционный мононуклеоз; ** целесообразно назначать при: а) сомнительной комплаентности (исполнительности) пациента в отношении перорального приема антибиотиков; б) наличии ревматической лихорадки в анамнезе у больного или ближайших родственников; в) неблагоприятных социально-бытовых условиях; г) вспышках А-стрептококковой инфекции в детских дошкольных учреждениях, школах, интернатах, училищах, воинских частях и т. п.; *** для эритромицина характерно наиболее частое по сравнению с другими макролидами развитие нежелательных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта; **** отмечается рост резистентности БГСА к макролидам, при этом уровень резистентности к 14- и 15- членным макролидам может быть несколько выше, чем к 16-членным (джозамицин, спирамицин, мидекамицин); ***** с приемом линкосамидов наиболее часто ассоциировано развитие псевдомембранозного колита; при MLSg-фенотипе резистентности отмечается одновременное отсутствие чувствительности ко всем макролидам и линкосамидам.*

Продолжение на стр. 72.

образования тромбина. Ривароксабан быстро абсорбируется, обладает высокой биодоступностью (60-80%) и достигает пика концентрации в плазме примерно через 2,5-4 ч после перорального приема [15]. Примерно 30% ривароксабана экскретируется с мочой. Метаболизм этого ЛП происходит при участии изофермента CYP 3A4 [16]. Период полужизни ривароксабана составляет около 5-9 ч у пациентов с нормальной функцией почек и печени [17]. Более высокий уровень ривароксабана может определяться у пациентов с нарушением почечной и печеночной функций, т. к. одна треть препарата выводится почками и около двух третей метаболизируется в печени.

Андексанет альфа – антидот для ривароксабана и апиксабана

Андексанет альфа представляет собой рекомбинантный модифицированный человеческий фактор Ха. Андексанет альфа утвежден FDA в мае 2018 г. и предназначен для пациентов, получающих ривароксабан или апиксабан для отмены антикоагуляционного эффекта из-за опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения. Андексанет альфа – это молекула, которая высокоаффинно связывает прямые ингибиторы фактора Ха и дозозависимо блокирует их действие [18].

Основные замены в модифицированном факторе Ха (рис. 5):

1. В положении 419 каталитического центра аминокислота серин заменена на аланин. В связи с этим молекула теряет каталитическую активность при расщеплении протромбина.
2. Удален участок, содержащий GLA-домены. Без этого домена модифицированный фактор Ха не может связываться с мембраной, встраиваться в протромбиновый комплекс и оказывать прокоагулянтное действие.
3. Белок модифицирован для снижения иммуногенности.

В серии экспериментов in vitro и in vivo было показано, что андексанет альфа быстро и дозозависимо инактивирует ингибиторы фактора Ха, что было подтверждено коагулогическими тестами [19-21].

Дозирование андексанета альфа

Существует два режима дозирования. Введение андексанета альфа в виде внутривенного (IV) болюса со скоростью 30 мг/мин с последующей непрерывной инфузией в течение 120 мин (табл. 1).

Рекомендуемое дозирование андексанета альфа на основе специфичности, дозы и времени после введения последней дозы ингибитора фактора Ха представлено в таблице 2.

Таблица 1. **Дозирование андексанета альфа**

Доза	Инициальный IV болюс	Последующая IV инфузия
Низкая доза	400 мг при скорости 30 мг/мин	4 мг/мин в течение 120 мин
Высокая доза	800 мг при скорости мг/мин	8 мг/мин в течение 120 мин

Таблица 2. **Рекомендуемое дозирование андексанета альфа на основе специфичности, дозы и времени после введения последней дозы ингибитора фактора Ха**

Ингибитор фактора Ха	Последняя доза ингибитора фактора Ха	<8 часов или неизвестно	≥8 часов
Ривароксабан	≤10 мг	Низкая доза	Низкая доза
Ривароксабан	>10 мг/неизвестно	Высокая доза	
Апиксабан	≤5 мг	Низкая доза	
Апиксабан	>5 мг/неизвестно	Высокая доза	

Рис. 5. Андексанет альфа: генно-инженерная версия человеческого фактора Ха

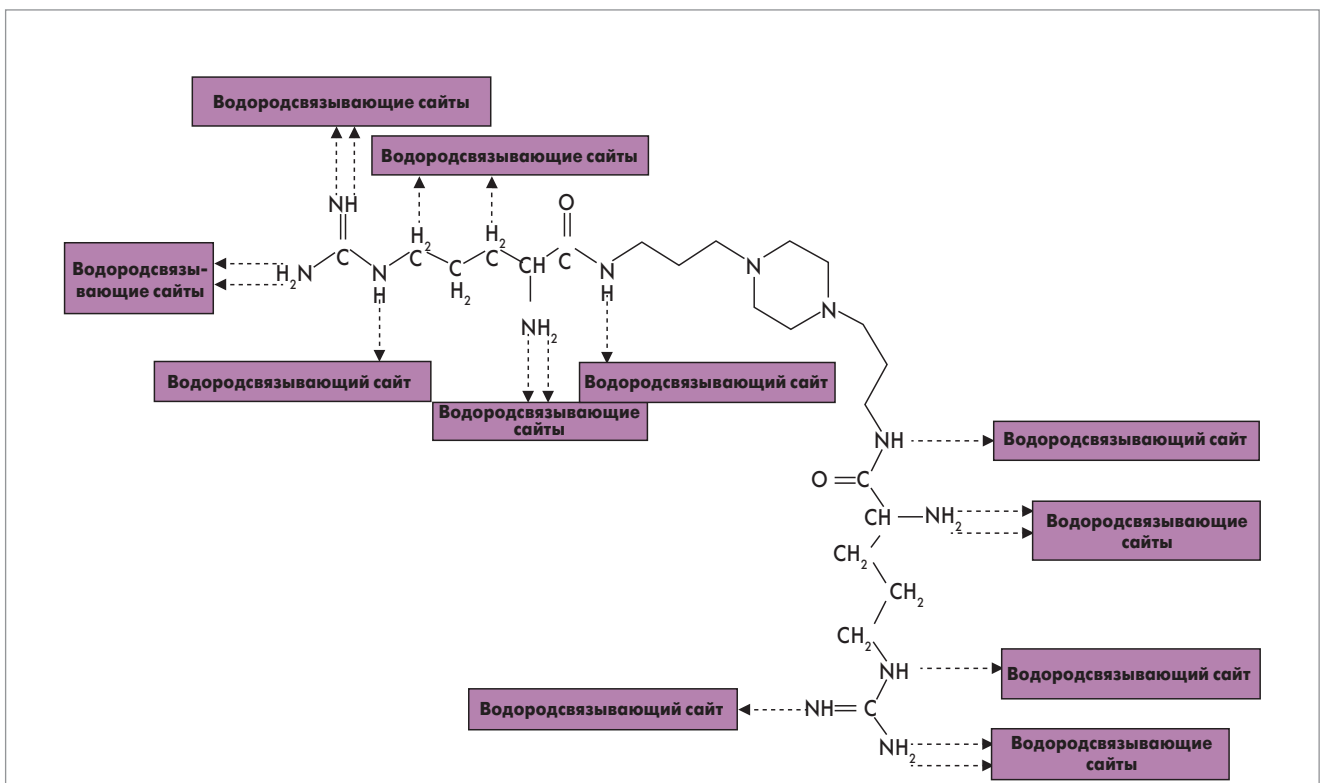


Рис.6. Структурная формула цирапарантага. Инактивация антикоагулянтов для факторов IIa, Xa и гепаринов посредством нековалентного связывания целевых сайтов с водородом

III. Цирапарантаг

Цирапарантаг – небольшая водорастворимая молекула с молекулярной массой 512 Da, которая изначально была синтезирована в качестве антидота к гепарину. Связывается с нефракционированными, низкомолекулярными гепаринами и пероральными антикоагулянтами прямого действия, такими как дабигатран, ривароксабан и апиксабан [22-24]. Цирапарантаг инактивирует антикоагулянты посредством нековалентного связывания водорода, который блокирует связь с целевыми сайтами факторов IIa, Xa и гепаринов (рис. 6).

Антидот не связывается с белками плазмы, в том числе с альбумином. Кроме того, было показано, что препарат не взаимодействует с основными сердечно-сосудистыми, противоэпилептическими и обезболивающими лекарственными препаратами. Сейчас заканчивается III фаза клинических испытаний цирапарантага [25].

Заключение

На сегодняшний день НОАК заняли определенное место в клинической практике в качестве лекарственных препаратов для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений. Безопасность применения НОАК определяется наличием антидотов, способных быстро и эффективно устранять возникающие геморрагические осложнения. Утвержденными FDA антидотами являются идаруцизумаб для дабигатрана (зарегистрирован в Украине) и андексанет альфа для ривароксабана или апиксабана. Лекарственный препарат цирапарантаг (REP977) как инактиватор антикоагулянтов для факторов IIa, Xa и гепаринов находится в стадии клинических исследований.

Список литературы находится в редакции.

Застосування комбінації каптоприлу з гідрохлортіазидом (Каптопрес) у терапії артеріальної гіпертензії та неускладнених гіпертензивних кризів

Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) на сьогодні сягає пандемічних обсягів. Лише в США зареєстровано 80 млн пацієнтів з АГ (James P.A. et al., 2014). При цьому хронічна АГ – відомий фактор ризику серцево-судинних захворювань, у т. ч. серцевої недостатності та інсультів (Centers for Disease Control and Prevention, 2012).

Гіпертензивні кризи (ГК) протягом життя розвиваються в 1-2% хворих на АГ, що, враховуючи значну поширеність АГ, є дуже високим показником (McRae R.P., Liebson Jr. P.R., 1986; Vidt D.G., 1986). Швидке розпізнавання та адекватне лікування ГК надзвичайно важливі для запобігання ураженню органів-мішеней, розвитку інших ускладнень і смерті.

ГК поділяють на ускладнені та неускладнені. У разі неускладнених ГК ушкодження органів-мішеней відсутні, спостерігається лише значно підвищений артеріальний тиск (АТ) (Marik P.E., Varon J., 2007). Ускладнені ГК, своєю чергою, характеризуються розвитком або прогресуванням уражень органів-мішеней: мозку, серця, нирок, очей. Ушкодження органів-мішеней малоймовірне при діастолічному АТ (ДАТ) <130 мм рт. ст., за винятком дітей та вагітних жінок (Rey E. et al., 1997).

Механізм розвитку гіпертонічної хвороби, відомої як первинна АГ, зокрема ГК, точно не встановлений. Однак відомо, що раптовий початок ГК є наслідком накладання впливу тригерного фактора на вже наявну хронічну АГ. Медіаторами швидкого зростання АТ є гуморальні вазоконстриктори, після цього починають діяти ендогенні компенсаторні механізми, що мають протидіяти вазореактивності (Ault M.J., Ellrodt A.J., 1985; Wallach R. et al., 1980). У розвитку ГК також беруть участь запалення та ендотеліальна дисфункція (Okada M. et al., 1998).

Діагностика ГК передусім предбачає ретельний збір анамнезу. Лікар повинен з'ясувати:

- тривалість попередньої АГ та успішність її контролю;
- анамнез вживання ліків, здатних підвищувати АТ (наприклад, нестероїдних протизапальних препаратів);
- анамнез синдрому обструктивного апное сну, а також оцінити фактори кардіоваскулярного ризику та коморбідні стани.

Фізикальне обстеження має включати:

- аускультацію тонів і шумів серця, судин шиї та ниркових артерій;
- визначення неврологічного дефіциту;
- огляд очного дна;
- оцінювання пульсу на верхніх та нижніх кінцівках;
- огляд та пальпацію живота (з метою виявлення аневризми аорти).

Слід також оцінити АТ на обох руках, сатурацію крові киснем, частоту серцевих скорочень (ЧСС) (Papadopoulos D.P. et al., 2010). Останній параметр є дуже важливим. У нещодавньому дослідженні нормальна ЧСС асоціювалася з діагнозом неускладненого ГК, при цьому пацієнти з ускладненими кризами мали підвищену ЧСС. Виявилося, що тахікардія пов'язана з недостатністю лівого шлуночка гіпертензивного генезу. Цікаво, що ЧСС <100 уд./хв може бути високоспецифічним предиктором неускладненого ГК. Разом з тим ні систолічний АТ (САТ), ні ДАТ не дозволили передбачити наявність ускладнень (Bannay R. et al., 2013).

Основні лабораторні обстеження включають:

- загальний аналіз сечі (щоб виявити протеїнурію, еритроцитурію, циліндри);
- при підозрі на феохромоцитому проводиться визначення метанефринів сечі;
- біохімічний аналіз крові (креатинін, сечовина).

Найбільш важливими інструментальними методами є:

- електрокардіографія (щоб виявити ішемію чи інфаркт міокарда, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка);
- рентгенографія органів грудної клітки (для виявлення кардіомегалії чи набряку легень);
- комп'ютерна томографія головного мозку (при підозрі на інсульт);
- комп'ютерна томографія грудної клітки або трансезофагеальна ехокардіографія (при підозрі на розшарування аорти) (Papadopoulos D.P. et al., 2010).

Неускладнені ГК не потребують госпіталізації (Varon J., 2009), підвищений АТ у таких випадках слід знижувати поступово протягом доби, оскільки більш швидке зниження асоціюється з більшою частотою ускладнень (Strandgaard S. et al.,1973). Що стосується лікування, у разі неускладнених ГК контроль АТ варто відновлювати за допомогою невисоких доз пероральних медикаментів, тому що метою є поступове зниження АТ (Varounis C. et al., 2016). Прогноз для неускладненого ГК є сприятливим, смертність становить лише 0,8% (Gonzalez-Pacheco H. et al., 2013).

Незважаючи на надзвичайно широкий спектр сучасних антигіпертензивних препаратів, кількість яких екстенсивно зростає, класичний інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) каптоприл більше 30 років успішно застосовується в терапії АГ. Каптоприл часто призначають при ГК як перорально, так і сублінгвально. Ефективність та швидкість каптоприлу в зниженні АТ підтверджені в кількох дослідженнях (Kazerani H. et al., 2009; Ceyhan B. et al., 1990).

H. Kazerani та співавт. (2009) вказують, що деякі більш нові препарати є дороговартісними, а інші мають серйозні побічні ефекти, як-от ніфедипін (рефлекторна тахікардія, головний біль тощо). Це зумовлює потребу в застосуванні доступних і добре вивчених класичних медикаментів, зокрема каптоприлу. Автори зауважують, що останній знижує АТ, але не погіршує кровоток у мозку та нирках. K. Gemici та співавт. (1999), порівнюючи сублінгвальні каптоприл (25 мг) та ніфедипін (10 мг) при лікуванні ГК, виявили однакову ефективність, однак у групі каптоприлу побічні явища виникли в 3 пацієнтів, а в групі ніфедипіну – у 23. На думку авторів, ці результати можна пояснити пригніченням активності симпатичної нервової системи під дією каптоприлу.

Таблиця. **Ефективність перорального та сублінгвального каптоприлу**

Час (хв)	Пероральний каптоприл (n=28)		Сублінгвальний каптоприл (n=43)	
	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
0	182±21	99±14	185±21	99±12
5	172±21	94±13	178±23	98±13
15	165±17	89±9	170±23	93±14
30	158±19	87±8	160±20	91±9
45	152±15	84±8	153±17	86±9
60	147±11	81±6	147±13	83±7

Висока швидкість настання ефекту після прийому каптоприлу пов'язана з відсутністю потреби в попередній біотрансформації в печінці. Антигіпертензивна дія каптоприлу розвивається через 15-30 хв після перорального прийому; пік дії – через 1-2 год, тривалість ефекту становить 6-10 год (Hermsmeyer K. et al., 1981; Veterans Administration Cooperative Study Group, 1984).

У дослідженні E. Karakilic і співавт. (2012) було порівняно антигіпертензивну дію каптоприлу при пероральному та сублінгвальному застосуванні. Автори виявили однаково високу ефективність при будь-якому способі вживання (табл.).

Крім антигіпертензивної дії, каптоприл знижує тиск наповнення шлуночків і судинний опір. Лікування каптоприлом після перкутанного коронарного втручання знижує навантаження на лівий шлуночок, зменшує ймовірність раннього ремоделювання міокарда, підтримує фракцію викиду на належному рівні та поліпшує здатність міокарда до розслаблення (Antonelli L. et al., 2015). У нещодавньому дослідженні X. Gong і співавт. (2018) одночасне призначення каптоприлу та валсартану пацієнтам з гострим інфарктом міокарда після перкутанного коронарного втручання запобігало ремоделюванню лівого шлуночка, збільшувало його фракцію викиду та знижувало вираженість запалення.

Іншою нещодавно виявленою сприятливою характеристикою каптоприлу є нейропротекція (Tao M.X. et al., 2018). Автори дослідження вказують, що механізми його нейропротекторної дії продовжують вивчатися, і в майбутньому це може мати практичне значення для застосування каптоприлу в профілактиці та лікуванні інсультів.

У нових рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з лікування АГ (2018) надається більшого значення подвійним фіксованим комбінаціям у контролі АТ. Найбільш поширена двокомпонентна комбінація – поєднання каптоприлу з діуретиком гідрохлортіазидом (ГХТЗ). Останній має потенціюючу дію на ІАПФ, збільшуючи ймовірність досягнення цільових показників тиску в разі застосування комбінації. У дослідженні P. Zhang і співавт. (2017) за участю 1333 осіб з АГ та високим рівнем вживання натрію призначення ГХТЗ у дозі 25 мг/добу забезпечувало зниження АТ на 11,0/5,8, 13,6/7,1, та 11,5/5,3 мм рт. ст. через 15, 30 та 60 днів відповідно. При порівнянні ГХТЗ з телмісартаном було встановлено, що останній більш виражено знижує ДАТ, хоча стосовно САТ цим препаратам властива однакова активність. Відомо, що додавання ГХТЗ до ІАПФ значно посилює антигіпертензивну дію останніх.

Препарат Каптопрес (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») містить 50 мг каптоприлу та 25 мг ГХТЗ в одній таблетці. Серед ефектів Каптопресу слід відзначити: антигіпертензивну дію без компенсаторного підвищення частоти ЧСС, підвищення чутливості тканин до інсуліну, зменшення гіпертрофії міокарда, протидію проліферації гладком'язових клітин судин, підвищення фібринолітичної активності крові, а також сечогінний, антиоксидантний, ангіо- та нефропротекторний вплив.

Сполучення каптоприлу з ГХТЗ перевірено багаторічним досвідом застосування. Зокрема, у дослідженні C. Creisson і співавт. (1986) взяли участь 56 пацієнтів похилого віку (72,1±4,1 року), яких було рандомізовано в групи фіксованої комбінації каптоприлу / ГХТЗ (50/25 мг/добу 1 р/день) або плацебо. Через 12 тиж у групі лікування частка осіб, в яких АТ досяг нормальних значень, становила 96,6 проти 3,7% у групі плацебо. Значущих побічних ефектів, гематологічних чи біохімічних змін зафіксовано не було. L. Andren і співавт. (1983) відзначили, що комбінація каптоприл / ГХТЗ дозволила досягти нормотензії в тих осіб, яким не вдалося достатньо знизити АТ на тлі монотерапії каптоприлом. Зазначена комбінація знижувала тиск у горизонтальному положенні на 31/17 мм рт. ст., а у вертикальному – на 33/18 мм рт. ст. Додавання ГХТЗ до атенололу забезпечило зниження АТ у горизонтальному та вертикальному положеннях на 21/10 мм рт. ст. та 23/13 мм рт. ст. відповідно, що приблизно на третину менше, ніж ефект від ГХТЗ у поєднанні з каптоприлом. Автори зауважили, що внаслідок синергетичної дії ГХТЗ потенціює ефект каптоприлу більш виражено, ніж вплив атенололу.

Отже, Каптопрес (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») є важливим препаратом для лікування АГ, зокрема ліквідації неускладнених ГК. Класичний ІАПФ каптоприл та добре вивчений діуретик ГХТЗ, що входять до цієї фіксованої комбінації, протягом тривалого часу застосування підтвердили високу ефективність і відмінний профіль безпеки. При цьому компоненти Каптопресу продовжують вивчатися не лише в контексті АГ. Виявлено, наприклад, що каптоприл демонструє активність при інших серцево-судинних захворюваннях, зокрема має протизапальну дію, запобігає формуванню серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при інфаркті міокарда, забезпечує нейропротекцію при інсультах. Доступність Каптопресу робить його незамінним антигіпертензивним засобом у домашній аптечці кожної української родини.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

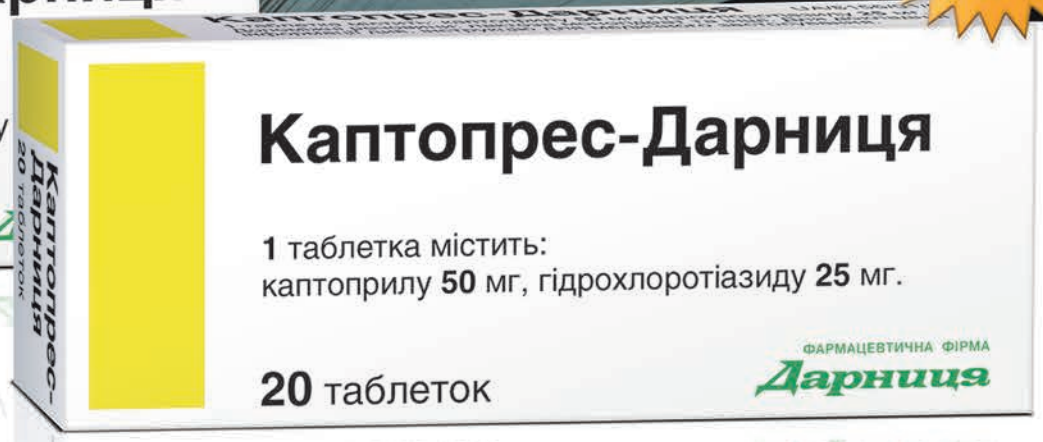
Каптопрес-Дарниця

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця

ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ*

ЛІДЕР СЕРЕД АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ[1]

ЯКІСТЬ ПІДТВЕРДЖЕНО СЕРТИФІКАТОМ GMP



Каптопрес-Дарниця Р.п. № UA/8156/01/02 від 03.01.2018 р. **Склад:** 1 таблетка містить каптоприлу 50 мг, гідрохлоротіазиду 25 мг
Каптопрес-12,5-Дарниця Р.п.UA/8156/01/01 від 03.01.2018 р. **Склад:** 1 таблетка містить каптоприлу 50 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг
Лікарська форма. Таблетки **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Каптоприл і діуретики. Код АТС С09В А01. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до каптоприлу, інших інгібіторів АПФ, до гідрохлоротіазиду, інших препаратів, похідних сульфонаміду, або до інших компонентів препарату; наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку під час лікування іншими інгібіторами АПФ; вроджений (ідіопатичний) ангіоневротичний набряк та інші. **Побічні реакції.** Головний біль, сонливість, порушення смаку, запаморочення, парестезії, сухий, подразливий (непродуктивний) кашель, стомлюваність, нечіткість зору, біль у м'язах, м'язовий спазм та інші **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

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

1. За даними роздрібного аудиту Системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research», серед топ-10 брендів з урахуванням маркетуючої організації АТС класів код (2): С02, С03, С07, С08, С09, що відносяться до групи антигіпертензивних препаратів, за період сумарно з 2009 по 2017 роки в грошовому вираженні. Лист ООО «Проксіма Рісерч» № 76 від 18 січня 2018 р.

Інформація призначена виключно для розміщення в спеціалізованих виданнях, розповсюдження на конференціях, симпозіумах, семінарах, з медичної тематики

www.choice-of-the-year.com.ua
*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

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

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

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.
Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:
1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.
Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).
Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію.
Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.
Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.
Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.
Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;
- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.
Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.
Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Виробник.Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
За детальною інформацією звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. зі змінами, затвердженими Наказом МОЗ України 11.05.2018 №907 Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Standards of Medical Care in Diabetes—2017, Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017, S1-S135.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Сіофор зі змінами від 11.05.2018.

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

UA_Siof_01_2018_V1_Print. Затверджено до друку: 18.06.2018

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

BERLIN-CHEMIE MENARINI