



Академік НАМН України  
**Микола Тронько**



**Виклики та реалії сучасної  
ендокринологічної служби**

Читайте в рубриці **Ендокринологія**  
на сторінці **50**

Доктор медичних наук, професор  
**Ігорь Скрыпник**



**Настоящее и будущее терапии  
воспалительных заболеваний  
кишечника: 14-й конгресс ЕССО  
под руководством Обеликса**

Читайте на сторінці **28**

Доктор медичних наук, професор  
**Аста Баранюскайте**

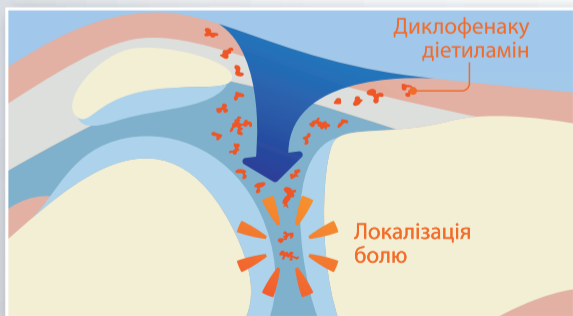
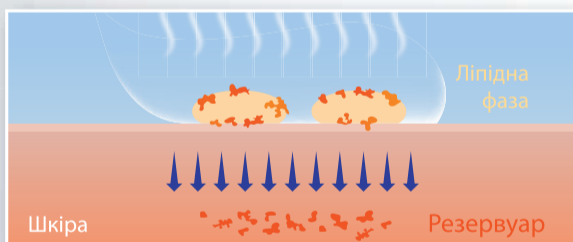
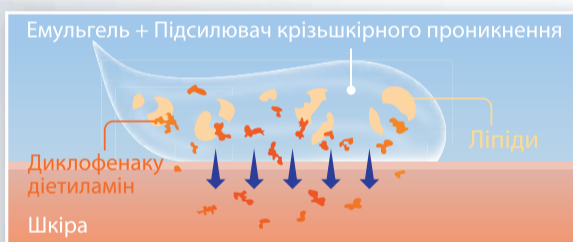


**Чи може біологічна терапія  
бути доступною для пацієнта?**

Читайте в рубриці **Ревматологія**  
на сторінці **8**

## Полегшення хронічного болю на цілий день<sup>1,2</sup>

gsk



**12  
ГОДИН**

**Форма випуску: емульгель для зовнішнього застосування**

- Комбінація емульсії та гелю сприяє швидкому поглинанню засобу шкірою<sup>3,4</sup>

**Містить підсилювач крізьшкірного проникнення**

- Допомогає збільшити швидкість проникнення діючої речовини крізь шкіру<sup>5-8</sup>

**Допомогає полегшити навіть сильний біль на тривалий час**

- Вольтарен Форте діє прямо на суглоб та зменшує біль до 12 годин саме там, де потрібно<sup>2,9</sup>



**Радість руху**

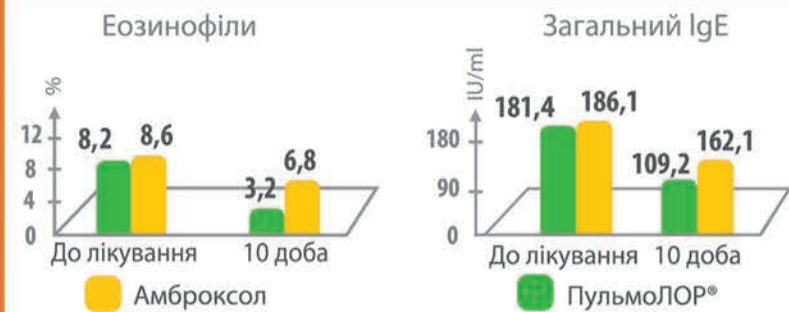
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Посилання:  
1. Med. Sci. Sports Exerc, Predel et al. 2012. 2. біль у суглобах при остеоартриті. Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32%. Р.П. № UA 1811/01/02 від 05.03.2014. 3. Ajazuddin AA, et al. J Control Release 2013;171:122–32. 4. Zacher J, et al. Curr Med Res Opin 2008;24:925–50. 5. Novartis. Voltaren Emulgel 2% with Various Oleyl Alcohol Content (0.5, 0.75 and 1.0%) and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2012. 6. Novartis. Diclofenac: Voltaren Emulgel Extra Strength 2% and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2011. 7. Irish Health Products Regulatory Authority. Public Assessment Report for Voltaren® Emulgel Extra Strength 2%, 2016. Available at: [https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC\\_PA0030-045-003\\_12022016125054.pdf](https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA0030-045-003_12022016125054.pdf). 8. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Voltaren® Emulgel® Prescribing Information. 9. Brune K. Curr Med Res Opin 2007;23:2985–95. Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32%. Р.П. № UA/1811/01/02 від 05.03.2014. Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГлаксосмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В. Тел. (044) 585-51-85, e-mail: oax70065@gsk.com. Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній GSK. ©2018 група компаній GSK або їх ліцензіар. Інформаційний матеріал №CHUKR/CHVOLT/0026/18. Дата виготовлення матеріалу: серпень 2018 р.

# ПульмоЛОР® - перевірена комбінація амброксолу та лоратадину для симптоматичної терапії органів дихання у дорослих та дітей з 6 років<sup>1</sup>, схильних до алергії



ПульмоЛОР® зменшує вираженість алергічного запалення - приводить до норми еозинофіли та IgE<sup>2</sup>



Динаміка лабораторних показників

таблетки  
амброксолу гідрохлорид - 60 мг  
лоратадин - 5 мг

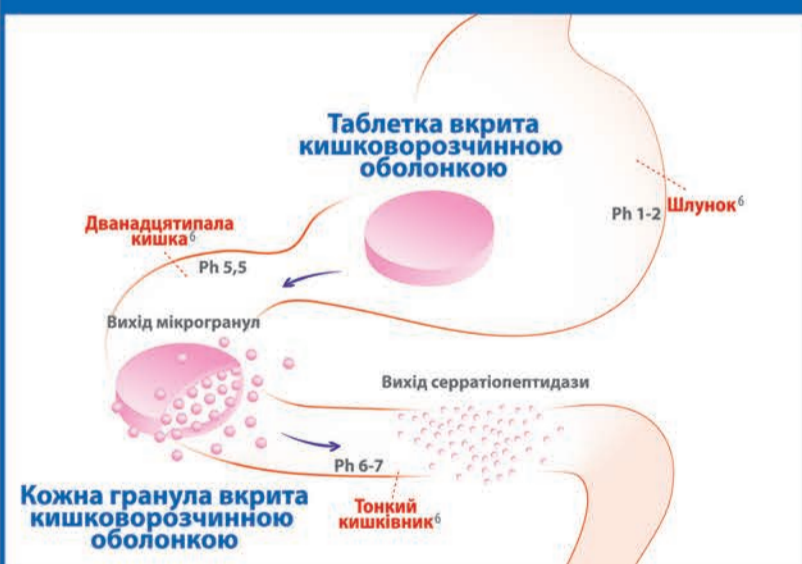
порошок для приготування суспензії  
амброксолу гідрохлорид - 30 мг/5 мл<sup>4</sup>  
лоратадин - 5 мг/5 мл<sup>4</sup>

- Зменшує набряк тканин
- Послаблює бронхоспазм
- Сприяє розрідженню та відходженню мокротиння
- Зменшує запалення дихальних шляхів

## ПульмоЛОР®<sup>3</sup>

# МОВІНАЗА® - подвійний захист для ензимотерапії запалення та набряків

Спеціальна система контрольованої доставки діючої речовини (серратіопептидази)<sup>6</sup> еудрагіт<sup>5</sup>



Для забезпечення високої ферментативної активності в місці запалення та набряку<sup>5</sup>



серратіопептидаза  
10 мг або 20 мг

## МОВІНАЗА®<sup>5</sup>

- Зменшує запалення та набряк
- Перешкоджає утворенню спайок
- Підвищує біодоступність НПЗП та антибіотиків

**ПульмоЛОР® Показання.** Симптоматична терапія при гострих і хронічних захворюваннях дихальних шляхів зі спастичним та алергічним компонентом, пов'язаних із порушенням бронхіальної секреції та ослабленням просування слизу. Призначати при гострому і хронічному бронхіті, хронічних обструктивних захворюваннях легень, пневмонії, при станах, які супроводжуються гіперреактивністю бронхів. У ЛОР-практиці з метою розрідження секрету та зменшення набряку призначати при риніті, в тому числі алергічному, в комплексному лікуванні синуситів та отитів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози:** Дорослим і дітям віком від 12 років по 1 таблетці або 5 мл суспензії 2 рази на добу. Дітям від 6 до 12 років: по 2,5 мл суспензії 2-3 рази на добу.

Повна інформація про лікарський засіб, в тому числі характеристика, лікувальні властивості та можливі побічні дії, міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для спеціалістів в галузі охорони здоров'я. 1. Таблетки не застосовувати дітям до 12 років. 2. Л.В. Хіміон, Т.О. Ситюк, О.Б. Яценко. Ефективність комбінації амброксолу та лоратадину в лікуванні пацієнтів із гострими захворюваннями органів дихання та обтяженим алергічним анамнезом//Здоров'я України, квітень 2016 рік. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 4. В 5 мл готової суспензії. Р.П. МОЗ України №UA/10378/01/01, UA/10378/02/01 від 17.11.2014.

**МОВІНАЗА® Показання.** Захворювання опорно-рухового апарату та хірургічні захворювання: розтягнення та розриви зв'язок, переломи та вивихи, набряки спричинені пластичною операцією; Захворювання органів дихання: зменшує в'язкість мокротиння та полегшує його відходження з дихальних шляхів; Захворювання ЛОР-органів: полегшує відходження секрету придаткових пазух; Захворювання шкіри: гострі запальні дерматози; Захворювання жіночих статевих органів та молочних залоз: гематоми, застій в молочних залозах. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до серратіопептидази або будь-якого компонента препарату. Порушення згортання крові. **Спосіб застосування та дози:** Препарат призначати дорослим внутрішньо по 1 таблетці 1-3 рази на добу після їжі. Таблетки слід ковтати, не розжовуючи, запивати 1 склянкою води. Максимальна добова доза - 30 мг. Доза та тривалість курсу залежать від характеру та динаміки патологічного процесу і визначаються в кожному випадку індивідуально лікарем.

Повна інформація про лікарський засіб, в тому числі характеристика, лікувальні властивості та можлива побічна дія, містяться в інструкції для медичного застосування медичного засобу. Інформація для спеціалістів (професіоналів) в галузі охорони здоров'я. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 6. "Межмакромолекулярные взаимодействия с участием сополимеров EUDRAGIT® как новый принцип создания микропартикулярных пероральных систем доставки лекарств" Мустафин Р.И. Казанский медицинский журнал, 2016 г., том 97, №1. Р.П. МОЗ України №UA/11619/01/01, UA/11619/01/02 від 12.05.2016.

# Кашель: взгляд врача общей практики

26 февраля в г. Харькове состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы аллергологии и пульмонологии в практике семейного врача». Доклады выступавших на мероприятии спикеров затрагивали все наиболее важные проблемы этой отрасли медицины: от выбора муколитика при респираторных инфекциях до небулайзерной терапии бронхиальной астмы.



Кандидат медицинских наук Геннадий Иванович Кочуев (кафедра общей практики – семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования) посвятил свой доклад лечению кашля на этапе первичной медицинской помощи. В данном обзоре выступление Г.И. Кочуева представлено в форме вопросов и ответов.

## Насколько важна проблема кашля в современной медицине?

– Кашель является самым распространенным симптомом бронхолегочных заболеваний и наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью на амбулаторном этапе. Хронический кашель обуславливает 10–38% обращений к соответствующему узкому специалисту – пульмонологу.

## Как в современной медицине классифицируют кашель?

– Существуют несколько типов классификации кашля: по характеру (непродуктивный/сухой или продуктивный/влажный), по продолжительности (эпизодический, кратковременный, приступообразный, постоянный), по течению (острый – до 3 нед, подострый – 3–8 нед, хронический – более 8 нед). Острый кашель преимущественно обусловлен острыми респираторными вирусными заболеваниями. Принято отдельно рассматривать постинфекционный кашель, обычно являющийся подострым по течению и развивающийся преимущественно после вирусной или атипичной инфекции. При постинфекционном кашле рентгенография органов грудной клетки не выявляет каких-либо изменений. Патологической основой подобного кашля является гиперреактивность бронхов.

## Какова роль мукоцилиарного транспорта в патогенезе заболеваний органов дыхания?

– Для начала рассмотрим строение бронхиального секрета. Он состоит из гель-фазы (поверхностного вязкого слоя) и золь-фазы (нижнего жидкого слоя). Вследствие действия медиаторов воспаления, выделяющихся в ходе внедрения вирусов, усиливается образование слизи и утолщается гель-фаза, а золь-фаза, наоборот, уменьшается. Парализуется синхронная работа ресничек мерцательного эпителия. Замедление (или даже блокирование) мукоцилиарного транспорта способствует колонизации дыхательных путей патогенными микроорганизмами и формированию биопленок.

## Что такое биопленки и чем они опасны?

– Биопленки – это сообщества бактерий, соединенные между собой и прикрепленные к поверхности эпителия дыхательных путей, погруженные во внеклеточный полисахаридный матрикс (слизь), который защищает их от негативных воздействий. Именно биопленки являются причиной хронических и рецидивирующих инфекций дыхательных путей примерно в 60% случаев.

## Существует ли возможность влиять на состояние мукоцилиарного транспорта с помощью медикаментов?

– Использование мукоактивных средств у пациентов с острым, подострым и хроническим кашлем позволяет активировать мукоцилиарный транспорт, улучшать бронхоальвеолярный дренаж и снижать выраженность клинической симптоматики.

## Какие мукоактивные препараты используются наиболее часто? Обладают ли они дополнительными благоприятными эффектами?

– Наиболее часто назначаются N-ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол, эрдостеин. Ацетилцистеину свойственно тройное действие: муколитическое (в отношении любой мокроты – слизистой, слизисто-гнойной, гнойной), антиоксидантное и детоксикационное (защита органов дыхания от экзо- и эндотоксинов). Благодаря двум последним эффектам ацетилцистеин замедляет деструкцию легочной ткани, препятствует развитию осложнений, способствует профилактике развития хронических заболеваний, то есть обладает пневмопротекторными свойствами. Показания к назначению ацетилцистеина включают заболевания верхних и нижних дыхательных путей с образованием вязкой трудноотделяемой мокроты; хронические бронхолегочные заболевания (хроническое обструктивное заболевание легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, бронхолит и др.); острые бронхолегочные заболевания (пневмония, бронхит, трахеобронхит); острый и хронический синуситы, средний отит. В свою очередь, амброксол – классический муколитик/мукокинетик, применяемый уже более 40 лет. К основным эффектам амброксола относят секретолитическое, секретомоторное действие (стимуляция мерцательного эпителия и эвакуации мокроты), повышение синтеза сурфактанта, противовоспалительное действие, увеличение концентрации антибиотиков различных классов в бронхиальном секрете (амоксциллина, эритромицина, цефуроксима), снижение вязкости мокроты в 5 раз.

## Целесообразно ли использование комбинаций мукоактивных средств для повышения эффективности лечения?

– Широко обсуждается целесообразность сочетания мукоактивных препаратов с разными фармакодинамическими механизмами влияния на мукоцилиарный транспорт. Такие комбинации позволяют повышать эффективность терапии и способствуют более быстрому выздоровлению пациентов. К примеру, комбинация муколитика ацетилцистеина и мукокинетики амброксола способствует наиболее полному восстановлению всех элементов мукоцилиарного транспорта. Ацетилцистеин уменьшает вязкость и адгезивность мокроты за счет разжижения густой гель-фазы, амброксол увеличивает образование серозного секрета золь-фазы и повышает двигательную активность ресничек мерцательного эпителия. Дополнительный антиоксидантный эффект ацетилцистеина и сурфактантсберегающее действие амброксола комплексно защищают сурфактант – повышают его образование и препятствуют разрушению. Ацетилцистеин разрушает биопленки, амброксол повышает биодоступность антибиотиков в легочной ткани, что способствует повышению эффективности антибиотикотерапии. Следует отметить, что клиническая эффективность этой комбинации уже изучена. В частности, в исследовании И.М. Фушты (2014) в группе приема фиксированной комбинации ацетилцистеина и амброксола (ПульмоБРИЗ®) наблюдалось более быстрое разрешение кашля и хрипов в легких, уменьшение одышки и исчезновение мокроты, в сравнении с контрольными группами монотерапии амброксолом или ацетилцистеином. Кроме того, у пациентов, принимавших комбинированное лечение, быстрее нормализовалась температура тела и исчезала общая слабость, что свидетельствует о дезинтоксикационных свойствах комбинации.

## Каковы особенности терапии кашля у пациентов с сопутствующей аллергической патологией?

– Бронхиальное дерево при наличии аллергии характеризуется более выраженным отеком, нарушением секреции слизи и ухудшением мукоцилиарного транспорта. Эти особенности обуславливают потребность в дополнительном назначении противоаллергических средств. Их использование в схемах терапии позволяет снизить выраженность симптомов острой респираторной вирусной инфекции, обусловленных эффектами

гистамина: назальных (уменьшение отечности слизистой оболочки носа, ринореи, чихания), бронхиальных (уменьшение отечности слизистой оболочки бронхов, увеличение проходимости бронхов, предупреждение бронхоспазма). С этой точки зрения целесообразно было бы рассмотреть комбинацию амброксола и лоратадина. Последний осуществляет мощное противодействие аллергическому воспалению, вследствие чего комбинация амброксола и лоратадина (ПульмоЛОР®) более выраженно снижает количество эозинофилов и скорость оседания эритроцитов, в отличие от терапии без добавления лоратадина (Кулітка О.І. та співавт., 2014). Помимо основных эффектов, направленных на коррекцию мукоцилиарного клиренса, амброксол способствует купированию воспаления за счет уменьшения продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли), уменьшения активности фосфолипазы A<sub>2</sub>, а также благодаря усилению макрофагальной активности непосредственно в очаге воспаления. Лоратадин предупреждает развитие бронхоспазма и купирует аллергическое воспаление, тем самым дополняет эффекты амброксола.

## Существуют ли в лечении респираторных заболеваний какие-то парадоксы или нестандартные варианты развития болезней?

– Один из наиболее известных парадоксов – синдром Ваниной. Суть данного феномена заключается в том, что вследствие назначения антибиотикотерапии по поводу инфекционного обострения хронического обструктивного заболевания легких или при лечении пневмонии с бронхообструктивным синдромом на 3–4-й день отмечаются усиление проявлений одышки и обструкции бронхиального дерева, ухудшение состояния больного. Следствием антибиотикотерапии является массовая гибель возбудителей инфекции в дыхательных путях, что сопровождается резким снижением уровня протеолитических ферментов и, соответственно, повышением вязкости мокроты.

## Что предпринять во избежание развития синдрома Ваниной?

– Назначение экзогенных протеолитических ферментов снижает уровень провоспалительных медиаторов, улучшает реологические свойства мокроты и активирует микроциркуляцию в очаге хронического воспаления. Натуральный протеолитический фермент серратиопептидаза выделен из непатогенной кишечной бактерии *Serratia E15*. Назначение серратиопептидазы (Мовиназа®) в дозе 20 мг после приема пищи 2 раза в сутки на протяжении 5 дней позволяет сократить длительность лечения за счет контроля воспаления и отека (Алешко А.П. и соавт., 2018).

## Не разрушается ли серратиопептидаза в желудке?

– Таблетки препарата Мовиназа® характеризуются двойной защитой, а именно – наличием двух кишечнорастворимых оболочек, первая из которых крошится целую таблетку, а вторая – отдельные гранулы в ней (технология Eudragit). Такое строение таблетки обеспечивает повышенную устойчивость к желудочному соку для высокой ферментативной активности.

## Можно ли назначать серратиопептидазу в сочетании с антибиотиками?

– Не только можно, но и нужно. Серратиопептидаза предотвращает образование биопленок и нарушает рост микробных колоний (Selan S. et al., 1996), прерывает передачу факторов резистентности биопленок, повышает проникновение антибиотиков в ткань легкого.

Таким образом, мукоактивные препараты составляют основу лечения практически всех бронхолегочных заболеваний, в том числе сопровождающихся кашлем. Патогенетически обусловленное назначение комбинированных препаратов, протеолитических ферментов позволяет ускорить достижение ремиссии и уменьшить выраженность неприятных для пациента клинических симптомов респираторных заболеваний.

Подготовила Лариса Стрильчук






Bionorica®

Біль у горлі?

Тонзипрет®



-  усуває біль<sup>1</sup>
-  прискорює одужання<sup>2</sup>
-  застосовується у дорослих та дітей з 1 року життя<sup>3</sup>

## Розкриваючи силу рослин

**Тонзипрет®. Показання до застосування.** Гострі та хронічні запалення глотки, горла та мигдаликів (тонзиліт, ларингіт, фарингіт). **Спосіб застосування та дози:** В залежності від симптомів захворювання препарат застосовують в таких дозах: Тонзипрет краплі 50 мл. Діти від 1 до 5 років по 5-10 крапель не більше 6 разів на день. Діти від 6 до 11 років – 5-10 крапель не більше 8 разів на день. Дорослі та діти від 12 років по 5-10 крапель кожні 30-60 хв., але не більше 12 разів на день. Тонзипрет таблетки № 50. Діти від 1 до 5 років приймають по 1 таблетці не більше 6 разів на день. Діти від 6 до 11 років по 1 таблетці не більше 8 разів на день. Дорослі та діти від 12 років по 1 таблетці кожні 30-60 хв., але не більше 12 разів на день. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** При дотриманні режиму дозування та під контролем лікаря препарат можна застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції:** Іноді можливе виникнення нудоти та шлункових розладів, алергічні реакції.

1. Несподівані ефекти гіркої перцю (Medical Nature № 1/2009 стр 38-39; Джунд Р. Дані проспективного багатоцентрового рандомізованого обсерваційного дослідження ефективності рослинного препарату в порівнянні з двома синтетичними лікарськими засобами для розсмоктування на клінічні симптоми у пацієнтів з фарингітами і боєм у горлі. Внутрішні результати. Вересень 2011 р.  
2. Джунд Р. Дані проспективного багатоцентрового рандомізованого обсерваційного дослідження ефективності рослинного препарату в порівнянні з двома синтетичними лікарськими засобами для розсмоктування на клінічні симптоми у пацієнтів з фарингітами і боєм у горлі. Внутрішні результати. Вересень 2011 р.  
3. Джунд Р. Дані проспективного багатоцентрового рандомізованого обсерваційного дослідження ефективності рослинного препарату в порівнянні з двома синтетичними лікарськими засобами для розсмоктування на клінічні симптоми у пацієнтів з фарингітами і боєм у горлі. Внутрішні результати. Вересень 2011 р. Рослинний препарат швидко пом'якшує біль у горлі, Medical Nature, № 2/2010 стр. 39-41.

**Тонзипрет® таблетки №50:** Р.П. №UA/1838/01/01 від 10.07.2014. **Тонзипрет® краплі 50 мл.** Р.П. №UA/1838/02/01 від 29.07.2014.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



стручковий  
перець



гваякове  
дерево



лаконос  
американський

# Боль в горле при фарингите: проблема и возможности ее безопасного решения

Мы способны предложить альтернативные решения из сокровищницы целительных сил природы.  
Профессор Михаэль Попп

**Острый фарингит, бесспорно, относится к числу самых распространенных заболеваний в амбулаторной клинической практике. Пациенты с данной инфекционно-воспалительной патологией глотки ежедневно обращаются за медицинской помощью к семейным врачам, участковым терапевтам и педиатрам.**

В настоящее время четко установлено, что большая часть (примерно 70–85%) случаев острого фарингита имеют вирусную этиологию (Anjos L.M. et al., 2014; Albrecht P., 2018). Наиболее часто поражение слизистой оболочки ротоглотки вызывают риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, вирусы парагриппа и гриппа (Крючко Т.О. і співавт., 2014). Лишь острый стрептококковый тонзиллофарингит является показанием к назначению антибиотикотерапии в случае подтверждения его вероятной бактериальной этиологии на основании хорошо известных практикующим врачам клинических критериев Центора и Мак-Айзека, результатов экспресс-тестов на наличие стрептококковых антигенов и/или положительных результатов культурального исследования мазков из ротоглотки. Таким образом, лечение большинства форм фарингита, имеющих вирусную этиологию, по своей сути является патогенетическим либо симптоматическим. Более того, в настоящее время считается, что острый вирусный фарингит – заболевание, которое в большинстве случаев самостоятельно разрешается (Ashurst J.V., Edgerley-Gibb L., 2019). Однако это вовсе не означает, что пациентов с острым фарингитом не нужно лечить. Безусловно, они нуждаются в назначении терапии, которая направлена на купирование клинических симптомов заболевания, причиняющих значительный дискомфорт и выраженно снижающих качество жизни. При этом, как известно, ключевым симптомом острого фарингита и тонзиллита является боль в горле: она наиболее беспокоит пациентов и существенно ухудшает качество их жизни. Во время консультации каждый пациент, у которого при последующей фарингоскопии констатируют воспалительный процесс в глотке, жалуется врачу на боль в горле, и именно в быстром ее устранении состоят первоочередные ожидания пациентов от терапии.

Традиционно с целью устранения боли в горле могут использоваться пастилки с анестетиками, например с лидокаином, и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в форме леденцов, пастилок, оральных спреев, растворов для полоскания, таблеток для рассасывания и т. п. Вместе с тем, как известно, системный прием обезболивающих препаратов и НПВП может быть сопряжен с риском развития системных нежелательных явлений, в особенности при длительном использовании, а препараты для местного применения могут вызывать аллергические реакции и далеко не всегда удобны для людей, вынужденных, несмотря на болезнь, вести активный образ жизни и работать (например, пациент не всегда может найти время для регулярного полоскания и/или орошения горла и соблюдения необходимой кратности выполнения процедур).

Оптимальными препаратами для лечения фарингитов представляются лекарственные средства для местного применения, которые характеризуются невысокой скоростью абсорбции со слизистой оболочки, быстрым наступлением ожидаемого клинического эффекта, отсутствием токсического и раздражающего действия, а также низкой аллергенностью. Дополнительными важными для пациентов характеристиками являются удобство применения и приятные вкусовые качества препарата.

Для тех, кто придает приоритетное значение безопасности лечения и предпочитает использовать средства природного происхождения, известная немецкая компания «Бионорика СЕ», в настоящее время являющаяся признанным экспертом в области фитонриговой терапии, предлагает альтернативное и комфортное решение проблемы боли в горле – таблетки для рассасывания Тонзипрет®. Это комбинированный препарат, специально разработанный для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (тонзиллита, фарингита и ларингита), ведущим симптомом которых является боль в горле. Тонзипрет® – препарат на основе комбинации трех лекарственных растений: лаконоса американского (*Phytolacca Americana*), гваякового дерева (*Guaiacum officinale*) и перца стручкового (*Capsicum annuum*). Лаконос американский (фитолакка) – многолетнее травянистое растение, в корнях которого присутствуют алкалоиды. Гваяковое дерево – вечнозеленое дерево, древесина которого богата смолами, эфирным маслом и сапонинами.

Стручковый, или красный, перец – травянистое растение, содержащее сильнодействующий алкалоид капсаицин и значительное количество витамина С. Капсаицин действует на передачу болевого импульса в два этапа: способствует выбросу медиатора боли – субстанции P, а затем препятствует обратному ее захвату в нервную клетку. За счет этого передается меньше болевых раздражителей и боль стихает (Тарасова Г.Д., 2008). Помимо комплексной противовоспалительной и анальгезирующей эффективности, Тонзипрет® характеризуется высоким профилем безопасности, благодаря которому имеет безрецептурный статус отпуска и официальное разрешение на применение уже начиная с возраста 1 года.

## Как «работает» Тонзипрет®?

Следует подчеркнуть, что механизмы действия и фармакологические эффекты всех компонентов, входящих в состав препарата Тонзипрет®, хорошо изучены и подтверждены в ходе соответствующих научных исследований. Немецкими учеными было установлено, что основная направленность действия составляющих имеет преимущественно противовоспалительный характер (Kopeinig B., Widowitz U., Blunder M. et al. The anti-inflammatory pharmacological profile of herbal extracts used in Tonsipret®. *Planta Med* 2011; 77: PM110). Растительные экстракты, входящие в состав препарата Тонзипрет®, представляют собой водно-спиртовые настойки высушенных зрелых плодов *Capsicum annuum* L., смолы *Guaiacum officinale* L. и свежесобранных стеблей *Phytolacca americana* L. Противовоспалительная активность каждого из перечисленных растительных экстрактов оценивалась в ходе экспериментов *in vitro*, в которых рассматривались:

- ингибирование биосинтеза простагландинов, циклооксигеназами (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) (Blunder M. et al., 2010);
- ингибирование биосинтеза лейкотриенов в нейтрофильных гранулоцитах человека (Blunder M. et al., 2010);
- ингибирование продукции оксида азота (NO) в макрофагах RAW 264.7 (Konkimalla V.B. et al., 2010);
- ингибирование экспрессии ядерного фактора каппа В (NF-κB) и ЦОГ-2 в клетках THP-1 (Gusenleitner S., Bauer R., 2007).

По данным этих исследований, каждый растительный экстракт, включенный в состав препарата Тонзипрет®, продемонстрировал противовоспалительную активность *in vitro*. При этом было показано, что наиболее выраженными ингибирующими эффектами в отношении исследуемых параметров обладал экстракт *Guaiacum officinale*. Его активные компоненты влияли на экспрессию NF-κB, а также на экспрессию ЦОГ-2, ферментативную активность индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и 5-липоксигеназы путем регуляции экспрессии генов, содержащих участок связывания NF-κB в их промоторных областях. Другие исследуемые экстракты также проявляли определенную противовоспалительную активность. Так, экстракт *Capsicum annuum* вызывал достаточно выраженное ингибирование ферментативной активности ЦОГ-2, в то время как экстракт *Phytolacca americana* продемонстрировал более выраженное ингибирующее влияние в отношении экспрессии данного фермента.

## Эффективность препарата Тонзипрет® у взрослых и детей: данные клинических исследований

Эффективность и переносимость препарата Тонзипрет® в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей активно изучалась на базе клиники оториноларингологии Харьковского национального медицинского университета (Журавлев А.С., 2008). В клиническое исследование было включено 98 пациентов (в возрасте от 20 до 62 лет) с острыми и хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей, которые затем были распределены в 2 клинические и 2 контрольные группы:

- у 32 лиц 1-й основной группы была определена катаральная ангина, острый катаральный фарингит и ларингит;
- у 34 обследованных 2-й основной группы был диагностирован хронический компенсированный тонзиллит, хронический катаральный фарингит и ларингит;

- в 1-й контрольной группе (n=16) был обнаружен компенсированный тонзиллит, хронический фарингит, хронический ларингит;

- во 2-й контрольной группе (n=16) – катаральная ангина, острый катаральный фарингит и ларингит.

Пациентам двух основных групп назначался препарат Тонзипрет® до полного рассасывания, при этом больные не получали других лекарственных средств или физиотерапевтических процедур. Кратность приема препарата зависела от степени выраженности воспалительного процесса в глотке или гортани. Иные медикаментозные или немедикаментозные методы лечения не применялись. В контрольной группе обследуемые получали полоскание глотки различными антисептическими растворами, сульфаниламидные и антигистаминные препараты, а также физиотерапевтические процедуры. Как показал анализ полученных результатов, больные в 1-й клинической группе, применявшие при острой патологии глотки и гортани только Тонзипрет®, отмечали выздоровление или значительное улучшение через 8–10 дней. В то же время у соответствующих пациентов контрольной группы улучшение или выздоровление наступало лишь на 12–14-й день. Во 2-й клинической группе (Тонзипрет® при хронической патологии ЛОР-органов) значительное ослабление или исчезновение острых симптомов заболевания произошло уже через 4–6 дней. У обследуемых с аналогичными заболеваниями в контрольной группе длительность лечения составляла 12–14 дней. Данные дополнительно проведенных до и после лечения бактериологических исследований показали, что в группах, где использовался Тонзипрет®, по окончании лечения существенно уменьшилось количество носителей патогенной микрофлоры (гемолитический стрептококк и золотистый стафилококк). Результаты этого исследования позволили его авторам сделать вывод о том, что препарат растительного происхождения Тонзипрет® оказывает выраженный терапевтический эффект у лиц с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки и гортани. Он выражался в быстром и эффективном купировании признаков воспаления у больных основных групп по сравнению с участниками контрольных групп; также было отмечено выраженное действие препарата в отношении наиболее часто встречающихся в глотке и гортани патогенных микроорганизмов. Терапия препаратом Тонзипрет® характеризовалась хорошей переносимостью; нежелательные реакции при его применении не наблюдались.

Оценка эффективности препарата Тонзипрет® осуществлялась и в педиатрической популяции. Так, в клиническое исследование, проведенное Т.А. Крючко и соавт. (2014), было включено 50 детей в возрасте от 1 до 6 лет с острым фарингитом на фоне острой респираторной вирусной инфекции, которые получали амбулаторное лечение. Пациентам основной группы (n=25) для местного лечения острого фарингита назначался препарат Тонзипрет® (таблетки для рассасывания) в возрастной дозе, детям контрольной группы (n=25) – пероральной антисептики на основе деквалиния хлорида. В целом по результатам этого клинического исследования была установлена высокая общая эффективность лечения у 80% детей, получавших препарат Тонзипрет®, умеренная эффективность – у 12%. Хорошая субъективная переносимость препарата Тонзипрет® была констатирована у 92% детей; ни у одного ребенка основной группы не было зафиксировано нежелательных явлений на фоне лечения.

## Выводы

Таким образом, при выборе средства местной терапии фарингита врачу первичного звена здравоохранения важно прежде всего оценить вероятную этиологию заболевания, степень выраженности клинической симптоматики, возраст пациента и его субъективные предпочтения в плане выбора медикамента. Применение препарата Тонзипрет® возможно у пациентов практически всех возрастных групп – начиная с одного года. Наличие у препарата Тонзипрет® 2 лекарственных форм выпуска – оральные капли и таблетки для рассасывания – позволяет подобрать наиболее удобный для больного способ применения. Комплексное фармакологическое действие этого комбинированного препарата, оказывающего обезболивающий, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты, способствует быстрому выздоровлению пациентов с фарингитом и устранению ведущего клинического симптома этого распространенного заболевания – боли в горле, что обеспечивает улучшение качества их жизни.

Подготовила Елена Зотова

# Простагландин E2 та біль: нові дані

**Простагландини – група ліпідних фізіологічно активних речовин, які утворюються в організмі ферментативним шляхом із незамінних жирних кислот і містять 20-членний вуглеводний ланцюг. Разом із тромбоксанами та простацикліном простагландини утворюють клас протаноїдів, які, своєю чергою, належать до підкласу ейкозаноїдів. Простагландини не є медіаторами болю, натомість вони підвищують чутливість ноцицептивних рецепторів, тобто сенсibiliзують їх. Серед протаноїдів найбільший вплив на обробку больових сигналів має простагландин E2 (PGE2).**

Уперше простагландини були виділені в 1935 р. шведським фізіологом Ульфом фон Ейлером із сім'яної рідини; власне термін «простагландин» походить від лат. *glandula prostatica* (передміхурова залоза). Пізніше виявилося, що простагландини присутні практично в усіх тканинах організму. У 1971 р. Джон Вейн встановив, що ацетилсаліцилова кислота є інгібітором синтезу простагландинів. За ці дослідження у 1982 р. він та шведські біохіміки Суне Бергстрем і Бенгт Самуельсон отримали Нобелівську премію з фізіології і медицини.

## Біосинтез і фізіологія

PGE2 синтезується шляхом послідовної дії низки високоспецифічних ферментів. Спочатку фосфоліпази з мембранних фосфоліпідів вивільняють жирні кислоти, зокрема арахідонову кислоту. Остання швидко окислюється до відносно нестабільного метаболіту – PGG2, який трансформується в PGH2; ці два етапи каталізуються циклооксигеназами (ЦОГ). Є дві основні ізоформи ЦОГ: ЦОГ-1 конститутивно активна й присутня в більшості клітин організму, натомість конститутивна експресія ЦОГ-2 обмежується нирками і певними ділянками центральної нервової системи. Проте рівні ЦОГ-2 різко підвищуються в багатьох тканинах під впливом прозапальних і мітогенних стимулів.

PGE2 утворюється з PGH2 за участю трьох ізомераз: цитозольної PGE-синтази (сPGES) і двох мітосомальних PGE-синтаз – mPGES-1 та mPGES-2. 3-поміж цих ферментів сPGES і mPGES-2 конститутивно експресуються в багатьох органах і тканинах, а mPGES-1, як і ЦОГ-2, активується у відповідь на різні запальні стимули. PGE2 має 4 підтипи рецепторів, які належать до великої родини сполучених із G-протеїном 7-спіральных рецепторів GPCR – серпентинів.

## PGE2 та запалення

У першу фазу запальної відповіді PGE2 й інші протаноїди, зокрема PGI2, діють як вазодилатори і таким чином полегшують рух нейтрофілів, макрофагів і мастоцитів з кровотоку у вогнище запалення. На додаток до цього PGE2 стимулює периферичні чутливі нерви, підвищуючи больову відповідь, і діє на нейрони преоптичної ділянки гіпоталамуса, зумовлюючи пірогенний ефект.

Нещодавно було встановлено, що прозапальний ефект PGE2 також проявляється активацією клітин Th17 підтипу CD4+ T-хелперів, які продукують інтерлейкін-17. Останній є потужним прозапальним медіатором, що посилює рух моноцитів і нейтрофілів у вогнище запалення. Крім того, PGE2 індукує продукцію інтерлейкіна-23 дендритними клітинами та підвищує експресію його рецепторів на наївних CD4+ T-лімфоцитах.

На пізніх стадіях запального процесу PGE2 контролює низку механізмів, які забезпечують зменшення запалення і подальше відновлення тканин. Так, PGE2 безпосередньо інгібує синтез інтерлейкіна-2 та експресію його рецепторів на T-лімфоцитах; пригнічує цитотоксичну активність натуральних кілерів і CD8+ цитотоксичних T-лімфоцитів; продукцію хемокіна CCL19 моноцитами; сприяє переключенню імунної відповіді з Th1 та Th2.

## PGE2 та біль

**Периферичні ноцицептори.** На рисунку зображені механізми, за допомогою яких PGE2 спричиняє запальну гіпералгезію.

У запальних тканинах підвищені рівні ЦОГ-2 і, меншою мірою, ЦОГ-1 продукують PGH2 з арахідонової кислоти (вивільняється під дією фосфоліпази A2), після чого mPGES-1 на додаток до сPGES та mPGES-2 продукують PGE2 з PGH2. PGE2 стимулює рецептори EP1 та EP4, що призводить до активації протеїнкінази C (PKC) та протеїнкінази A (PKA) відповідно в периферичних ноцицепторах. За певних умов PGE2 також може індукувати активацію PKA із залученням рецепторів EP2/EP3 й активувати різноманітні молекули, як-от TRPV1 (капсаїциновий, або ванілоїдний, рецептор 1), пуринергічні рецептори P2X3, кальцієві канали T-типу Ca<sub>v</sub>3.2 і вольтаж-залежні натрієві канали, зокрема тетродоксин-резистентні канали Na<sub>v</sub>1.8 та Na<sub>v</sub>1.9, що призводить до запальної гіпералгезії. Під час пролонгованої гіпералгезії циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ), окрім PKA, також активує обмінний білок Ерас, що, своєю чергою, зумовлює активацію PKCε із залученням сигнального шляху Rap та підвищення рівня інших молекул, зокрема P2X3.

**Центральні ноцицептори.** Пронозицептивна роль рецепторів PGE2, передусім EP1, у спинному мозку, ймовірно, є ще більшою, ніж у периферичних ноцицепторах. В експериментальних дослідженнях було встановлено, що відсутність EP1-рецепторів унеможливило розвиток механічної алодинії та гіпералгезії у відповідь на інтратекальне введення PGE2. Активація сигнального шляху PGE2/EP1 і подальша мобілізація цитозольного кальцію в рогах спинного мозку беруть участь у пізній фазі запального болю. Спинальні рецептори EP2 полегшують висхідну передачу PGE2-індукованого больового сигналу від спинного мозку в ділянки головного мозку, в яких біль стає усвідомлюваним. Крім того, EP2-опосередковане пригнічення гліцинових рецепторів GlyRα3 відіграє важливу роль у другій фазі гіпералгезії спинномозкового походження. EP3-рецептори активуються при запальних і больових станах і обмежують пронозицептивні ефекти PGE2 у спинному мозку.

**Нейропатичний біль.** Є докази, що ЦОГ-2 і рецептори PGE2, зокрема EP1 та EP4, активуються в уражених нервах

й оточуючих тканинах через 2-4 тиж після часткового лігування сідничного нерва. При цьому застосування ЦОГ-неселективних НПЗП ефективно зменшує нейропатичний біль, зумовлений лігуванням. Найцікавіше, що підвищена експресія EP1-рецепторів відзначається в пацієнтів з ураженням плечових нервових сплетінь, болючими невромами й авульсійними травмами дорсального корінцевого ганглія. Також нещодавно було встановлено, що спинномозковий PGE2, утворений mPGES-1, бере участь у підтриманні нейропатичного болю шляхом активації EP1- та EP2-рецепторів у центральних закінченнях первинних аферентних нейронів. Варто зазначити, що ранню алодинію нейропатичної природи спричиняють спинномозкові простагландини, утворені ЦОГ-1, а не ЦОГ-2. Таким чином, як у периферичних, так і в центральних нервових закінченнях ноцицепторів PGE2 відіграє важливу роль у підтриманні нейропатичного болю, що може пояснювати ефективність селективних EP1-антагоністів, інгібіторів mPGES-1 та деяких ЦОГ-неселективних НПЗП у пацієнтів з нейропатичним болем.

**Вісцеральний і головний біль.** Рецептори PGE2, зокрема EP1, експресуються не тільки в первинних аферентних нейронах, а й у слизовій оболонці гастроінтестинального та сечового тракту. В експериментальних дослідженнях із моделюванням гастроєзофагеальної рефлексної хвороби (ГЕРХ) і циститу антагоністи EP1-рецепторів ефективно зменшували гіпералгезію стравоходу й сечового міхура. EP1-рецептори, крім модуляції гіпералгезії в периферичних ноцицепторах, також беруть участь у PGE2-індукованій вазодилатації артерій вилізієва кола. Відповідно, EP4-антагоністи можуть бути корисними в лікуванні мігренозного головного болю, зумовленого церебральною вазодилатацією та сенситизацією трійчастих нервів унаслідок нейрогенного запалення.

## Клінічні аспекти

Нові дані щодо ролі PGE2 та його рецепторів при болю та запаленні стали підставою для розроблення селективних інгібіторів індукційної PGE2-синтази mPGES-1, а також селективних антагоністів специфічних підтипів рецепторів PGE2 – EP1 та EP4. Антагоністична дія щодо EP2 має полегшувати запальний біль шляхом пригнічення дії периферичного PGE2, а знеболювальний ефект антагоністів EP1-рецепторів може забезпечуватися за рахунок інгібування PGE2 переважно в спинному мозку. Крім того, антагоністи PGE2 є перспективними в лікуванні нейропатичного, вісцерального болю і мігрени. Утім, ці препарати поки перебувають на ранніх стадіях розроблення і недоступні для клінічного застосування.

На сьогодні найбільш вивченими антагоністами PGE2 є НПЗП, проте вони різняться за своєю здатністю пригнічувати продукцію цього простагландину. У дослідженні Van Hecken (2000) найвищу PGE2-інгібувальну активність демонстрував диклофенак – 93,9% на 6-й день лікування, що значно більше порівняно з плацебо (-2,4%), рофекоксибом (66,7%), мелоксикамом (77,5%), ібупрофеном (71,4%) і напроксеном (71,5%). За даними Duffy і співавт. (2003), у пацієнтів з гострим запаленням колінного суглоба диклофенак знижував рівень PGE2 у плазмі на 97% через 4 год після прийому.

У проспективному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Японії, оцінювали ефекти диклофенаку в пацієнтів із симптомами ГЕРХ (Kondo et al., 2015). Було встановлено, що диклофенак полегшує печію шляхом зменшення надмірної продукції PGE2 у стравоході.

Потужний інгібувальний ефект диклофенаку щодо PGE2 може пояснювати його вищу знеболювальну активність порівняно з іншими НПЗП. Наприклад, метааналіз 74 рандомізованих контрольованих досліджень (58 556 пацієнтів з остеоартритом) показав, що диклофенак 150 мг/добу є більш ефективним порівняно з напроксеном, ібупрофеном, еторикоксибом і рофекоксибом (da Costa et al., 2016).

Як уже зазначалося, ранню нейропатичну алодинію зумовлює спинномозковий PGE2, який продукується ЦОГ-1. Завдяки збалансованому впливу на ЦОГ-2 і ЦОГ-1 диклофенак може зменшувати дію PGE2 не лише на периферичному, а й на центральному рівні. У дослідженні Ahmed і співавт. (2015) диклофенак ефективно полегшував нейропатичний біль, асоційований із постгерпетичною невралгією та комплексним регіонарним больовим синдромом.

Інгібування простагландинів вважають основним механізмом розвитку гастроінтестинальних побічних ефектів НПЗП. Попри те що диклофенак є потужним інгібітором PGE2, він має сприятливий профіль безпеки завдяки таким перевагам, як швидка елімінація з організму, відсутність системної кумуляції й ентоерогепатичної циркуляції.

Таким чином, PGE2 відіграє важливу роль у модуляції запалення і передачі больових сигналів на периферичному і центральному рівнях. Взаємодіючи з відповідними рецепторами, передусім з EP1 та EP4, PGE2 бере участь у патофізіології запального болю, гіпералгезії, алодинії, нейропатичного, вісцерального і мігренозного болю. Отже, PGE2 та його рецептори є перспективними терапевтичними мішенями при лікуванні больових синдромів різної етіології.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

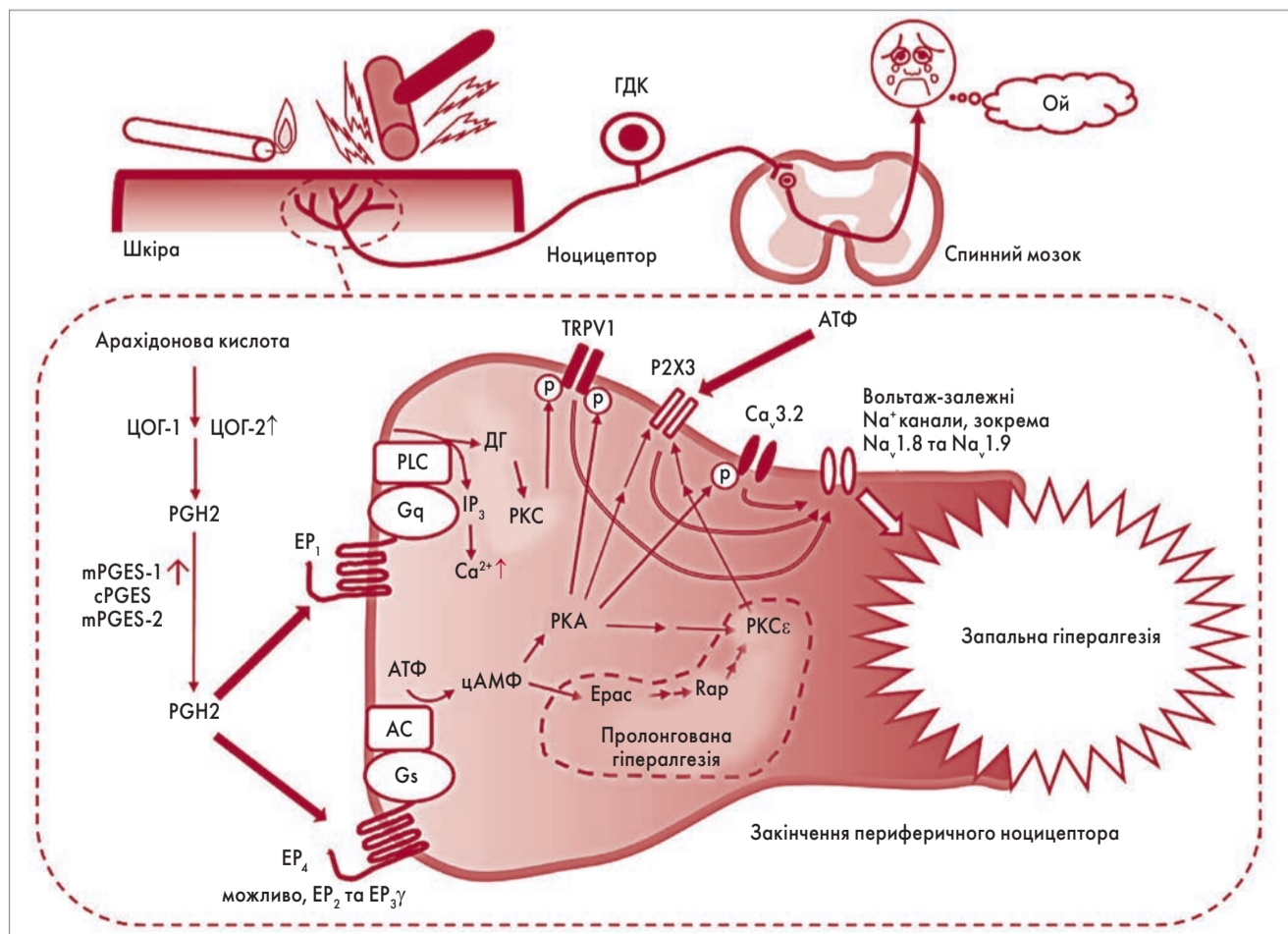


Рис. Периферичний PGE2 і розвиток запальної гіпералгезії

## ЗМІСТ

**Виклики та реалії сучасної ендокринологічної служби:**

фундаментальна та прикладна наука

в клінічній ендокринології

**М.Д. Тронько** ..... 50-52

**Ефективність німецького лікувального комплексу БАЛЬЗАМЕД®**

у попередженні ураження нижніх кінцівок при діабеті ..... 53

**Сучасний погляд на патогенетичне лікування**

діабетичної полінейропатії

**В.І. Паньків** ..... 54-55

**Сахарный диабет и ожирение: актуальная проблема**

и эффективное решение

**Л.К. Соколова** ..... 57-59

По материалам рекомендаций ADA (2019) и ADA/EASD (2018)

**К вопросу комплексного лечения больных сахарным диабетом:**

на что обратить внимание клиницисту

**Е.В. Мисюра** ..... 61-62

**Реферативний огляд рекомендацій 2018 року**

з клінічної практики в Канаді для профілактики

та лікування цукрового діабету ..... 63-65

**Застосування Гентасепту в лікуванні трофічних виразок**

при цукровому діабеті ..... 66

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Кашель: взгляд врача общей практики**

**Г.И. Кочув** ..... 3

По итогам научно-практической конференции, 26 февраля, г. Харьков

**Простагландин E2 та біль: нові дані** ..... 6

**Артериальная гипертензия и головной мозг**

**М.А. Трищинская** ..... 15

По итогам научного конгресса с международным участием, 27-28 марта, г. Киев

**От чего зависит профиль безопасности**

противовоспалительной терапии: взгляд эксперта

**Н.В. Бездетко** ..... 17-18

**Фітотерапія в клінічній практиці: можливості,**

ефективність і безпека

**М.М. Кочуєва, І.І. Грек** ..... 20-21

**Кашель у дітей: алгоритм дій сімейного лікаря**

**Г.В. Бекетова, Т.О. Крючко** ..... 36-37

За підсумками науково-практичної конференції, 26 лютого, м. Харків

**Перспективні лікарські засоби рослинного походження**

в гінекології при нейроендокринних синдромах

**Н.О. Горчакова, Т.Ю. Гоц, О.Ю. Галкін** ..... 46-47

**Больные сахарным диабетом должны иметь возможность видеть:**

в центре внимания – Трайкор® 145 мг

**Л.К. Соколова** ..... 49

По итогам научно-практической конференции с международным участием,

15-16 марта, г. Киев

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

**Боль в горле при фарингите: проблема и возможности**

ее безопасного решения ..... 5

**Мометазона фураат в форме назального спрея:**

систематический обзор

**D. Passali, M.C. Spinosi, A. Crisanti и др.** ..... 11

*Віри  
та світла у серці!  
Злагоди вдома!  
із Великоднем!*



UA/TAK/0419/0015

## АНОНС

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України  
Департамент охорони здоров'я Івано-Франківської ОДА  
КЗ «Івано-Франківський обласний шкірно-венерологічний диспансер»

**Науково-практична конференція з міжнародною участю  
до 75-ї річниці заснування Івано-Франківського  
обласного шкірно-венерологічного диспансеру**

**Прикарпатські дерматовенерологічні дні**

**16-17 травня, м. Яремче**

Місце проведення: готельний SPA-комплекс «Карпатські зорі» (вул. І. Петраша, 6а)

**Наукова тематика**

- Діагностика та сучасні підходи до лікування захворювань шкіри
- Клініка, діагностика та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом
- Генодерматози та рідкісні захворювання шкіри
- Проблеми дерматоонкології
- Організаційні питання дерматовенерології
- Сучасна косметологія
- Клінічні випадки

Онлайн-реєстрація доступна до 01.05.2019 за посиланням:

[https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScTgtG3awdrIf9r-QyGW0L6sbbsCo7JcKvS04\\_xSiYlX-QIA/viewform](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScTgtG3awdrIf9r-QyGW0L6sbbsCo7JcKvS04_xSiYlX-QIA/viewform)

**Оргкомітет**

Волошинович М.С., Николайчук Х.Я., Дем'яник В.В.

**Телефони для довідок:**

+380 (67) 342-65-89 (Цидило Іванна Григорівна);

+380 (50) 758-25-23 (Романчук Світлана Михайлівна);

+380 (50) 675-83-90 (Васильюк Олег Ярославович).

# Чи може біологічна терапія бути доступною для пацієнта?

За матеріалами науково-практичної конференції, 21-22 березня, м. Київ

Організована Асоціацією ревматологів України науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу» зібрала на своїх засіданнях провідних вітчизняних фахівців галузі та світових експертів. У рамках заходу відбувся науково-практичний симпозиум з питань біосимілярів. Пропонуємо в цьому огляді стислий опис доповідей, представлених учасниками зазначеної події.



Свій виступ на першому пленарному засіданні голова відділу ревматології лікарні Литовського медичного університету Kauno Klinikos, доктор медичних наук, професор Аста Барануоскайте присвятила характеристиці ґрунтовних засад біологічної терапії та викликам, пов'язаним із цим методом.

Біологічні препарати значно відрізняються від маленьких молекул класичних лікарських засобів.

Наприклад, молекулярна маса молекули парацетамолу становить 151 Да, натомість моноклонального антитіла (МАТ) – близько 150 тис. Да. За структурою МАТ є глікопротеїнами із цукровими групами; серед функцій МАТ – зв'язування рецепторів і безпосередня ефекторна дія.

Головним обмеженням, пов'язаним з використанням біологічних агентів, є високі фінансові витрати на лікування. Особливо актуальна ця проблема для регіонів, де більша частина фінансування медичних послуг лягає на плечі пацієнтів. Ефективним методом вирішення проблеми високої вартості біологічної терапії є розробка біосимілярів.

Згідно з визначенням Управління з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA), біосиміляр – це біологічний продукт з високим рівнем подібності до референтного продукту (допустимі незначні відмінності в допоміжних клінічно неактивних складниках). Між біосиміляром і референтним продуктом не повинно бути клінічно значущих відмінностей щодо безпеки, чистоти та потужності дії. Відповідно до визначення Європейського агентства з лікарських препаратів, схвалений препарат-біосиміляр і відповідний референтний засіб повинні містити той самий активний інгредієнт і мати однаковий профіль ефективності та безпеки.

Не слід вважати, що поняття «біосиміляр» є аналогом терміна «генерик». Відмінності полягають у тому, що генерики – аналоги брендних хімічно синтезованих молекул – виробляються в ході передбачуваного процесу, який дозволяє створити абсолютно ідентичну копію, тоді як біологічні препарати продукуються унікальними живими клітинними лініями, що формують надзвичайно точні, але все ж не повністю ідентичні копії. Крім того, молекули генериків та оригінальних хімічних речовин є простими, добре вивченими та відносно стабільними, а молекули МАТ складні, з багатьма можливостями пост-трансляційної модифікації, чутливі до умов зберігання та введення. У зв'язку із цим виробництво біосимілярів потребує більших фінансових витрат, часу та наукових зусиль, ніж виробництво генериків, утім, усе ж менше, ніж виробництво оригінальних біологічних препаратів.

Цікаво, що навіть у референтних біологічних препаратах допустимий певний ступінь мінливості, тобто до певної міри випущені пізніше препарати є біосимілярами оригінальних молекул. Ще одне важливе питання, пов'язане з біосимілярами, полягає в тому, чи можна екстраполювати на ці засоби всі показання до призначення оригінальних препаратів, оскільки дуже часто в клінічних дослідженнях ефективність біосиміляра підтверджена лише для 1-2 нозологій.

У ході зіставлення біосимілярів з референтними біопрепаратами проводиться велика кількість різноспрямованих досліджень: аналітичних (фізичні та хімічні властивості засобу), функціональних (біологічна та фармакологічна дія), фармакокінетичних, фармакокінетичних, токсикологічних, клінічних досліджень з аналізом ефективності, безпеки й імуногенності. Біосиміляр може бути зареєстрований як медикамент тільки після встановлення відповідності референтному препарату за структурою (послідовність амінокислот і вищі рівні організації), функціями, показниками фармакокінетики/фармакодинаміки, дозою та способом введення, доведеними у клінічних дослідженнях ефективністю та безпекою. Порівняльні дослідження між різними біосимілярами одного референтного препарату не проводяться.

У кожній країні заміна оригінального засобу на біосиміляр регламентується відповідними законодавчими документами. Міжнародні ревматологічні асоціації загалом погоджуються, що лікування пацієнтів, які раніше не отримували біологічних препаратів, слід розпочинати з біосимілярів, передусім у зв'язку з нижчою вартістю останніх.

Препарат Фламмегіс® (ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС», Угорщина), що досліджувався під назвою СТ-Р13, є біосиміляром інфліксимабу. Однаковий профіль ефективності та безпеки Фламмегісу й оригінального референтного інфліксимабу був підтверджений у 6 рандомізованих контрольованих дослідженнях (PLANETRA, PLANETAS,

NOR-SWITCH, Tanaka Study, SIMILAR, Kim Study) тривалістю 24-105 тиж за участю пацієнтів з усіма показаннями до його застосування, зокрема з ревматоїдним артритом (РА), запальними захворюваннями кишечника, анкілозуючим спондилоартритом, псоріазом і псоріатичним артритом. З урахуванням високої якості та відповідності фізико-хімічних, неклінічних і клінічних параметрів Фламмегісу характеристикам референтного інфліксимабу Європейське агентство з лікарських препаратів схвалило екстраполяцію всіх гастроентерологічних і дерматологічних показань оригінального біологічного засобу на цей його аналог. Отже, Фламмегіс® є біосиміляром оригінального інфліксимабу, здатним значно зменшити вартість лікування, а отже, збільшити його доступність для пацієнтів.



Завідувач Обласного центру ревматології та імунологічної терапії (м. Запоріжжя), головний позаштатний ревматолог департаменту охорони здоров'я Запорізької обласної державної адміністрації, доктор медичних наук, професор Дмитро Геннадійович Рекалов привернув увагу аудиторії до об'єктивних методологічних труднощів і перспектив застосування біологічних агентів у ревматології. Ці активні фармацевтичні

інгредієнти неможливо синтезувати хімічним шляхом. Головна особливість біологічних препаратів – надзвичайно складна будова молекули. Хоча біологічні продукти протягом тривалого часу використовуються в рутинній клінічній практиці, їх доступність у різних країнах варіює і в Україні, на жаль, є надзвичайно низькою, що пов'язано з високою вартістю цих медикаментів. Ураховуючи це, питання біосимілярів, які є набагато дешевшими, набуває особливого значення. Крім того, актуальність виробництва і застосування біосимілярів наразі підкріплена тим, що завершився (або невдовзі скінчиться) період патентного захисту багатьох оригінальних біологічних препаратів.

Біосиміляр – біологічний продукт із високим ступенем подібності до уже схваленого біозасобу, термін патентного захисту якого вже збіг. На сьогодні у Єврозоюзі схвалено 46 біосимілярів, 9 з яких – інгібітори фактора некрозу пухлини (ФНП). Згідно з даними Норвезького реєстру хворобомодифікуючих препаратів, що застосовуються в ревматології, станом на 2014 р. найдешевший біосиміляр інфліксимабу коштував на 39% менше, ніж оригінальний засіб; у 2015 р. різниця в ціні досягла 69%. Таким чином, біосиміляри здатні значно покращити доступність сучасного лікування для хворих ревматологічного профілю.

Ключовим питанням сучасної ревматологічної практики є взаємозамінність оригінальних біопрепаратів і біосимілярів. Рекомендації Робочої групи із застосування біосимілярів у терапії ревматичних захворювань стверджують, що лікування цієї патології має ґрунтуватися на спільному рішенні лікаря та пацієнта. Хворих й організаторів галузі охорони здоров'я слід поінформувати щодо виробництва, процесу схвалення, ефективності та безпеки біосимілярів. Особливо важливо те, що доступні докази підтверджують: заміна оригінального препарату на біосиміляр безпечна й ефективна. Слід зазначити, що така заміна або зміна біосимілярів не має бути ініційована без детального інформування пацієнта та його лікуючого лікаря.

Отже, біосиміляри дозволяють розширити доступ до ефективної, але дорогої терапії, збільшують вибір лікувальних методик і допомагають контролювати витрати, пов'язані з охороною здоров'я. Враховуючи наявні проблеми й обмеження, лише лікуючий лікар повинен приймати рішення стосовно призначення чи заміни біосиміляра на оригінальний препарат після ретельної оцінки клінічних даних та обов'язкового інформування пацієнта.



«Біосиміляри для лікування пацієнтів з РА: одна з альтернатив чи необхідність?» – на це запитання відповів у своїй доповіді член президії правління Асоціації ревматологів України, президент Асоціації ревматологів м. Києва, член Європейської ліги з васкулітів (EUVAS), завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Борисович Яременко.

Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу, в Україні перша фаза лікування РА передбачає призначення метотрексату (МТ) у монотерапії або в комбінації з короткими курсами глюкокортикоїдів (ГК). За наявності протипоказань до МТ застосовується лефлуномід чи сульфасалазин (також можливе поєднання з ГК). Біологічні препарати призначаються пацієнтам з важким активним РА, які лікувалися синтетичними хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами (ХМПРП) та мали неадекватну відповідь на лікування або непереносимість синтетичних ХМПРП, а також пацієнтам із несприятливим перебігом РА, які на момент вирішення питання про призначення терапії не вживали жодних ХМПРП. Як виняток, первинно може бути призначена комбінація МТ з блокаторами ФНП або тоцилізумабом.

Динаміка застосування біологічних лікарських засобів у світі однозначна: їх уживання стабільно зростає. У США в 1999 р. біологічні агенти отримували 9,4% хворих на РА, у 2001 р. – 26,8%, у 2003 р. – 38,0%, у 2005 р. – 41,8%. Згідно з європейськими даними за 2018 р., найвищою частотою призначення біопрепаратів була в Англії (11-23% пацієнтів з РА), Німеччині (10-20%) та Швеції (11-23%). Загалом об'єм продажів біологічних агентів не дуже високий, утім, їх значна вартість призводить до того, що на ці засоби припадає 27% прибутків світового фармацевтичного ринку. В Україні частка біотехнологічних препаратів у загальних продажах становить менш ніж 0,1%. Саме фінансовий складник стимулював пошук нових можливостей лікування, зокрема виробництво біосимілярів. Так, завдяки активному впровадженню біосимілярів у 2018 р. лише у Великій Британії вдалося зекономити 200 млн фунтів стерлінгів.

Наразі з використанням біосимілярів з групи інгібіторів ФНП проведено 93 дослідження, при цьому 2/3 з них присвячені препарату СТ-Р13 (Фламмегіс®). Цей засіб довів зіставну з референтним препаратом ефективність у рандомізованих контрольованих дослідженнях серед пацієнтів ревматологічного, дерматологічного та гастроентерологічного профілю. Об'єм даних, що описують «переключення» з оригінального інфліксимабу на СТ-Р13 (Фламмегіс®), набагато перевищує доступну інформацію для будь-якої іншої пари «оригінальний продукт – біосиміляр». Важливо зазначити, що отримані для Фламмегісу дані не можна переносити на інші біосиміляри. Відмінні показники Фламмегісу забезпечили стрімке зростання кількості його призначень у Великій Британії, Італії, Іспанії.

Таким чином, висока ефективність та безпека Фламмегісу обґрунтовує доцільність його призначення ревматологічним пацієнтам.



Доповідь старшого наукового співробітника, кандидата медичних наук Олени Олексіївни Гарміш (ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ) стосувалася практичного досвіду використання біосимілярів у лікуванні спондилоартритів. На початку виступу О.О. Гарміш продемонструвала три клінічні випадки з власної практики, коли застосування Фламмегісу дозволило досягти значних результатів. Зокрема, пацієнт М., 49 років, з діагнозом псоріатичного спондиліту з фармакоеконічними міркувань отримував Фламмегіс® у субтерапевтичній дозі (3 мг/кг). Через 6 тиж було досягнуто повного регресу псоріазу й оніходистрофії, практично повністю зник больовий синдром.

В іншого хворого (32 роки, діагноз – анкілозуючий спондилоартрит) 6 тиж застосування Фламмегісу в дозі 5 мг/кг забезпечили майже повну ліквідацію болю, нормалізацію шийної ротації та латеральної флексії. Крім того, зроста ешкурсія грудної клітки (з 0 до 3 см), зникла потреба в нестероїдних протизапальних засобах, зменшилася доза ГК.

У пацієнта В., 25 років, з діагнозом псоріатичного артриту раніше була зафіксована неефективність МК і лефлуноміду. Призначення ГК полегшувало прояви артриту, однак значно погіршувало симптоми з боку шкіри. Призначення Фламмегісу в дозі 5 мг/кг через 2 тиж забезпечило зникнення артриту.

Фламмегіс® вивчався в багатьох клінічних випробуваннях. Українські пацієнти взяли участь у дослідженні PLANETAS, у ході якого було встановлено, що «переключення» з оригінального інфліксимабу на СТ-Р13 не супроводжувалося зниженням ефективності, розвитком імуногенності та погіршенням показників безпеки (Park W. et al., 2017).

При виборі препарату слід оцінити симптоми пацієнта та зручність медикаменту в застосуванні. Безумовно, рішення слід приймати індивідуально, але фармакоеконічні критерії зміщують акцент на біосиміляри.

Отже, біологічна терапія є новою опцією, здатною покращити лікування пацієнтів з ревматологічними та дерматологічними захворюваннями. Поява біосимілярів підвищує доступність біологічних агентів для широкого контингенту пацієнтів.

Підготувала Лариса Стрільчук





## ЗМІСТ

## РЕВМАТОЛОГІЯ

## Чи може біологічна терапія бути доступною для пацієнта?

**А. Баранукайте, Д.Г. Рекалов, О.Б. Яременко та ін.** ..... 8  
За підсумками науково-практичної конференції, 21-22 березня, м. Київ

## Весенняя конференция ревматологов: новости, достижения, перспективы

**В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба, В.В. Поворознюк и др.** ..... 22-24  
По итогам научно-практической конференции, 21-22 марта, г. Киев

## Ревматологія ● Дайджест ..... 25

## Остеоартрит: сучасні погляди на проблему

**С.І. Сміян, О.П. Борткевич, С.Х. Тер-Вартанян** ..... 26-27  
За підсумками науково-практичної конференції, 21-22 березня, м. Київ

## КАРДІОЛОГІЯ

## Четверте універсальне визначення

**інфаркту міокарда (ESC, 2018)** ..... 12-14

## АЛЕРГОЛОГІЯ

## Аллергические заболевания: оптимальное решение актуальных проблем

**И.В. Гогунская, С.Б. Безшапочный, Е.О. Крахмалова** ..... 42-44  
По итогам научно-практической конференции, 26 февраля, г. Харьков

## Алергологія ● Дайджест ..... 45

## СВІТОВИЙ КОНГРЕС

## Настоящее и будущее терапии

**воспалительных заболеваний кишечника:  
14-й конгресс ECCO под руководством Обеликса**

**И.Н. Скрыпник, А.Э. Дорофеев, Т.Д. Звягинцева** ..... 28-30  
По итогам конгресса ECCO, 6-9 марта, г. Копенгаген, Дания

## ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ

## Применение адеметионина в лечении медикаментозных поражений печени и НАЖБП, ассоциированных с внутрипеченочным холестазом

**G. Choudhuri, Ю.М. Степанов, И.Н. Скрыпник** ..... 33  
По итогам научно-практической конференции, 15-16 марта, г. Киев

## Критична оцінка ролі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в розвитку симптомів з боку верхніх дихальних шляхів

**В.В. Чернявський, А.Є. Байло, В.В. Тіщенко** ..... 34-35

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

## Оперативно про головне ..... 9

## Україна приєдналася до міжнародної кампанії

**з підтримки людей із гемофілією «Підсвіти червоним»** ..... 10

## Ліки без шкоди: менеджмент ризиків взаємодії

**лікарських засобів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією**  
**М.В. Хайтович** ..... 38-40

## УРОЛОГІЯ

## Препарат ЕСПА-ФОЦИН при інфекціях сечових шляхів:

**визнаний препарат першого вибору** ..... 41

## ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

**Александра Сокол. В вихрях епідемічних вспышек** ..... 31



- Використовується у більш ніж 80 країнах світу<sup>1</sup>
- Понад 100 000 пролікованих пацієнтів<sup>1</sup>

Перший біосиміляр на основі моноклональних антитіл для застосування в ревматології<sup>2</sup>

Порівнянний з референтним інфліксимабом профіль ефективності та безпеки<sup>3</sup>



1. У різних країнах біосиміляр інфліксимабу виробництва компанії Celltrion зареєстрований під такими торговими назвами, як Фламмегіс, Ревміа та Інфлектра. Data on file. 2. Dorner T, Strand V, Combes P et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016; 75: 974-982. 3. Celltrion. CT-P13 (infliximab biosimilar). Briefing document for the Arthritis Advisory Committee. <https://www.fda.gov/downloads/advocacycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritisadvisorycommittee/ucm484860.pdf>. Published February, 2016. Accessed February, 2018.

**Фламмегіс®. Витяг з інструкції до медичного застосування.** Фламмегіс® є біологічним медичним продуктом. **Показання для застосування.** Ревматоїдний артрит. Анкілозуючий спонділіт. Псоріатичний артрит. Хвороба Крона у дорослих. Хвороба Крона у дітей. Виразковий коліт. Псоріаз. Лікування препаратом Фламмегіс® має розпочинатися та проводитися під наглядом кваліфікованих лікарів, що мають досвід у діагностиці та лікуванні зазначених хвороб. Препарат Фламмегіс® має вводитися внутрішньовенно. **Побічна дія.** Найбільш серйозні реакції АДР, пов'язані із застосуванням блокаторів TNF, що спостерігалися у разі застосування інфліксимабу, включали реактивізацію вірусу гепатиту В (HBV), зاستійну серцево-недостатність (СНЗ), тяжкі інфекції (у тому числі сепсис; інфекції, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами, та туберкульоз), сироваткову хворобу (реакції гіперчутливості уповільненого типу), гематологічні реакції, системний еритематозний вовчак / вовчаковий синдром, демієлінізуючі захворювання, гепатобілярні розлади, лімфоми, Т-клітинну лімфому печінки та селезінки (HSTCL), кишковий або перанальний абсцес (у пацієнтів з хворобою Крона) та інші серйозні реакції на інфузію. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакцій підвищеної чутливості до інфліксимабу, до інших мишиних білків або до будь-яких допоміжних компонентів препарату. Пацієнти з тяжкими інфекціями (туберкульоз, сепсис, абсцеси та опортуністичні інфекції), із серцевою недостатністю середнього та важкого ступеня тяжкості (NYHA III/IV). Діти. Препарат застосовують дітям старше 6 років при хворобі Крона. Дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату дітям з іншою патологією недостатньо, тому в інших випадках застосування Фламмегісу дітям не рекомендовано. **Умови відпуску.** За рецептом. **Виробники.** ЗАТ Фармацевтичний Завод ЕПС, Угорщина, 1165, м. Будапешт, вул. Бекенфельд 118-120, Угорщина. СЕЛІТРІОН, Інк, Республіка Корея, 23, Академі-ро, Снсу-гу, Інчхон, 406-840, Республіка Корея, 20, Академі-ро 51 беон-гіл, Снсу-гу, Інчхон, 406-840, Республіка Корея. **Р.П.** UA/13090/01/01. Наказ МОЗ №629 від 21.03.2019. **Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування.** За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ«ЕПС УКРАЇНА», м. Київ, вул. Дегтярівська, 271 тел: +38 044 496 05 39, факс: +38 044 496 05 38.

## ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

## НОВОСТИ FDA

## FDA одобрило первый двухкомпонентный препарат для начальной терапии ВИЧ-инфекции

8 апреля Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration – FDA) одобрило применение препарата Довато (комбинация долутегравира и ламивудина) в качестве полной схемы терапии ранее не проходивших лечение взрослых, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Это первый двухкомпонентный лекарственный препарат в фиксированной дозировке, представляющий собой полную схему лечения пациентов с ВИЧ, до того не получавших антиретровирусной терапии.

«В настоящее время стандартом лечения пациентов, которые прежде не принимали терапии, является режим с тремя лекарственными препаратами. Теперь лица, до этого не проходившие лечение, будут иметь возможность выбрать схему с двумя лекарственными средствами в одной таблетке, одновременно устранив дополнительные риски токсичности и вероятность межлекарственного взаимодействия», – заявила руководитель подразделения антивирусных препаратов FDA Дебора Бирнкрафт.

Приблизительно 1,1 млн жителей США живут с ВИЧ, из них около 15%, то есть 1 из 7, не знают о том, что инфицированы. Эффективное лечение важно для уменьшения количества вируса в крови. Снижение вирусной нагрузки у людей, живущих с ВИЧ, предотвращает прогрессирование заболевания и помогает им жить дольше и вести более здоровый образ жизни. Кроме того, у пациентов с ВИЧ, которые ежедневно принимают лекарства в соответствии с назначением и поддерживают неопределяемую вирусную нагрузку, практически отсутствует риск передачи инфекции половым путем своим ВИЧ-отрицательным партнерам.

В инструкции по применению препарата Довато сказано, что пациенты, инфицированные как ВИЧ, так и вирусом гепатита В, должны принимать дополнительное лечение от гепатита В или рассмотреть другую режим терапии. У пациентов с сочетанной инфекцией (ВИЧ и вирус гепатита В) прием Довато может приводить к развитию вариантов гепатита В с устойчивостью к ламивудину, поэтому они должны находиться под пристальным наблюдением врача.

Эффективность и безопасность комбинации долутегравира/ламивудина в фиксированной дозировке при режиме приема 1 р/день были продемонстрированы в ходе двух идентичных рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследований с участием 1433 взрослых пациентов с ВИЧ, ранее не проходивших лечение. Испытания показали, что режим терапии с применением долутегравира и ламивудина имел тот же эффект в снижении вирусной нагрузки в крови, что и комбинация долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира. Лечение считалось успешным, если в течение как минимум 48 нед у пациента имели место низкие уровни (<50 копий/мл) РНК ВИЧ в крови.

Наиболее распространенными побочными реакциями при приеме Довато были головная боль, диарея, тошнота, бессонница и усталость. Применение препарата с целью лечения ВИЧ-инфекции у женщин во время зачатия и в I триместре беременности противопоказано, поскольку долутегравира может приводить к дефектам развития нервной трубки у плода.

Препарат Довато выпускает компания ViiV Healthcare.

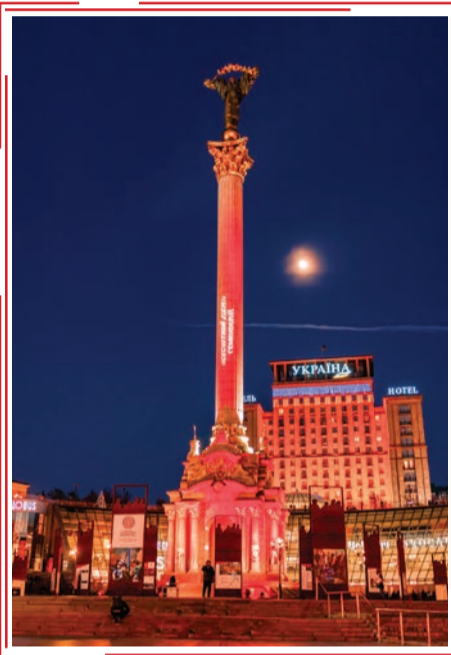
Официальный сайт FDA: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Подготовила **Ольга Татаренко**

**ПОСТРЕЛІЗ**

**Takeda** Україна приєдналася до міжнародної кампанії з підтримки людей із гемофілією «Підсвіти червоним»

**17 квітня, вперше за свою історію, Україна приєдналася до міжнародної кампанії з підтримки людей із гемофілією та підсвітила червоним будівлі й споруди столиці: КМДА, Стелу Незалежності, Труханів міст і ТРЦ Gulliver.**



Щороку у Всесвітній день гемофілії з метою привернення уваги до проблеми гемофілії у столицях різних країн підсвічують червоним відомі споруди та монументи. Як частина глобальної біофармацевтичної компанії, Takeda в Україні ініціювала підтримання міжнародної кампанії «Підсвіти червоним» і в нашій державі. Мета акції – привернути увагу світової спільноти до важливості своєчасної та ранньої діагностики гемофілії А, В та хвороби Віллебранда. 17 квітня з 20:00 до 23:00 жителі та гості Києва могли спостерігати таку підсвітку будівлі КМДА, Стелі Незалежності та Труханового мосту. Ініціативу підтримав також ТРЦ Gulliver.

Згідно з даними Всесвітньої федерації гемофілії, станом на 2017 рік у світі 196 706 осіб мали гемофілію, 76 144 – хворобу Віллебранда, 42 573 – інші розлади згортання крові [1]. В Україні, відповідно до статистичного звіту Міністерства охорони здоров'я за 2017 рік, 2569 пацієнтів з діагнозом гемофілії, з них 667 – діти [2]. За прогнозами, тільки 32% українців із гемофілією житимуть довше 50 років [3].

Гемофілія вважається одним з найвідоміших рідкісних захворювань у світі. Вона проявляється тривалими кровотечами після видалення зубів, виникненням великих гематом при незначних ударах, крововиливах в суглоби, що супроводжуються сильним болем, набряками та порушенням рухливості. Пізній початок лікування людей з гемофілією призводить до серйозних наслідків, постійні крововиливи в суглоби спричиняють їх ушкодження, а згодом – інвалідизацію пацієнта [4].

Останніми роками в Україні впроваджується профілактичне лікування для дітей з гемофілією, зокрема введення фактора згортання крові в домашніх умовах, що допомагає значно знизити ризик інвалідизації. Діти мають змогу відвідувати навчальні заклади та вести звичайне соціальне життя.

«Ще 20 років тому встановлений діагноз гемофілії в Україні був вироком для пацієнтів та їхніх сімей, оскільки це означало неможливість відвідування школи та обмеження пересування. Сучасні можливості лікування багатьом дітям подарували активне життя без обмежень, — коментує Олександр Марков, директор із медичних питань Takeda в Україні, Молдові та Білорусі. — Компанія Takeda розробляє інноваційні методи лікування пацієнтів із розладами згортання крові. Одним із пріоритетних завдань компанії є допомога в реалізації проекту своєчасної діагностики пацієнтів із гемофілією, а також діагностика пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії (ускладнення лікування гемофілії)».

Недостатня обізнаність є однією з ключових причин пізньої діагностики гемофілії. Takeda прагне підвищити рівень обізнаності як громадськості, так і лікарів про це захворювання.

**Про Takeda в Україні**

Takeda в Україні (ТОВ «Такеда Україна») є частиною глобальної біофармацевтичної компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited. Головний офіс Takeda в Україні розташований у м. Києві. Takeda в Україні фокусує свої зусилля на лікуванні онкологічних, гастроентерологічних, неврологічних, кардіологічних та рідкісних захворювань. Три роки поспіль (2017-2019) Takeda в Україні сертифікована як «Найкращий роботодавець» міжнародною незалежною організацією Top Employers Institute у Нідерландах. У 2014 р. компанія увійшла до ТОП-3 найкращих роботодавців України за результатами дослідження міжнародної консалтингової компанії Aon Hewitt.

Takeda в Україні – «Компанія року 2017» у високоціновому сегменті за версією щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі «Панацея». Компанія має нагороди за найкращі у своєму класі препарати, досягнення в менеджменті та корпоративну соціальну відповідальність.

Докладнішу інформацію про Takeda в Україні можна знайти на сайті: [www.takeda.ua](http://www.takeda.ua).

**Література**

- Report on the Annual Global Survey 2017 is published by the World Federation of Hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2018.
- Гемофілія. Ситуаційний аналіз проблематики в Україні. 2018 рік: <http://www.ifak.com.ua>.
- <http://moz.gov.ua/article/news/pacienti-z-gemofilieju-otrimajut-jakisni-evropejski-liki%20>.
- Skinner MW. Haemophilia 2012; 18 (Suppl 4): 1-1.

UA/TAK/0419/0017

**«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. Майданик**, 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. Пасечнікова**, 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 фізіотерії 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) 521-86-93

Відділ передплати ..... +380 (44) 364-40-28

**Адреса для листів**

03035, м. Київ, вул. Генерала Шоповала, 2.

E-mail: [zu@health-ua.com](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Газету віддруковано у ТОВ «СТУДІЯ 69»,

м. Київ-70, вул. П. Сагайдачного, 11.

Підписано до друку 22.04.2019.

Замовлення № 0000101. 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).

D. Passali, M.C. Spinosi, A. Crisanti, L.M. Bellussi

# Мометазона фуруат в форме назального спрея: систематический обзор

**Ринит – воспаление слизистой оболочки полости носа, вызванное вирусами, бактериями и другими ирритантами (в частности, аллергенами). Хотя обычно ринит ассоциирован с воспалением, в развитии некоторых форм этого заболевания (вазомоторный и атрофический ринит) оно не играет ведущей роли.**

Хронический риносинусит представляет собой воспалительное заболевание носа и его придаточных пазух, которое клинически диагностируют на основании наличия у пациента двух или более симптомов, одним из которых обязательно является либо заложенность носа, либо выделения из носа (переднее/заднее назальное затекание). Дополнительные симптомы хронического риносинусита могут включать (EPOS, 2012): лицевую боль / ощущение давления в области лица, а также ослабление или утрату обоняния у взрослых (кашель – у детей). Для установления диагноза хронического риносинусита вышеперечисленные симптомы должны сохраняться на протяжении  $\geq 12$  нед (EPOS, 2012).

Персистирующее воспаление слизистой оболочки и придаточных пазух носа клинически манифестирует многими симптомами и осложнениями, такими как заложенность носа, чихание, покашливание, головная боль, ринорея, зуд в носу, недомогание и утомляемость. Эти проявления также часто сопровождаются симптомами со стороны глаз, ушей и глотки, которые значительно влияют на качество жизни. Увеличение аденоидов и персистенция инфекции в аденоидной ткани у детей могут приводить к бронхообструкции, вызывая апноэ во время сна и способствуя рецидивированию синусита и персистенции воспаления в среднем ухе. Заложенность носа может также обуславливать обструкцию дыхательных путей и увеличение количества микропробуждений во время сна как у детей, так и у взрослых. Нарушения сна, в свою очередь, могут отрицательно влиять на настроение и вызывать усталость в дневное время [1].

Для оптимизации качества жизни пациентов и минимизации риска развития осложнений необходимо своевременное назначение надлежащего медикаментозного лечения. Наиболее широко используемыми и эффективными средствами терапии вышеупомянутых заболеваний, несомненно, являются интраназальные кортикостероиды (ИНКС) [2, 3]. Именно интраназальный путь введения предпочтителен как для пациентов, так и для врачей, поскольку он быстр и прост в реализации, обеспечивает прямую абсорбцию препарата по слизистой оболочке носа и характеризуется высокой комплаентностью. ИНКС широко применяются при заболеваниях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов: аллергическом рините (АР), неаллергическом рините (в т. ч. при неаллергическом рините с эозинофильным синдромом – NARES), остром и хроническом риносинусите (с наличием назальных полипов либо без таковых), гипертрофией аденоидов (с сопутствующим воспалением среднего уха или без такового).

Полученные к настоящему времени доказательства свидетельствуют о том, что ИНКС обеспечивают более выраженное облегчение назальных симптомов, чем топические антигистаминные препараты (блокаторы  $H_1$ -рецепторов гистамина) [4]. Долгосрочная толерантность к аллергенам может быть индуцирована иммунотерапией, но десенсибилизирующая терапия часто рассматривается как достаточно дорогое лечение [5]. Сообщалось, что сублингвальная иммунотерапия оказывала более выраженное клиническое влияние на течение аллергического заболевания, чем антигистаминные препараты 2-го поколения и монтелукаст, но при сравнении с ИНКС ее благоприятные эффекты были такими же [6].

ИНКС могут быть полезны в лечении некоторых форм неаллергического ринита и должны быть адекватным выбором при смешанном рините. Доказательства [7] указывают на пользу их применения в лечении неаллергического ринита с эозинофильным синдромом (NARES).

На сегодняшний день в форме назальных спреев выпускаются следующие кортикостероиды: беклометазона дипропионат, будесонид, циклосонид, флунисолид, флутиказона фуруат, флутиказона пропионат, триамцинолона ацетонид и мометазона фуруат. Учитывая столь значительное количество различных спреев, доступных на фармацевтическом рынке, в ходе ряда исследований были оценены их эффективность, профиль побочных явлений и относительная стоимость [2]. Однако результаты оказались достаточно противоречивыми, и не предоставили четких доказательств в пользу того или иного препарата. К настоящему времени установлено, что все содержащие ИНКС назальные спреи имеют аналогичный профиль побочных эффектов, и наиболее значимые различия между ними могут быть связаны с личными предпочтениями пациентов в плане сенсорных характеристик каждого препарата [10–12] и их стоимости.

## Результаты систематического анализа

Мометазона фуруат (МФ) в различных лекарственных формах используется в лечении ринита

и риносинусита, а также бронхиальной астмы (БА) [13], воспалительных заболеваний кожи и фимоза. Имеются доказательства того, что его применение ослабляет симптоматику, связанную с гипертрофией аденоидов. С целью оценки эффективности и безопасности МФ в форме назального спрея в ходе данного метаанализа были изучены научные публикации по этому действующему веществу, а также выполнено сравнение между МФ и конкурентными ИНКС в форме назальных спреев.

Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed и Google Scholar с использованием в качестве поисковых запросов следующих слов и словосочетаний: «мометазона фуруат», «ринит», «синусит», «астма», «полипоз», «синдром обструктивного апноэ во сне у детей», «средний отит с экссудатом» и «гипертрофия аденоидов».

Из 344 выявленных в результате статей 300 соответствовали критериям включения и были независимо рассмотрены двумя авторами данного систематического обзора. В итоге было отобрано 40 статей с учетом их релевантности и даты публикации. На основании содержащейся в них информации была проведена оценка эффективности, безопасности и соотношения стоимости/эффективности МФ в форме назального спрея.

МФ в форме назального спрея был выведен на фармацевтический рынок в 1998 г. и к настоящему моменту приобрел значительную популярность у врачей и пациентов. Его дозировка у взрослых составляет 2 впрыскивания в каждую ноздрю 1 р/сут (50 мкг в 1 дозе спрея), а у детей – 1 впрыскивание в каждую ноздрю 1 р/сут. Как и при применении большинства ИНКС, для получения наилучшего эффекта перед распылением препарата настоятельно рекомендуется высморкаться либо выполнить орошение слизистой оболочки носа с целью его очищения, а после распыления препарата – не чихать и не сморкаться.

**Использование МФ для лечения и/или предупреждения возникновения назальных симптомов сезонного и круглогодичного АР было полностью обосновано в клинических исследованиях и характеризуется наивысшим уровнем доказательности – Ia (Центр доказательной медицины, Оксфорд 2009) [17, 18].**

Терапия ИНКС также оказывает благоприятный эффект в плане облегчения глазных симптомов аллергического конъюнктивита – согласно обзорам, он аналогичен таковому у пероральных и интраназальных антигистаминных препаратов [19–21]. Логично предположить, что применение МФ также будет улучшать течение других форм ринита, в частности смешанных его форм и NARES.

В сравнении с монотерапией антибиотиками использование МФ в форме назального спрея с целью первоначального лечения острого риносинусита (в монотерапии или в комбинации с антибиотиками) продемонстрировало способность снижать частоту рецидивов, уменьшать объем назначения других препаратов и количество медицинских консультаций [22].

**При ежедневном применении с целью лечения назального полипоза МФ уменьшает размер полипов и заложенность носа, улучшая обоняние и качество жизни пациента без развития прогнозируемых нежелательных явлений [23–25].**

Более того, МФ в форме назального спрея продемонстрировал свою безопасность, эффективность и хорошую переносимость в лечении кашля, возникающего в дневное время у пациентов с ринитом и риносинуситом [26].

В 1998 г. Minshall и соавт. [27] обследовали пациентов до и после лечения МФ в форме назального спрея. На основании результатов биопсий слизистой оболочки носа они установили, что долгосрочное применение препарата ослабляет воспалительный процесс, снижает степень инфильтрации слизистой оболочки носа воспалительными клетками (в особенности эозинофилами) и не приводит к изменениям толщины эпителиального слоя или атрофии. Также было установлено, что местное использование МФ у педиатрических пациентов демонстрирует высокую эффективность в лечении гипертрофии аденоидов [28] и среднего отита с экссудатом [29], несмотря на сопутствующее наличие атопии [30]. Наконец, как сообщалось в недавнем анализе по оценке соотношения стоимости/эффективности [31], при сравнении с беклометазоном дипропионатом терапия МФ у детей, страдающих АР, характеризовалась лучшей эффективностью, безопасностью и меньшей общей стоимостью лечения. Аналогичные результаты в отношении безопасности МФ были получены

при его назначении детям с назальными полипами, даже при применении в дозе, в 2 раза превышавшей рекомендуемую детям с АР [32].

ИНКС могут безопасно использоваться у беременных. Спрей воздействует только на слизистую оболочку носа и не влияет на другие органы и системы при условии отсутствия превышения рекомендуемых дозировок [3].

На сегодняшний день при топическом применении МФ с соблюдением рекомендуемой дозировки не было продемонстрировано системных эффектов. Большое количество исследований было проведено с целью оценки его влияния на скорость роста детей и потенциальную способность подавлять функцию надпочечников [33, 34], и к настоящему времени не было отмечено значимых различий в этих показателях при использовании МФ и плацебо. Действующие рекомендации по ведению пациентов с БА советуют применять ингаляционные кортикостероиды с целью контроля легкого и тяжелого персистирующего заболевания у взрослых и у подростков. Было продемонстрировано, что МФ в форме сухопорошкового ингалятора характеризуется превосходным профилем безопасности и эффективности; во время пострегистрационного мониторинга и в ходе клинических исследований не сообщалось о каких-либо значимых побочных эффектах. Кроме того, простота его использования улучшала контроль БА путем решения проблем, которые обычно снижают приверженность к терапии [35–38]. Эти данные в отношении применения МФ при БА могут быть также экстраполированы на МФ, используемый интраназально.

В упаковке каждого стероидного препарата содержится инструкция для пациента по его безопасному и эффективному применению. Для получения наилучших результатов следует применять препарат в строгом соответствии с перечисленными в ней указаниями и по назначению врача. Решающее значение для получения желаемых результатов имеет приверженность к долгосрочной терапии.

Большое количество различных препаратов, доступных на фармацевтическом рынке, позволяет врачу выбрать из действующих веществ с аналогичной эффективностью, дозой и характеристиками дозатора наиболее удобный для пациента, принимая во внимание расходы, связанные с его долгосрочным применением. Было проведено большое количество исследований по оценке сенсорных характеристик МФ и установлению предпочтений пациентов. Выбор/предпочтения пациентов могут способствовать улучшению исходов лечения, поскольку их учет повышает приверженность к терапии [10–12]. Кроме того, не последнюю роль играет тот факт, что все стероиды подавляют экспрессию генов, кодирующих факторы, ответственные за генерацию и поддержание воспалительных процессов, но фуруаты в этом контексте заслуживают особого внимания, поскольку боковая цепь эфира фуруата делает молекулу высоколипофильной. Благодаря этому молекулы легко абсорбируются слизистыми оболочками, эпителием и фосфолипидами клеточной мембраны. Это минимизирует их общее действие и делает максимальным местный эффект [39].

## Выводы

МФ является безопасным и эффективным ИНКС. При сравнении с конкурентными препаратами МФ демонстрирует более выраженный контроль симптомов. Более чем 17-летний опыт его использования и доказанная эффективность позволяют рассматривать его как надежный препарат для долгосрочного применения, обладающий максимально высоким профилем безопасности.

Статья печатается в сокращении.

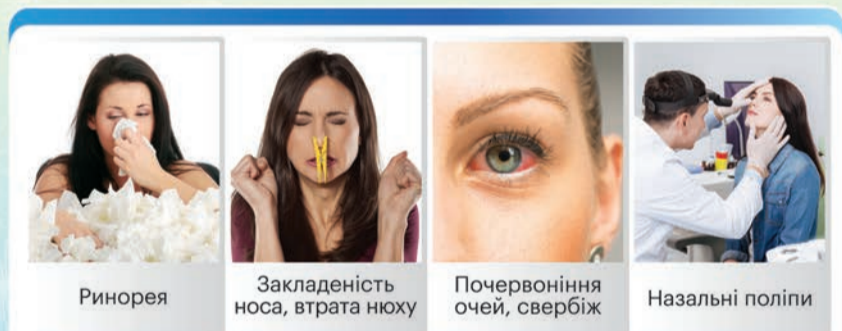
Список литературы находится в редакции.

Passali et al. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* (2016) 11: 18.  
DOI: 10.1186/s40248-016-0054-3.

Перевела с англ. Елена Зотова

Информация для специалистов  
сферы здравоохранения.  
4-05-САН-АИГ-0319

## САНОМЕН (мометазона фуруат)



**Ефективне лікування запалення та алергії з перших днів застосування!**



**Діє безпосередньо у вогнищі запалення!**

**Починає працювати з першого дня після початку лікування!**

**Можливо комбінувати з антигістамінними препаратами!**

**Не має системного ефекту, що дає можливість тривалого застосування!**

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Саномен. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ САНОМЕН. Діюча речовина: 1 доза спрею містить мометазону фуруату 50 мкг (у формі мометазону фуруату моногідрату). Лікарська форма. Спрей назальний, дозований, суспензія. Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Мометазон. Код АТХ R01A D09. Показання. Лікування сезонного або цілолітнього алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 3 років. Лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів, включаючи закладеність носа та втрату нюху, у дорослих. Спосіб застосування та дози. Лікування сезонного або цілолітнього алергічного риніту: 2 впорскування (по 50 мкг кожне) у кожну ноздрю 1 раз на добу. Після досягнення лікувального ефекту зменшення дози до 1 впорскування у кожну ноздрю 1 раз на добу. Назальні поліпи: 2 впорскування (по 50 мкг) у кожну ноздрю 2 рази на добу. Після досягнення клінічного ефекту рекомендовано зменшити дозу до 2 впорскувань у кожну ноздрю 1 раз на добу. Категорія відпуску. За рецептом. РП № ЦА/15870/01/01. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs\_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (п.т. Г.). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я: 4-22-САН-АИГ-0818.

SANDOZ A Novartis Division

# Четверте універсальне визначення інфаркту міокарда (ESC, 2018)

Минулого року опубліковано четверте універсальне визначення інфаркту міокарда (ІМ), основними концепціями якого є принципове розмежування понять «ушкодження міокарда» та «інфаркт міокарда», у тому числі при проведенні процедур ревазуляризації; формулювання критеріїв 5 типів ІМ; необхідність урахування процесів електричного ремоделювання при оцінці порушень реполяризації в пацієнтів із тахіаритміями, штучною стимуляцією та частотозалежними порушеннями провідності; доцільність використання візуалізаційних методів дослідження для діагностики та диференціювання причин ушкодження міокарда (Thygesen K. et al., 2018).

Термін «ушкодження міокарда» слід використовувати у випадку підвищення рівня серцевого тропоніну (сТн) щонайменше на одне значення понад 99-й перцентиль верхньої межі норми. Ушкодження вважається гострим за наявності нещодавнього динамічного наростання та/або зниження концентрації сТн у крові, натомість його постійно підвищені рівні вказують на хронічне ушкодження. Термін «інфаркт міокарда» застосовують у разі виявлення ознак гострого ушкодження міокарда в поєднанні з клінічними проявами ішемії міокарда (табл. 1, рис. 1).

Серцеві біомаркери (тропоніни I і T) – це компоненти скоротливого апарату клітин міокарда, які переважно експресуються в серці. Підвищення рівня тропоніну I зумовлене виключно ушкодженням кардіоміоцитів. У клінічній практиці рекомендують використовувати високочутливі (hs) сТн-тести. Інші біомаркери, як-от креатинкіназа (СК-МВ), є менш чутливими та специфічними.

Вивільнення структурних білків з клітин є наслідком не лише некрозу, а й нормального життєвого циклу клітин міокарда, виведення продуктів деградації сТн з клітин, підвищеної проникності клітинної стінки, апоптозу тощо. Підвищення концентрації сТн може спричинити не лише ішемію, а й механічний стрес, гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), хронічна ниркова недостатність тощо (табл. 2). Вивільнення сТн у циркулюючу кров залежить від кровотоку і часу отримання зразків крові після появи симптомів. Надто ранній забір крові може не показувати суттєвого підвищення сТн навіть при ІМ (рис. 2). Це підкреслює важливість динамічного визначення сТн з інтервалом 3-6 год, а при повторних епізодах ішемії чи в пацієнтів з високим ризиком рекомендують більш часті визначення впродовж 18 год. Якщо тест на сТн недоступний, можна використовувати кількісне визначення СК-МВ.

## Клінічні прояви ІМ

Виникненню ІМ передують ішемія, яка є наслідком дисбалансу між потребою міокарда в кисні та його постачанням. Клінічно це визначається анамнезом та змінами на ЕКГ. Можливі симптоми ішемії/ІМ включають різні комбінації дискомфорту в грудях, верхніх кінцівках, нижній шелепі або епігастрії під час навантаження чи в спокої; дискомфорт, не пов'язаний з локальними рухами чи певним положенням. Ішемічними еквівалентами є задишка, слабкість, утом, які не мають іншого пояснення. Зазначені симптоми не є специфічними і можуть спостерігатися при інших патологічних станах – шлунково-кишкових, неврологічних, легневих, опорно-рухових. Короткі епізоди ішемії, що не супроводжуються некрозом міокарда, також можуть відбуватися з підвищенням сТн. У пацієнтів з підозрою на гострий коронарний синдром (ГКС) з нормальними показниками сТн ( $\leq 99$  перцентиль)

діагностують нестабільну стенокардію або встановлюють інший діагноз.

## Електрокардіографічні ознаки ІМ

При підозрі на ІМ слід записати ЕКГ упродовж 10 хв після першого медичного контакту, в ідеалі – до госпіталізації, що скорочує час до початку лікування і сприяє швидкому відбору пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI) для проведення ревазуляризації. У випадку тривалих чи повторних симптомів ішемії доцільно проводити повторний запис з інтервалом 15-30 хв протягом перших 2 год або використовувати безперервне ЕКГ-моніторування. Серійні чи безперервні записи ЕКГ можуть бути корисними і для визначення статусу реперфузії або повторної оклюзії.

Тільки ЕКГ недостатньо для діагностики гострої ішемії або ІМ, оскільки відхилення сегмента ST можливе й при інших станах, таких як гострий перикардит, ГЛШ, блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ), синдром Бругада, синдром ранньої реполяризації тощо. Порівняння з попередньою ЕКГ часто допомагає відрізнити нові зміни від хронічних. Зміни сегмента ST або інверсії зубців T, що включають кілька анатомічно пов'язаних відведень, асоціюються з гіршим прогнозом. Наприклад, депресія сегмента ST  $\geq 1$  мм у 6 відведень, яка може супроводжуватися елевацією ST в aVR або V<sub>1</sub>, свідчить про багатосудинне ураження чи оклюзію основного стовбура лівої коронарної артерії.

Прогресуючий новий випуклий підйом ST, особливо з реципрокною депресією ST, зазвичай відображає гостру коронарну оклюзію, що призводить до ушкодження та некрозу міокарда. Реципрокність дозволяє диференціювати STEMI від перикардиту та ранньої реполяризації. Гіпергострі зубці T (симетричні, високої амплітуди) принаймні у 2 суміжних відведеннях є ранньою ознакою елевації ST. На рисунку 3 показано приклад оцінки елевації ST, в таблиці 3 підсумовано критерії змін ST-T, що свідчать про гостру ішемію міокарда, яка може призвести до ІМ.

Відсутність елевації ST у грудних відведеннях у поєднанні з високими симетричними зубцями T, косовисхідна депресія сегмента ST  $> 1$  мм у точці J у цих відведеннях у поєднанні з елевацією ST ( $> 1$  мм) в aVR або симетричною глибокою ( $> 2$  мм) інверсією зубців T у передніх грудних відведеннях свідчать про значну оклюзію лівої передньої низхідної артерії. Елевація ST в aVR  $> 1$  мм може супроводжувати передній чи нижній STEMI та асоціюється з високим ризиком 30-денної смертності у хворих на гострий ІМ.

Аномалії ST-T слід диференціювати з такими станами: тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), внутрішньочерепні процеси, електролітні розлади, гіпотермія або периміокардит.

Виникнення нових патологічних зубців Q свідчить про некроз міокарда, який починається через хвилини/

Таблиця 1. Діагностичні критерії ІМ
Гостре підвищення та/або зниження рівня сТн у поєднанні з однією з таких ознак:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• симптоми гострої ішемії міокарда</li> <li>• нові ішемічні зміни на ЕКГ</li> <li>• поява патологічного зубця Q</li> <li>• візуалізація нових ділянок нежиттєздатного міокарда або нових ділянок порушення локальної скоротливості, імовірно, ішемічної етіології</li> </ul>
Для ІМ 1, 4 та 5 типу: виявлення коронарного тромбу методом коронароангіографії, у тому числі інтракоронарної, або за даними аутопсії. При виявленні на розтині ознак гострого атеротромбозу в коронарній артерії, яка постачає некротизовану ділянку міокарда, або макроскопічно великої обмеженої ділянки некрозу з інтраміокардіальним крововиливом або без нього встановлюється діагноз ІМ 1 типу незалежно від значень сТн
Примітка: ЕКГ – електрокардіограма.

Таблиця 2. Причини підвищення сТн
Ушкодження міокарда внаслідок гострої ішемії міокарда:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• руйнування атеросклеротичної бляшки з тромбозом</li> </ul>
Ушкодження міокарда внаслідок гострої ішемії міокарда, зумовленої дисбалансом постачання та потреби міокарда в кисні:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• зниження перфузії міокарда: спазм коронарних артерій, мікросудинна дисфункція</li> <li>• емболія коронарних артерій</li> <li>• розшарування коронарних артерій</li> <li>• стійка брадіаритмія</li> <li>• гіпотензія чи шок</li> <li>• дихальна недостатність</li> <li>• тяжка анемія</li> </ul>
Підвищена потреба міокарда в кисні:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• стійка тахіаритмія</li> <li>• тяжка гіпертензія з ГЛШ чи без неї</li> </ul>
Інші причини ушкодження міокарда
Серцеві причини:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• серцева недостатність</li> <li>• міокардит</li> <li>• кардіоміопатії (будь-який тип)</li> <li>• синдром такоубо</li> <li>• коронарна ревазуляризація чи інші втручання на серці</li> <li>• катетерна абляція або дефібриляція</li> <li>• контузія серця / дефібриляційний шок</li> </ul>
Системні хвороби:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• сепсис, інфекційні хвороби</li> <li>• хронічна хвороба нирок</li> <li>• інсульт, субарахноїдальний крововилив</li> <li>• емболія легеневої артерії, легенева гіпертензія</li> <li>• інфільтративні хвороби: саркоїдоз, амілоїдоз</li> <li>• вплив хемотерапевтичних препаратів</li> <li>• критично хворі пацієнти</li> <li>• значні фізичні навантаження</li> </ul>

години після нападу і також асоціюється з гіршим прогнозом. Транзиторні зубці Q можуть виникати під час епізоду гострої ішемії або при гострому ІМ з успішною реперфузією. Передчасне збудження, кардіоміопатія, амілоїдоз серця, фіброз міокарда, БЛНПГ, блокада передньої гілки ЛНПГ, ГЛШ, гіпертрофія правого шлуночка, міокардит, гостре легеневе серце, гіперкаліємія можуть бути пов'язані із зубцями Q або комплексами QS за відсутності ІМ. Комплекс QS у V<sub>1</sub> є нормальним; зубець Q  $< 0,03$  с і  $< 0,25$  амплітуди зубця R у відведенні III є нормальним, якщо фронтальна вісь QRS перебуває в межах від  $-30^\circ$  до  $0^\circ$ , а також в aVL, якщо фронтальна вісь QRS знаходиться між  $60^\circ$  і  $90^\circ$ . Септальні зубці Q – це малі непатологічні зубці Q  $< 0,03$  с і  $< 0,25$  амплітуди зубця R в I, aVL, aVF і V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub>.

Менш специфічними ознаками гострої ішемії міокарда є аритмії, блокади ніжок пучка Гіса, порушення атріовентрикулярної провідності та втрата амплітуди зубців R у грудних відведеннях.

Запис додаткових відведень показаний пацієнтам з клінічними проявами ішемії, у яких стандартна ЕКГ не зафіксувала типових змін, особливо це стосується ураження лівої огинаючої артерії. При виявленні ізольованої депресії ST  $\geq 0,5$  мм у V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>, особливо в поєднанні з позитивним зубцем T, слід записати задні відведення у V міжребер'ї зліва по передній аксиллярній (V<sub>7</sub>), лопатковій (V<sub>8</sub>) та паравентральній (V<sub>9</sub>) ліній. Діагностично вважається елевація ST  $\geq 0,5$  мм, для чоловіків  $< 40$  років –  $\geq 1$  мм, що вказує на нижньобазальну ішемію (раніше позначалася терміном «задній ІМ»).

У пацієнтів з нижнім ІМ та підозрою на інфаркт правого шлуночка можна виявити елевацію сегмента ST  $\geq 1$  мм в aVR або V<sub>1</sub>. У таких випадках слід записати ЕКГ у прaviх грудних відведеннях V<sub>3</sub>R і V<sub>4</sub>R, де виявляють елевацію ST  $\geq 0,5$  мм ( $\geq 1$  мм у чоловіків  $< 30$  років). Зміни в V<sub>3</sub>R і V<sub>4</sub>R можуть бути тимчасовими, тому їх відсутність не виключає ІМ. У подібних ситуаціях корисними є візуалізаційні методики.

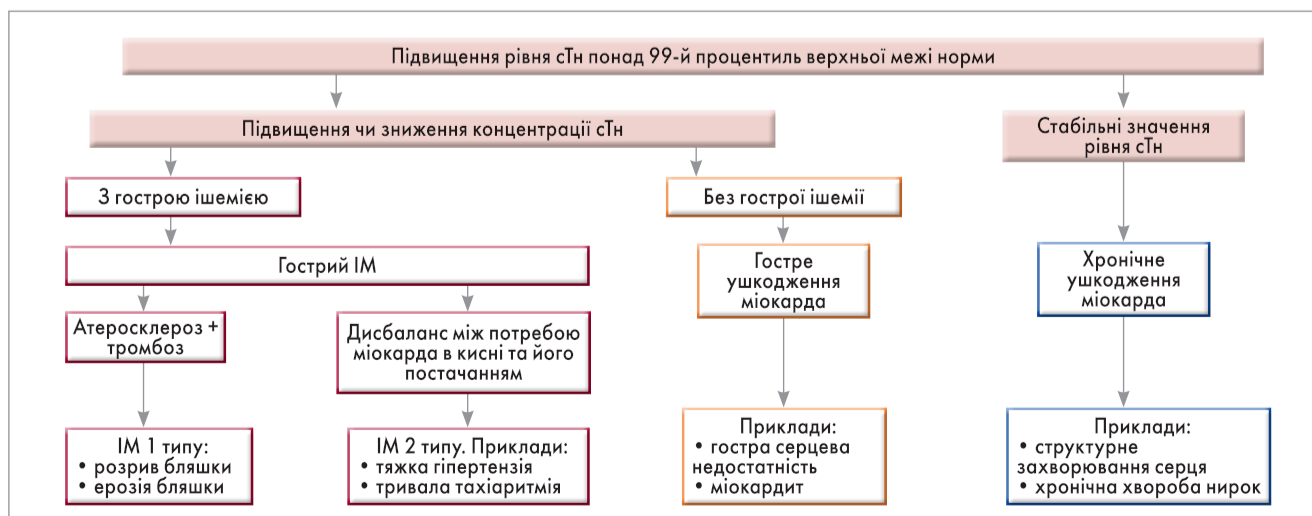


Рис. 1. Діагностичні критерії та клінічні приклади ішемічного ушкодження та гострого ІМ

**Порушення провідності та кардіостимулятори**

Діагностувати ІМ складніше за наявності порушення провідності, яке спричиняє зміни ST-T та може залежати від частоти серцевих скорочень. Порівняння з попередньою ЕКГ допомагає встановити давність (гостроту) змін (за умови, що це не затримує початок лікування).

Не пов'язані з частотою серцевих скорочень ішемічні симптоми в поєднанні з новою блокадою лівої чи правої ніжки пучка Гіса асоціюються з несприятливим прогнозом. Про гостру ішемію свідчать елевація ST  $\geq 1$  мм, конкордантна з QRS у будь-якому відведенні, в пацієнтів із БЛНПГ та новий підйом сегмента ST  $\geq 1$  мм або аномалії ST-T у будь-якому відведенні, за винятком  $V_1$ - $V_4$ , у пацієнтів з блокадою правої ніжки пучка Гіса.

Тимчасове відключення кардіостимулятора не завжди допомагає діагностувати гостру ішемію, оскільки можливе тривале збереження змін, індукованих кардіостимуляцією (феномен електричної пам'яті).

**Фібриляція передсердь**

При тахісistolічній формі фібриляції передсердь (ФП) або пароксизмальній надшлуночкової тахікардії може спостерігатися депресія сегмента ST або інверсія зубця T навіть за відсутності ІХС. Причини цього до кінця не зрозумілі. Найімовірнішим поясненням є серцева пам'ять – феномен електричного ремоделювання, що характеризується вираженою дифузною інверсією зубців T після періодів аномальної активації шлуночків, які також можуть бути зумовлені частотозалежними порушеннями провідності. Іноді тахікардія може призвести до недостатнього збільшення коронарного потоку, щоб задовольнити потребу міокарда в кисні, що індукує клітинну гіпоксію й аномальну реполяризацию. Тому при розвитку ФП та підвищенні початкового рівня сTn виникнення депресії сегмента ST не обов'язково означає ІМ 2 типу. У цьому випадку слід з'ясувати наявність типових ішемічних симптомів та їх появу відносно початку ФП, оцінити динамічні зміни сTn, висновки візуалізаційних методів та/або ангіографії.

**Неінвазивні методи візуалізації**

Регіонарна гіперперфузія та ішемія зумовлюють дисфункцію міокарда, загибель клітин і фіброз. Важливими параметрами візуалізації є перфузія і товщина міокарда, потовщення і рухомість, життєздатність міоцитів і вплив їх некрозу на кінетику парамагнітних або радіоізотопних контрастних речовин, що вказують на фіброз чи рубець міокарда. Методами візуалізації, що найчастіше використовуються при гострому і перенесеному ІМ, є ехокардіографія (ЕхоКГ), магнітно-резонансна томографія серця (МРТ), перфузійна скінтиграфія міокарда з однофотонною емісійною комп'ютерною томографією (SPECT) чи позитронною емісійною томографією (PET). Їх діагностичні можливості значною мірою перекриваються, кожен з методів здатен більшою чи меншою мірою оцінити життєздатність міокарда, перфузію і функцію. Утім, лише радіонуклідні методики дають можливість безпосередньо оцінити життєздатність міоцитів. Натомість інші діагностичні методи оцінюють цей параметр за непрямими ознаками, такими як скорочувальна реакція на добутамін при ЕхоКГ або підвищення позаклітинного простору внаслідок втрати міоцитів у разі КТ чи МРТ.

**Ехокардіографія**

ЕхоКГ дозволяє оцінити структуру і функцію серця, зокрема товщину міокарда, потовщення/стоншення і рухомість. Індуковані ішемією порушення сегментарної скоротливості можна виявити на ЕхоКГ майже відразу за умови, що уражено  $\geq 20\%$  трансмуральної товщини міокарда. Якщо ці порушення нові, не пов'язані з іншими причинами та супроводжуються динамічними змінами рівнів сTn, діагностують ІМ. Цей метод дозволяє виявити некоронарогенні причини болю в грудях – гострий перикардит, стеноз аорти, гіпертрофічну кардіоміопатію, розшарування аорти, ТЕЛА. Введення внутрішньовенного контрасту поліпшує візуалізацію межі ендокарда і може використовуватися для оцінки перфузії міокарда та мікросудинної обструкції. Тканинна доплерографія дозволяє кількісно оцінювати загальну та сегментарну скоротливість.

**Радіонуклідна візуалізація**

Декілька радіонуклідних індикаторів дозволяють безпосередньо візуалізувати життєздатні міоцити, наприклад  $^{201}\text{Tl}$ -хлорид,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамібі і  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмін для SPECT та  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза і  $^{82}\text{Rb}$  для PET. Ці методи здатні виявити втрату міоцитів, що становить 4% міокарда (5-10 г м'язової маси). Візуалізація під контролем ЕКГ забезпечує надійну оцінку рухомості, потовщення і загальної скоротливості міокарда.

Розвиток радіонуклідних методів діагностики ІМ включає візуалізацію симпатичної іннервації з використанням  $^{123}\text{I}$  мета-йодобензилгуанідину, візуалізацію активації матричної металопротеїнази при ремоделюванні шлуночків та оцінку метаболізму міокарда.

**Магнітно-резонансна томографія серця**

Висока контрастність тканин і розподільна здатність МРТ забезпечують точну оцінку структури і функції міокарда. Для оцінки перфузії міокарда і виявлення збільшення позаклітинного простору, пов'язаного з фіброзом унаслідок перенесеного ІМ, використовують парамагнітні контрасти. Ці методики застосовуються й для діагностики гострого ІМ. Локалізована затримка контрастного посилення може виявити навіть невеликі ділянки субендокардіального ІМ (приблизно 1 г). МРТ здатна ідентифікувати наявність та ступінь набряку/запалення, що дозволяє диференціювати гостре і хронічне ушкодження міокарда. Контрасти на основі гадолінію повільно вимиваються з міокарда з підвищеним позаклітинним простором (фіброз), вказуючи ділянки рубців (рис. 4). За структурою розрізняють ішемічні та неішемічні рубці. Ішемічний рубець поширюється від субендокарда до епікарда (рис. 4а), своєю чергою, неішемічний фіброз може бути в епікарді, всередині стінки або в точках вставки правого шлуночка (рис. 4б).

**Комп'ютерна томографічна коронарна ангіографія**

Цей метод може бути використаний у відділенні невідкладної допомоги для діагностики ІХС у пацієнтів

із ГКС, насамперед у групах низького та середнього ризику з нормальними показниками сTn при госпіталізації.

**Клінічна класифікація ІМ**

Задля проведення реперфузійної терапії в клінічній практиці STEMІ діагностують у пацієнтів із дискомфортом у грудях або іншими ішемічними симптомами і новою елевацією ST у 2 суміжних відведеннях або новою блокадою ніжок пучка Гіса з ішемічним типом порушень реполяризації. За відсутності елевації ST діагностують nSTEMІ.

Окрім того, запропоновано класифікацію ІМ за 5 типами, які мають різні механізми, клінічні прояви, прогноз та стратегії лікування (рис. 5).

ІМ 1 типу зумовлений атеротромбозом коронарних артерій та руйнуванням (розривом чи ерозією) атеросклеротичної бляшки. Наслідком розриву бляшки може бути не лише інтралюмінальний тромбоз, а й крововилив усередині бляшки, що також супроводжується оклюзією просвіту судини. У випадку ІМ 1 типу обов'язково слід оцінити зміни на ЕКГ, щоб класифікувати цей тип як STEMІ або nSTEMІ для вибору стратегії лікування відповідно до сучасних рекомендацій.

ІМ 2 типу діагностують за наявності доказів невідповідності між потребою міокарда в кисні та його постачанням та за відсутності ознак гострого атеротромбозу (рис. 5). Можливими причинами є фіксований атеросклероз коронарних артерій (стабільна бляшка), що створює часткову оклюзію просвіту, яка за певних умов, наприклад при навантаженні, може стати гемодинамічно значущою або навіть критичною; коронарний спазм; коронарна мікровоаскулярна дисфункція; емболія коронарних артерій; розшарування коронарних артерій з інтрамуральною гематомою чи без неї; тривала тахіаритмія; тяжка артеріальна гіпертензія, особливо при супутній ГЛШ; тяжка брадіаритмія; дихальна недостатність; тяжка анемія; гіпотензія, шок. У гострій фазі слід обов'язково впливати на основний механізм, що призводить до дисбалансу надходження/споживання кисню та спричиняє ішемію: корекція об'єму, введення препаратів крові, контроль артеріального тиску та/або частоти серцевих скорочень, респіраторна підтримка тощо. Залежно від клінічної ситуації для визначення ймовірності ІХС можна оцінити стан коронарних судин. За наявності ІХС, залежно від змін на ЕКГ, можна використовувати рекомендації щодо ведення STEMІ або nSTEMІ. За відсутності ІХС переваги цих стратегій щодо зменшення серцево-судинного ризику залишаються невизначеними. Доведено, що прогностично несприятливими є як ушкодження міокарда, так і ІМ 2 типу.

Виявлення серцевих біомаркерів в крові є основою діагностики ІМ, однак певна частка пацієнтів помирає ще до визначення цього параметра або до моменту підвищення серцевих біомаркерів у крові. Такі випадки класифікують як ІМ 3 типу, тобто висока ймовірність гострої ішемічної події за відсутності серцевих біомаркерів. Частота цього типу ІМ становить 3-4% усіх випадків ІМ. Ця категорія дозволяє відмежувати фатальні ІМ від набагато більшої групи раптової смерті, яка включає неішемічні серцеві й несерцеві причини. Якщо подальша аутопсія виявляє ознаки нещодавнього ІМ зі свіжими чи недавніми тромбами в артерії, пов'язаними з інфарктом, встановлюється діагноз ІМ 1 типу.

**Ушкодження та ІМ, пов'язані з коронарними втручаннями**

Виникнення ІМ 4 та 5 типу пов'язують з виконанням процедур реваскуляризації – черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) та коронарного шунтування (КШ) відповідно. Ушкодження може бути тимчасовим і пов'язаним з процедурою або виникати пізніше внаслідок ускладнень, наприклад ранній чи пізній тромбоз стента, внутрішньостентовий рестеноз, оклюзія шунта чи стеноз унаслідок КШ. При проведенні МРТ з гадолінієвим контрастом ушкодження міокарда виявляють у 32% пацієнтів. Підвищені рівні сTn має значна кількість осіб після ЧКВ, 20-40% – при стабільній ІХС та 40-50% – у разі ІМ. Ушкодження можна виявити, якщо визначати рівень сTn до та через 3-6 год після процедури. Коли другий результат підвищений, слід проводити подальші аналізи, щоб виявити пікове значення сTn. Якщо рівні сTn підвищуються після процедури, а їх початкові значення були нормальними, це пов'язано з ушкодженням під час процедури.

Діагноз ІМ 4 типу встановлюють при 5-кратному підвищенні рівня сTn, 5 типу – при 10-кратному збільшенні сTn у порівнянні з показниками до процедури, що поєднується хоча б з одним із діагностичних критеріїв ІМ та виникає в термін  $\leq 48$  год після втручання.

Таблиця 3. ЕКГ-ознаки гострої ішемії міокарда (за відсутності ГЛШ або блокади ніжок пучка Гіса)
<b>Елевація сегмента ST</b>
Нова елевація ST в точці J у 2 анатомічно пов'язаних відведеннях: $\geq 1$ мм в усіх відведеннях, крім $V_2$ - $V_3$ . Для $V_2$ - $V_3$ слід застосовувати такі критерії: $\geq 2$ мм у чоловіків $\geq 40$ років; $\geq 2,5$ мм у чоловіків $< 40$ років; $\geq 1,5$ мм у жінок будь-якого віку. Поява нової елевації точки J $\geq 1$ мм у $V_2$ - $V_3$ у порівнянні з попередньою ЕКГ розцінюється як прояв ішемії
<b>Депресія сегмента ST та зміни зубців T</b>
Нова горизонтальна чи косинусна депресія ST $\geq 0,5$ мм та/або інверсія зубця T $> 1$ мм у 2 анатомічно пов'язаних відведеннях з високими зубцями R чи відношенням R/S $> 1$



Рис. 2. Кінетика сTn після ушкодження міокарда, включно з гострим ІМ

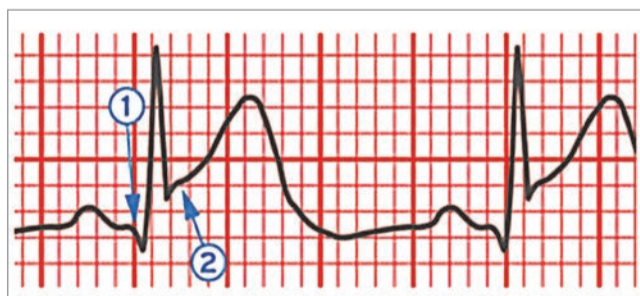


Рис. 3. Приклад елевації сегмента ST на ЕКГ

1 – початок комплексу QRS.  
2 – початок сегмента ST, точка J.  
Величину відхилення сегмента ST слід оцінювати за різницею цих двох точок. Це пов'язано з тим, що ізоелектричний інтервал TP може бути зміщеним при гострій ішемії чи тахікардії.



Рис. 4. Фіброз на МРТ після введення гадолінієвого контрасту

Продовження на стор. 14.

## Четверте універсальне визначення інфаркту міокарда (ESC, 2018)

Продовження. Початок на стор. 12.

Патологічний зубець Q може вважатися критерієм ІМ 4 або 5 типу, коли він виникає після процедури ревазуляризації та супроводжується підвищенням і подальшим наростанням концентрації сТн, навіть якщо вона не досягла порогу 5-кратного збільшення. Крім того, для постінтервенційних ІМ додається ще один діагностичний критерій: ангиографічні ознаки, що вказують на виникнення процедурних ускладнень порушення кровотоку (розшарування коронарної артерії, оклюзія великої епікардіальної артерії чи шунта, тромботична оклюзія бокової гілки, порушення колатерального

кровотоку, дистальна емболізація), або наявність внутрішньокоронарного тромбу внаслідок процедури, або макроскопічно велика обмежена ділянка некрозу з внутрішньоміокардіальним крововиливом чи без нього за даними аутопсії.

ІМ 4 типу поділяється на три підтипи: тип 4а – ІМ, пов'язаний із ЧКВ, виникає в термін  $\leq 48$  год після процедури; тип 4б – ІМ, асоційований з тромбозом раніше встановленого стента, підтверджений ангиографією чи аутопсією з використанням відповідних критеріїв із зазначенням часових категорій: гострий – 0-24 год; підгострий – від 24 год до 30 днів; пізній – від 30 днів до 1 року; дуже пізній –  $>1$  рік після ЧКВ; тип 4с – ІМ,

асоційований з рестенозом унаслідок ЧКВ, – фокальний або дифузний рестеноз у стенті чи балоні чи комплексне ураження з підвищенням та/або зниженням значень сТн за загальними критеріями.

Що стосується ІМ 5 типу, то серед факторів, які можуть зумовлювати ушкодження міокарда під час КШ, можна назвати як пряме травматичне ушкодження міокарда, так і будь-яке потенційне ішемічне ушкодження. Тому збільшення значень сТн слід очікувати після всіх процедур КШ, хоча малоінвазивні методи часто асоціюються з меншим ризиком ушкодження. Загалом частота ушкоджень після КШ за даними МРТ серця варіює від 32 до 44%. Зміни ST-T часто виникають після КШ через епікардіальну травму і не є надійними показниками ішемії в цій ситуації. Більш надійним доказом ішемічної події є підйом ST з реципрокними змінами.

### Рецидив ІМ

Коли ознаки ІМ проявляються в перші 28 днів після першої події, друга подія не вважається новим ІМ. Якщо прояви ІМ розвиваються через  $>28$  днів після першого ІМ, то встановлюється діагноз рецидивуючого ІМ.

### Повторний ІМ (реінфаркт)

Термін використовується для опису гострого ІМ, що виникає протягом  $>28$  днів після першого ІМ або рецидиву. Про повторний ІМ свідчить поява на ЕКГ елевачії ST  $\geq 1$  мм або нових зубців Q принаймні у 2 суміжних відведеннях, особливо при супутніх ішемічних симптомах. Разом із тим повторна елевачія ST можлива і при перикардиті чи загрози розриву міокарда. За підозри на реінфаркт рекомендується негайне вимірювання сТн та повторне через 3-6 год. Якщо початкова концентрація сТн підвищена, то для діагностики повторного ІМ необхідне збільшенні значення сТн  $>20\%$  у другому зразку. Якщо початкова концентрація сТн у межах норми, застосовують діагностичні критерії, наведені в таблиці 1.

Стаття підготовлена за матеріалами: Thygesen K. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 30; 72 (18): 2231-2264.

Підготувала **Ольга Королюк**

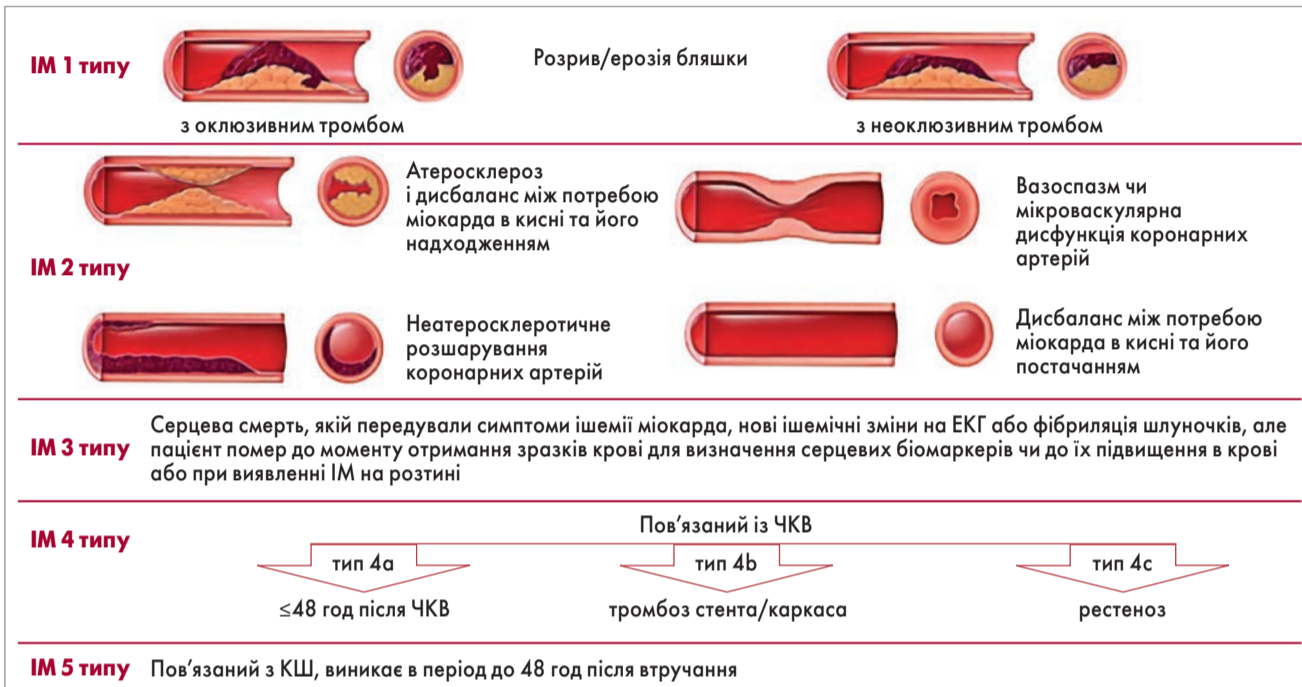


Рис. 5. Класифікація ІМ

## XX НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

25-27 вересня 2019 р.  
м. Київ

Інформаційне повідомлення №1



Місце проведення:  
НСК «Олімпійський»  
вул. Велика Васильківська, 55  
метро Олімпійська, Палац спорту



### Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- кардіохірургія
- некоронарогенні захворювання міокарда
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність
- метаболічний синдром
- дитяча кардіологія
- профілактична кардіологія
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- фармакотерапія
- медико-соціальні аспекти кардіології

### Форма участі

Усна доповідь, доповідь на конкурсі молодих вчених, стендова доповідь, тези

### Правила оформлення тез

- Тези оформляються на 1 стор. (A4), шрифт Times New Roman, 12 пт, через 1 інтервал. Мова українська, російська, англійська.
- Структура тез: назва публікації (заголовними літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; заклад, в якому проводилось наукове дослідження, місто.
- Текст тез повинен включати: мету дослідження; методи дослідження; отримані висновки, результати (усі аббревіатури повинні мати розшифровку).
- Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу [orgmetod2017@gmail.com](mailto:orgmetod2017@gmail.com). В одному файлі повинні міститися одні тези. Ім'я файла, під яким буде збережена робота, оформляється так: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, порядковий номер роботи. Наприклад: **ЗавгороднійВДніпро2** для першої роботи і **ЗавгороднійВДніпро2** для другої роботи. Ім'я файла задається українськими літерами без пропусків та розділових знаків.

**Увага!** Разом з тезами обов'язково прислати в тому ж файлі інформацію про авторів (Назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, мобільний телефон). Необхідно вказати автора, уповноваженого контактувати з організаційним комітетом.

Обов'язково вказати чи бажаєте ви зробити стендову доповідь. Тези приймаються до 21 травня 2019 р. включно за електронною адресою: [orgmetod2017@gmail.com](mailto:orgmetod2017@gmail.com) (з приміткою – на XX Національний конгрес кардіологів України – тези доповідей або стендова доповідь).

**До уваги авторів:** всі медичні препарати, вказані в тексті, повинні мати не комерційну, а фармакопейну назву. Тези, які не відповідають вищевказаним умовам, будуть відхилені організаційним комітетом без узгодження з авторами.

### Конкурс молодих вчених (усні доповіді)

Тези усних доповідей для розгляду оргкомітетом подаються до 21.05.2019 р. з поміткою «На конкурс молодих вчених» XX Національний конгрес кардіологів України. Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу [orgmetod2017@gmail.com](mailto:orgmetod2017@gmail.com)

## АНОНС

### IX Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України

16-17 травня, м. Київ

Місце проведення: готель «Русь» (вул. Госпітальна, 4)

### Основні напрями

- Фундаментальна аритмологія
- Методи функціональної діагностики в аритмології
- Інвазивні та неінвазивні електрофізіологічні методи діагностики та лікування порушень ритму і провідності серця
- Тромбоемболічні ускладнення та їх профілактика
- Невідкладна допомога при аритміях
- Катетерна радіочастотна абляція
- Раптова серцева смерть
- Фармакологічні засоби в лікуванні аритмії
- Конкурс молодих учених
- Секція стендових доповідей

Програма конференції розміщена на сайті: [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua)

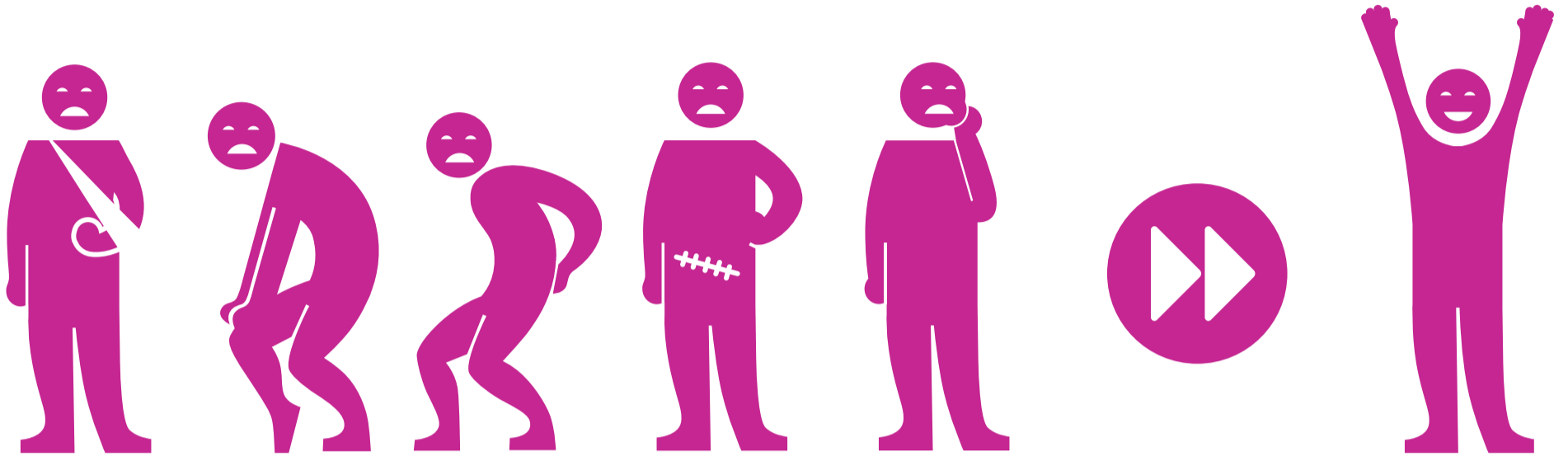
Попередня онлайн-реєстрація доступна на сайті: [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua) до 10 травня включно.

Тел. для довідок: +380 (44) 249-70-03, +380 (44) 275-66-22.



# Ксефокам

## лорноксикам



## Оригинальный<sup>1</sup> НПВП европейского качества для купирования боли и снятия воспаления<sup>2</sup>



## Быстрое управление болью<sup>3-5</sup>

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. Действующее вещество.** Lornoxicam. **Лекарственная форма.** Ксефокам, порошок для раствора для инъекций по 8 мг; Ксефокам, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 4 мг; Ксефокам, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 8 мг; Ксефокам® Рапид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 8 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Оксикамы. Код АТХ M01A C05. **Показания.** Ксефокам, порошок для раствора для инъекций по 8 мг: кратковременное лечение острой боли легкой и умеренной степени; Ксефокам, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 4 мг или по 8 мг: кратковременное лечение острой боли легкой и умеренной степени, симптоматическое облегчение боли и воспаления при остеоартрите, симптоматическое облегчение боли и воспаления при ревматоидном артрите; Ксефокам® Рапид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 8 мг: кратковременное лечение острой боли легкой и умеренной степени. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к лорноксикаму или к компонентам препарата, тромбоцитопения, гиперчувствительность к другим НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту, тяжелая форма сердечной недостаточности, желудочно-кишечные кровотечения, церебрально-сосудистые или другие кровотечения, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация язвы в анамнезе, связанные с предшествующей терапией НПВП, активная рецидивирующая язва желудка/кровотечение или рецидивирующая язва желудка/кровотечение в анамнезе, тяжелая форма печеночной и почечной недостаточности, III триместр беременности. **Фармакологические свойства.** Лорноксикам является нестероидным противовоспалительным средством с анальгезивными свойствами и принадлежит к классу оксикамов. Механизм действия лорноксикама основывается, главным образом, на ингибировании синтеза простагландинов (ингибирование циклооксигеназы), что приводит к десенсибилизации периферических болевых рецепторов и ингибированию воспаления. **Побочные реакции.** Тошнота, диспепсия, расстройство пищеварения, боль в животе, рвота, диарея, легкая кратковременная головная боль, головокружение. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Ксефокам, порошок для раствора для инъекций по 8 мг: Такеда Австрия ГмбХ, Австрия. Ксефокам, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 4 мг или по 8 мг, Ксефокам® Рапид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 8 мг: Такеда ГмбХ, место производства Ораниенбург, Германия. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/2593/03/01, №UA/2593/02/01, №UA/10245/01/01, №UA/10245/01/02. Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции для медицинского применения. Информация для медицинских и фармацевтических работников для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такеда Украина» по тел. (044) 390-09-09.

1. Rx index® — Довідник еквівалентності лікарських засобів. Спеціалізоване медичне видання для фахівців / за ред. І.А. Зупанця, В.П. Черниха. 2-е вид. доп. та перероб. — Київ: Фармацевт Практик, 2017. — [848] с. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. 3. Norholt S.E. et al. Pain. 1996; 67: 335-43. 4. Arslan M. et al. Agri 2006;18(2):27-33. 5. Yakhno N. et al. Clin Drug Invest. 2006; 26: 266-77.

НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат.

ООО «Такеда Украина»: 03110, г. Киев, ул. Соломенская, дом 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua





# От чего зависит профиль безопасности противовоспалительной терапии: взгляд эксперта

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одна из наиболее часто назначаемых групп лекарств. Тем не менее вопросы безопасности данных средств и сопряженных с их приемом рисков не сходят со страниц ведущих профильных изданий мира.**



Корреспондент нашего издания беседовал на эту тему с профессором кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктором медицинских наук Натальей Владимировной Бездетко. По мнению профессора, иногда врачи даже не представляют, какое опасное оружие находится у них в руках, поскольку побочные эффекты лекарственных препаратов занимают 4–6-е место среди всех причин смерти (Lazagou J. et al., 1998).

## От каких факторов зависит профиль безопасности НПВП?

– Глобальными факторами, определяющими профиль безопасности НПВП, являются селективность ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ), а именно отдельных ее изоформ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2; фармакокинетические свойства; индивидуальная химическая структура действующего вещества. Механизм действия всех НПВП универсален: блокируя ЦОГ, эти лекарства противодействуют запуску каскада образования из арахидоновой кислоты тромбоксанов, лейкотриенов, простагландинов и других биоактивных веществ.

## Почему врачу общего профиля и узкому специалисту важно знать особенности фармакокинетики НПВП? Каким образом последняя влияет на эффективность и безопасность лечения?

– Фармакокинетика – это путь лекарства после попадания в организм человека. Основные фармакокинетические процессы включают всасывание из места введения, достижение оптимальной концентрации в крови, взаимодействие с органами-мишенями, биотрансформацию (образование активных и неактивных метаболитов), выведение. Один из наиболее важных для практикующего врача фармакокинетических параметров – это скорость всасывания и достижения в общем кровотоке концентрации, необходимой для терапевтического действия. Согласно инструкциям по медицинскому применению, для целекоксиба этот показатель составляет приблизительно 3 ч, для нимесулида – 2–3 ч, для мелоксикама – 5–6 ч, для диклофенака – 2 ч, для лорноксикама (Ксефокам, «Такеда ГмбХ», Австрия) – 1–2 ч. Благодаря использованию пероральных форм с модифицированным высвобождением удается сократить этот период до 30 мин, например у Ксефокама Рапид (очень близко к таким показателям при внутримышечном введении). Высокая скорость всасывания позволяет быстрее обеспечивать обезболивающий эффект.

Еще один ключевой показатель – биодоступность, т. е. часть дозы препарата, достигающая общего кровотока. Биодоступность диклофенака – всего лишь приблизительно 50%, ибупрофена – 80–100%, мелоксикама – 90%, лорноксикама (Ксефокама) – 90–100%.

Для практической медицины также имеет значение, каким путем осуществляется метаболизм (биотрансформация) лекарственного препарата в печени и какие образуются при этом метаболиты. Глобальной стратегией реакций биотрансформации лекарств в печени является повышение гидрофильных свойств исходной молекулы, ее способности растворяться в воде для скорейшего выведения почками. Вопреки расхожему мнению, образующиеся в результате реакций биотрансформации метаболиты далеко не всегда являются абсолютно безвредными веществами. Так, например, НПВП амидопирин, который в свое время был очень популярен среди врачей, не используется в клинической практике, так как в процессе метаболизма образовывал канцерогенный нитрозоамин. В результате метаболизма диклофенака образуется несколько биологически активных фенольных соединений.

При выборе НПВП следует также учитывать период полувыведения. Ранее считалось, что необходимо отдавать предпочтение препаратам с длительным периодом

полувыведения, поскольку они требуют менее частого приема и дольше находятся в организме. Теперь взгляды несколько изменились. Чем дольше препарат пребывает в системном кровотоке, тем больше у него времени не только для основного (обезболивающего и/или противовоспалительного) действия, но и для проявления нежелательных побочных эффектов. В то же время в процессе развития воспалительной реакции происходит сдвиг pH среды в кислую сторону, в результате чего НПВП (производные слабых кислот) накапливаются именно в очаге воспаления и задерживаются там дольше, чем в общем кровотоке. Препараты с более коротким периодом полувыведения быстрее выводятся из организма, перестанут оказывать возможные нежелательные эффекты, но непосредственно в очаге воспаления свое действие будут продолжать. Период полувыведения лорноксикама (Ксефокама) короче (3–4 ч), чем у целекоксиба (10–11 ч) и мелоксикама (20–22 ч).

## Общеизвестно, что НПВП могут приводить к развитию тяжелых побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Насколько отличается риск подобных осложнений у разных НПВП и с чем он связан?

– Симптомы со стороны ЖКТ наблюдаются примерно у 40% лиц, применяющих НПВП. Наиболее частыми жалобами являются изжога и другие следствия гастроэзофагального рефлюкса, а также диспептические явления (дискомфорт в эпигастрии, тошнота после употребления пищи, раннее ощущение насыщения) (Larkai N. et al., 1987). Тем не менее у >50% пациентов с серьезными язвенными осложнениями терапии НПВП отсутствуют какие-либо симптомы (Larkai N. et al., 1987; Armstrong C.P., Blower A.L., 1987).

Риск поражения ЖКТ значительно отличается для разных НПВП. Главной причиной таких отличий является соотношение ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 у каждой молекулы НПВП. Определенное значение имеет также период полувыведения, который у лорноксикама достаточно короткий, что позволяет восстанавливаться концентрации «защитных» простагландинов в слизистой ЖКТ. В исследовании S.J. Warrington и соавт. (1990) было показано, что потери крови с калом на фоне применения лорноксикама у здоровых мужчин были меньшими, чем в условиях употребления индометацина. По данным метаанализа 50 рандомизированных клинических исследований, лорноксикам (Ксефокам) показал более низкий риск развития побочных эффектов при сопоставлении со всеми активными препаратами сравнения (Parada S. et al., 2016). Таким образом, лорноксикам сочетает высокую мощность подкласса оксикамов и улучшенный профиль гастроинтестинальной безопасности (Radhofer-Welte S., Rabasseda X., 2000).

## Если у пациента наблюдаются сопутствующие заболевания ЖКТ, какой тактики должен придерживаться врач при назначении НПВП? Существует ли необходимость в медикаментозной профилактике обострений?

– Для каждого пациента следует индивидуально подбирать НПВП в зависимости от существующих рисков. Например, для больного с сердечной недостаточностью не рекомендованы высокоселективные ЦОГ-2 коксибы. Пациентам с пептической язвой в анамнезе противопоказаны НПВП с выраженным влиянием на ЦОГ-1. Для профилактики НПВП-индуцированных поражений ЖКТ применяются ингибиторы протонной помпы.

## Насколько высок риск развития гепатотоксичности и побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании различных НПВП?

– Поражения печени, ассоциированные с НПВП, могут варьировать от асимптоматического повышения сывороточных аминотрансфераз и гепатита с наличием желтухи до фульминантной печеночной недостаточности и даже смерти (Sarges P. et al., 2016). НПВП-гепатопатия чаще развивается на фоне длительного приема НПВП в высоких дозах, у больных с сопутствующими заболеваниями гепатобилиарной

системы. По результатам ряда исследований, основанных на популяционном анализе и оценке спонтанных сообщений о клинических наблюдениях, подобные патологические состояния возникают преимущественно на фоне приема диклофенака и рофекоксиба (Rostom A. et al., 2005).

Именно из-за гепатотоксичности нимесулид никогда не был представлен на фармацевтическом рынке некоторых стран и подлежал запрету в других (Bessone F., 2010). Одной из частых причин тяжелого поражения печени, требующего в некоторых случаях пересадки этого органа, может также являться нерациональное применение парацетамола (Gulmez S.E. et al., 2013). Следует отметить, что в отечественных инструкциях по применению парацетамола указано, что допустимая доза составляет 1 г 4 р/сут, в то время как европейские рекомендации с 2016 г. советуют не превышать дневную дозу 1 г, а американские – 650 мг на протяжении не более 3 дней.

Масштабный метаанализ S. Parata и соавт. (2016), включавший 50 клинических исследований с участием более 11 тыс. пациентов, показал, что побочные реакции лорноксикама со стороны печени были крайне редки и составляли 0,1% случаев применения препарата.

## Побочные реакции от приема НПВП развиваются сразу или есть отсроченные побочные явления?

– Вероятность развития большинства побочных реакций при приеме НПВП зависит от состояния пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний в настоящее время и в анамнезе, имеющихся факторов риска, дозы и длительности применения НПВП. Например, желудочно-кишечное кровотечение на фоне приема напроксена у пациента с пептической язвой в анамнезе может развиться уже после нескольких доз. Однако следует помнить, что риск развития побочных эффектов сохраняется повышенным еще некоторое время после прекращения использования лекарственного средства.

## В своем недавнем выступлении на I Украинском стоматологическом конгрессе «Интегрирована медицина та стоматологія» Вы отметили, что существуют новые данные о вероятной связи эпизодического приема НПВП и временного бесплодия. Расскажите, пожалуйста, на каком этапе находятся исследования по данному вопросу и стоит ли практикующим врачам принимать во внимание эту вероятную взаимосвязь при назначении НПВП.

– Да, сообщения о связи НПВП с бесплодием, в частности женским, существуют. Важная причина женского бесплодия – овуляторная дисфункция. Показано, что НПВП угнетают овуляцию у всех исследованных млекопитающих. По мнению ученых, причина этого заключается в том, что ЦОГ-2 выступает ферментом, лимитирующим скорость синтеза простагландинов. Угнетение ЦОГ-2 влияет на овуляцию, оплодотворение и имплантацию яйцеклетки, поэтому терапия НПВП может быть важной причиной бесплодия, на которую часто не обращают внимания. Морфологические исследования на крысах показали, что употребление индометацина в преовуляторном периоде ведет к аномалиям овуляции вследствие нарушения пространственной ориентации разрыва фолликула яичника (Gaytan M. et al., 2006). В исследовании N.C. McCann и соавт. (2013) назначение пероральных препаратов мелоксикама макакам сопровождалось значительным снижением частоты беременностей после однократного полового контакта: 6,5 против 33,3%.

## Какими преимуществами обладает лорноксикам по сравнению с другими НПВП? Как эти преимущества связаны с фармакокинетикой и особенностями действия на ЦОГ?

– Лорноксикам (Ксефокам) характеризуется равносильным ингибированием обеих изоформ ЦОГ. Сбалансированное влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 сопровождается более низким риском кардиоваскулярных побочных эффектов по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ-2, а также меньшим риском побочных эффектов со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП (Parada S. et al., 2016).

Продолжение на стр. 18.

## От чего зависит профиль безопасности противовоспалительной терапии: взгляд эксперта

Продолжение. Начало на стр. 17.

В последнем случае, вероятно, имеет значение короткий период полувыведения лорноксикама.

**?** Вы говорили, что лорноксикам может стимулировать выработку эндорфинов. Как это помогает пациенту избавиться от боли?

— Действительно, лорноксикам (Ксефокам) стимулирует продукцию эндогенного динорфина и β-эндорфина (Kullich W., Klein G. Akt. Rheumatol. 1992; 17: 128-132). Эти вещества активируют собственную антиноцицептивную систему организма, запуская таким образом эндогенные механизмы противодействия боли.

**?** В каких группах пациентов применение Ксефокама может быть предпочтительным, учитывая его фармакокинетику, механизм действия и профиль безопасности?

— Ксефокам эффективен при послеоперационном обезболивании. В терапевтических дозировках этот препарат не уступает морфину в дозе 20 мг, обладая при этом более благоприятным профилем безопасности (Norholt S.E. et al., 1996). Лорноксикам (Ксефокам) также широко изучен в стоматологии. Показано, что лорноксикам в дозе 8 мг оказывает анальгетическое воздействие, сопоставимое с ибупрофеном в дозе 400 мг (Lustenberger F., 2011). В исследовании I.M. Moisa и соавт. (2017) назначение лорноксикама до хирургического удаления зуба мудрости позволяло отсрочить послеоперационное применение анальгетиков на 1 ч, а также уменьшить дозу принимаемого для анальгезии парацетамола в 2 раза.

**?** Расскажите, пожалуйста, о дополнительных (независимых от ЦОГ) свойствах Ксефокама.

— Кроме уже упоминавшейся стимуляции выработки эндорфинов, лорноксикам (Ксефокам)

подавляет образование интерлейкина-6 (мощного провоспалительного агента) и угнетает синтез оксида азота, усиливающего воспаление (Berg J. et al., 1999). Изученные теми же авторами пироксикам, диклофенак, ибупрофен, кеторолак и напроксен оказывали значительно менее выраженное воздействие на образование NO (Berg J. et al., 1999). Таким образом, Ксефокам имеет анальгетическое и противовоспалительное действие, влияя одновременно на несколько важных патогенетических механизмов.

**?** Прием НПВП уменьшает плотность хрящевой ткани. Что известно по этому поводу о Ксефокаме?

— Действительно, некоторые НПВП негативно влияют на состояние суставного хряща. Например, показано, что кеторолак in vitro обладает выраженным хондротоксичным действием (Abrams G.D. et al., 2017). Касательно лорноксикама (Ксефокам) данные о неблагоприятном воздействии отсутствуют.

**?** Когда мы говорим, что Ксефокам оригинальный, что это дает пациенту?

— Оригинальные препараты — это именно те лекарства, которые были всесторонне изучены в доклинических и клинических исследованиях и зарегистрированы на основании полного досье.

**?** В каких недавних исследованиях изучались безопасность и эффективность лорноксикама по сравнению с плацебо и другими НПВП?

— Лорноксикам (Ксефокам) обладает обширной доказательной базой и продолжает изучаться. В проведенных за последние 5 лет исследованиях были получены следующие результаты: лорноксикам обеспечивает выраженный анальгетический эффект при почечной колике (Soylu A. et al., 2019), первичной дисменорее (Patel J.C. et al., 2015), ревматоидном артрите

(Mohd A.H. et al., 2014), после торакотомии (Jin J. et al., 2019), после тонзиллотомии (Abdel-Ghaffar H.S. et al., 2015), при различных эндодонтических вмешательствах (Isik B. et al., 2014).

Исследование G. Isola и соавт. (2019) показало, что лорноксикам более эффективно уменьшает послеоперационную боль после стоматологических хирургических вмешательств, чем флурбипрофен и плацебо. S. Mustafa-Mikhail и соавт. (2017) обнаружили, что лорноксикам является более действенным, чем парацетамол, в купировании боли после кюретажа при проведении хирургического аборта. Аналогичные закономерности выявили S. Bilir и соавт. (2016), но уже при оперативных вмешательствах на поясничном отделе позвоночника. Назначение лорноксикама после ортопедических операций позволяет уменьшить дозу употребляемых опиоидов (Sivrikoz N. et al., 2014). Многие авторы отмечают аналогичную или даже более высокую эффективность, но лучшие безопасность и переносимость лорноксикама по сравнению с трамадолом (Yucel A. et al., 2016; Abdelhalim A.A. et al., 2014). Возможно также сочетание лорноксикама с трамадолом, что позволяет достичь более эффективного контроля боли на фоне меньшего количества побочных действий, чем при повышении дозы последнего (Kilickaya R. et al., 2015).


**?** Можно ли на основании вышеизложенных аргументов сформулировать определенные принципы безопасности, которых следует придерживаться практикующему врачу при выборе НПВП?

— Иллюзия безопасности НПВП приводит к их неконтролируемому применению. Важно помнить, что при назначении НПВП следует учитывать индивидуальные риски пациента, его анамнез, сопутствующие заболевания, а также тщательно анализировать фармакокинетические показатели медикаментов. Любой НПВП рекомендуется назначать в строгом соответствии с инструкцией, в минимальной эффективной дозе на протяжении минимального количества дней.


Подготовила **Лариса Стрильчук**

При содействии ООО «Такеда Украина».  
UA/XEF/0319/0017






НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л. ШУПИКА  
МГО «МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я СУСПІЛЬСТВА»



НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ  
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

**ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ  
ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ  
НА ЗАСАДАХ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ**  
(ДО ВСЕСВІТНЬОГО ДНЯ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ)



**Шановні друзі!**  
Інститут сімейної медицини НМАПО імені П. Л. Шупика запрошує Вас взяти участь в якості партнера у проведенні науково-практичної конференції з міжнародною участю на тему: «Проблеми та перспективи первинної медичної допомоги на засадах сімейної медицини (до Всесвітнього дня сімейного лікаря)». Організатором даної конференції є Інститут сімейної медицини НМАПО імені П. Л. Шупика, співорганізатором – МГО Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства».

Наукова тематика конференції: сучасний розвиток сімейної медицини в Україні; новітні напрямки та технології в практиці сімейного лікаря; актуальні

питання первинної медичної допомоги в загальній системі охорони здоров'я щодо формування та збереження здоров'я населення; новітні підходи до освіти сімейних лікарів.  
В якості доповідачів конференції запрошуються провідні вчені з країн Європи, Молдови, Киргизії, Казахстану.

Учасники конференції - практикуючі лікарі первинної медичної допомоги (лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі-педіатри, лікарі терапевти), лікарі інших спеціальностей та фахівці з питань організації і забезпечення лікувально-профілактичної допомоги в загальній практиці – сімейній медицині, головні спеціалісти та завідувачі профільних кафедр та викладачі.


З повагою, директор Інституту сімейної медицини НМАПО імені П. Л. Шупика, професор **Шекера О.Г.**

**16-17**  
травня  
2019

Місце проведення:  
м. Київ, вул. Госпітальна, 12, «Конгрес Холл»

**АНОНС**

Науково-практична конференція з міжнародною участю





**VII Наукова сесія**  
**Інституту гастроентерології НАМН України.**  
**Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології**

**13-14 червня, м. Дніпро**

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

**Наукова програма**

- Епідеміологія захворювань органів травлення
- Етіологія та патогенез, профілактика, діагностика та лікування захворювань органів травлення
- Новітні технології хірургічного лікування патології органів травлення
- Дитяча гастроентерологія
- Нутриціологія та лікувальне харчування

Науковий керівник – директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор **Ю.М. Степанов.**

У рамках сесії відбудеться засідання експертної групи з лікування хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту «Наступність між консервативним та хірургічним лікуванням ХЗК» за участю провідних колопроктологів та гастроентерологів України.

**Оргкомітет**  
**В.І. Діденко**, e-mail: vladdidenko23@gmail.com; тел.: +380 (50) 056-78-42; +380 (96) 727-90-60  
**Н.Г. Гравіровська**, e-mail: gastro.grav@gmail.com; тел.: +380 (50) 134-92-54; +38 (098) 828-45-47

М.М. Кочуєва, д.м.н., професор, завідувач кафедри фізіотерапії, пульмонології та сімейної медицини;  
І.І. Грек, Харківська медична академія післядипломної освіти

# Фітотерапія в клінічній практиці: можливості, ефективність і безпека



М.М. Кочуєва

**Захворювання серцево-судинної системи є однією з головних причин смерті населення більшості країн світу. Останніми десятиліттями спостерігається значне збільшення розповсюдженості серцево-судинних захворювань (ССЗ) із психосоматичною патологією. Психосоматичні розлади мають високу поширеність, особливо у високорозвинених країнах. Частота психосоматичних розладів серед населення варіює в межах від 15 до 60%, а серед пацієнтів первинної практики – від 30 до 57%. Статистика показує, що близько третини хворих, які отримують медичну допомогу, первинно страждають від емоційних розладів (тривожні, депресивні стани, психосоціальний стрес та ін.) [4].**

Класичний набір психосоматичних захворювань включає гіпертонічну хворобу (ГХ), нейроциркуляторну дистонію, шемічну хворобу серця (ІХС), бронхіальну астму, тиреотоксикоз, виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, неспецифічний виразковий коліт, нейродерміт, ревматоїдний артрит і низку інших захворювань [50]. Велика частина психосоматичних розладів має маски симптомів з боку серцево-судинної системи. За даними різних дослідників, у 40-60% пацієнтів, які звернулися по допомогу до лікарів-кардіологів, розлади мають функціональний характер, пов'язаний з порушенням психосоматичного статусу [50]. Лікування психосоматичних розладів у пацієнтів із серцево-судинною симптоматикою і в осіб із ССЗ є однією з актуальних проблем сучасної медицини.

Особливе місце в терапії ССЗ посідають лікарські препарати рослинного походження із седативним і кардіовазотропним ефектами. Фітопрепарати можуть з великим успіхом застосовуватися і при невротичних станах із серцево-судинною симптоматикою. Утім, цей вид лікування в медичній практиці використовується не виправданно рідко. Часто ігноруються навіть рослинні засоби, що належать до сфери наукової медицини й узаконені у фармакопеї.

Фітопрепарати традиційно застосовуються з лікувальною метою не тільки на території нашої країни, а й по всьому світу, в тому числі в терапії ССЗ. Історично використання екстрактів рослин у медицині завжди позитивно впливало на самопочуття пацієнта [59]. Приблизно дві третини видів світової флори широко відомі як лікарські препарати, і майже всі вони мають чудовий антиоксидантний потенціал [36]. Останній параметр неабияк цікавить дослідників, оскільки окислювальний стрес визначено основним причинним фактором ССЗ. Приблизно 80% населення світу використовують рослинні лікарські засоби через їх низьку токсичність і кращу переносимість [39, 64]. На сьогодні, за оцінками ВООЗ, понад 80% людей у лікуванні найрізноманітніших захворювань частіше покладатимуться на традиційні засоби, як-от настої і відвари рослин [29, 45]. Нині на ринку лікарських препаратів, що застосовуються в клінічних умовах, частка медикаментів на основі рослинної сировини, а також їх похідних і аналогів становить понад 50% [23, 42, 45].

Лікарські рослини є джерелом широкого спектра речовин: фенольних, азотистих сполук, вітамінів, терпеноїдів та інших вторинних метаболітів, яким притаманна висока біологічна активність (антиоксидантна, протизапальна, протипухлинна, антимутагенна, антиканцерогенна, антибактеріальна, протівірусна тощо) [40]. Ефекти найбільш перспективних сполук підлягають систематичним оцінкам, і деякі з них стали базисними компонентами лікування ССЗ. Наприклад, препарати дигоксину і дигітоксину отримані з *Digitalis lanata* і *Digitalis purpurea*, резерпін – з *Rauwolfia serpentina*, ацетилсаліцилова кислота (аспірин) є похідним кори верби. Проте всі ліки, незалежно від їх походження, за певних умов можуть ставати шкідливими для організму. У цьому відношенні найбільш показові історії дигоксину і резерпіну – попри ключову роль у лікуванні ССЗ показання до їх застосування змінюються через вузький терапевтичний діапазон і побічні ефекти [31, 61].

З-поміж позитивних сторін застосування рослинних лікарських препаратів можна виділити такі:

- засоби, отримані з рослинних речовин, легше засвоюються, метаболізуються і виводяться з організму [44];

- більшість синтетичних препаратів, які використовуються для терапії хронічних захворювань, можуть бути замінені природними ліками; це важливо, оскільки їх синтетичні аналоги часто мають значні побічні ефекти;

- у разі використання рослинних препаратів легше здійснити перехід від короткострокової терапії гострого стану до тривалого лікування;

- рослинні препарати дешевші за синтетичні медикаменти [66];

- препарати з рослинної сировини мають найширший спектр застосування в різних медичних спеціальностях.

Поширена думка, що рослинні лікарські засоби не мають побічних ефектів. Однак з початком наукових досліджень у галузі фітотерапії накопичилися дані про можливі небажані дії фітоформ. Слід зауважити, що профіль побічних ефектів лікарських засобів рослинного походження значно вужчий порівняно з таким у синтетичних ліків [34]. Крім того, рослинні препарати із седативною й антигіпертензивною активністю діють значно м'якше, ніж транквілізатори, барбітурати, нейролептики й антигіпертензивні засоби, що дозволяє уникнути надмірного зниження артеріального тиску або частоти серцевих скорочень (ЧСС), а також надмірної седатії, сонливості, апатії, слабкості та зниження працездатності у пацієнтів.

Одним із традиційно застосовуваних у терапії ССЗ рослинних компонентів є глід (*Crataegus*). Сьогодні глід є офіційним лікарським засобом у фармакопеях Бразилії, Китаю, Чехії, Франції, Німеччини, Угорщини, Росії та Швейцарії. Про його неймовірну популярність свідчить те, що він є інгредієнтом 213 комерційних європейських трав'яних формул, в основному для серцево-судинної системи. В експериментах *in vivo* та *in vitro* були продемонстровані антиоксидантні, позитивні інотропні, протизапальні, ремодельючі й інші позитивні властивості гліду. Ефект від терапії глідом проявляється через 7-8 тиж., а фармакологічно значущий вплив на об'єм міокарда та коронарний кровоток зберігається протягом декількох тижнів після припинення прийому гліду [74]. Відомо, що найбільш виражену дію на серцево-судинну систему чинять екстракти квіток і плодів гліду [27].

Сприятливі ефекти гліду були відзначені при багатьох ССЗ, включно з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, аритмією і застійною серцевою недостатністю [19]. Дані наукових досліджень продемонстрували антиоксидантні властивості гліду на клітинному і мітохондріальному рівнях [32, 33]. Крім того, глід демонструє позитивний інотропний ефект, впливаючи на  $Na^+/K^+$ -АТФазу і посилюючи транспорт кальцію в кардіоміоцитах [49]. Він також може виявляти антиаритмічну дію завдяки механізму, аналогічному впливу протиаритмічних препаратів класу III [16]. Був описаний вазодилататорний ефект гліду як у коронарних, так і в периферичних судинах, який може безпосередньо впливати на рівні NO в ендотелії і пригнічувати ангіотензинперетворювальний фермент [17]. Поряд із цим було заявлено, що глід може чинити антиатеросклеротичну дію, зменшуючи дисфункцію ендотеліального бар'єра [25], пригнічуючи міграцію і проліферацію клітин непосмугованих м'язів після ушкодження судини, а також агрегацію тромбоцитів [60, 72]. Крім того, було висловлено припущення, що глід може інгібувати синтез холестерину в печінці та всмоктування ліпідів у кишечнику [12, 31, 67].

Найпереконливішим доказом клінічної користі гліду є його використання при хронічній

серцевій недостатності (ХСН). Результати двох метааналізів, у тому числі Кокранівського систематичного огляду 2008 року, продемонстрували, що в порівнянні з плацебо додавання гліду до стандартного лікування в пацієнтів із ХСН (функціональні класи (ФК) I-III за NYHA) значно збільшує толерантність до максимального робочого навантаження, підвищує толерантність до фізичного навантаження, знижує індекс споживання кисню серцем і полегшує симптоми втоми і задишки [52, 53]. Слід зазначити, що в проаналізованих у цих оглядах рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) використовувалися конкретні стандартизовані екстракти листя і квіток гліду. В іншому довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні (2600 пацієнтів із СН II або III ФК за NYHA і фракцією викиду лівого шлуночка  $\leq 35\%$ ) вказувалося, що екстракт гліду разом зі стандартною лікарською терапією може захистити від раптової серцевої смерті [28].

Побічні ефекти гліду у вищеписаних клінічних дослідженнях були рідкісними і легкими, серед них нудота, запаморочення, шлунково-кишкові скарги, головний біль і серцебиття [68]. Є також доклінічні дані про потенційну взаємодію гліду і дигоксину, що зумовлює посилення ефекту останнього [14].

З огляду на той факт, що найчастіше провокуючим фактором розвитку або загострення ССЗ є стресовий стан (гострий або хронічний), у терапії доцільно використовувати препарати, які мають седативні, анксиолітичні, нейротропні властивості. Такі ефекти притаманні рослинному комплексу, що включає валеріану (*Valeriana officinalis*), мелісу (*Melissa officinalis*) і кропиву собачу (*Leonurus cardiaca*).

Препарати кореневищ валеріани лікарської чинять різноспрямований вплив на організм: пригнічують ЦНС, знижують її збудливість; зменшують спазми непосмугованих м'язів, регулюють діяльність серця, діючи опосередковано через ЦНС і безпосередньо на м'яз і провідну систему серця, покращують коронарний кровообіг. Препарати валеріани застосовують для терапії функціональних хронічних розладів ЦНС, неврозів, безсоння, психосоматичних невротичних станів [50]. Наразі препарати валеріани включені до фармакопеї європейських країн і США. Валеріана представлена як дієтична добавка на фармринку в США і належить до натуральних ліків з найбільшим обсягом продажів у Європі й Америці [71].

З огляду на традиційне використання валеріани як седативного засобу більшість фундаментальних наукових досліджень було спрямовано на вивчення взаємодії компонентів валеріани із системою рецепторів нейротрансмітера –  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) [11]. При цьому була виявлена складна комплексна фармакологічна дія валеріани на ЦНС, в основі якої лежить активація ГАМК-ергічної нейромедіації (підвищення вивільнення і гальмування зворотного захоплення ГАМК), стимуляція гальмівних аденосинових рецепторів і синтезу мелатоніну [24].

Механізм дії валеріани в цілому і як м'якого седативного засобу зокрема залишається до кінця невідомим. Екстракти валеріани і деякі її складові, в основному валеренова кислота, мабуть, мають певну спорідненість до рецептора ГАМК. Описано специфічний сайт зв'язування рецепторів ГАМК з нанолярною афінністю до валеренової кислоти і валеренолу, що є складовими валеріани [14]. Обидва агенти підсилюють відповідь на ГАМК у кількох типів рекомбінантних ГАМК-рецепторів. *In vivo* валеренова кислота і валеренол

мають анксиолітичну активність. Нейрони, які експресують субодиниці  $\beta_3$  ГАМК-рецепторів, є основним клітинним субстратом для анксиолітичної дії екстрактів валеріани [50]. Валеренова кислота – модулятор рецептора ГАМК. Такі речовини, як валеренова кислота і її похідні ацетокси- і гідроксивалеренова кислоти, повинні проникати через гематоенцефалічний бар'єр і взаємодіяти із цим рецептором у мозку, проте шлях руху через гематоенцефалічний бар'єр зазначених терпенових кислот дотепер є об'єктом наукових досліджень [8].

Утім, препарати валеріани виявляють не тільки традиційну седативну дію (валеріана сприятливо впливає на якість сну, в тому числі в жінок у перименопаузальний період), про що свідчать дані рандомізованих досліджень [5, 13, 22, 30, 43, 47, 55, 58, 62, 63]. Встановлено антиоксидантні властивості кореневищ валеріани [21]. У рослині виявлені антиаритмічні властивості [10, 51]. Валеріана використовується в практичній медицині для лікування неврозів, ГХ, ІХС. Рослина має нейропротекторний вплив [35, 70]. Рандомізовані плацебо-контрольовані клінічні дослідження показали, що прийом валеріани запобігає розвитку припливів при клімаксі [37]. Валеріана чинить (можливо, завдяки своїм седативним властивостям) протисудомну дію [9, 26]. У РКД показано терапевтичний вплив препаратів валеріани при обсесивно-компульсивних станах [54]. Прийом коренів валеріани попереджає ушкодження нейронів при штучно індукованій ішемії, тобто демонструє нейропротекторний вплив [73]. Експериментальні дослідження показали, що прийом коренів валеріани зменшує фізичне і психічне напруження при стресових станах [38].

Седативні властивості цієї рослини посилюються в поєднанні кореневищ валеріани з листям і квітками меліси лікарської [18]. Ефективне також поєднання кореневищ валеріани з травою кропиви собачої і квітками гліду [2, 3, 7].

Меліса лікарська (*Melissa officinalis*) понад 2 тис. років використовується в народній і клінічній медицині багатьох країн. Меліса лікарська – седативний засіб, що характеризується анксиолітичними, антидепресивними, спазмолітичними, імуномодулюючими, протівірусними, потиалергічними, антиоксидантними й протимікробними властивостями [1]. Як пріоритетний фармакологічний ефект меліси лікарської слід розглядати її анксиолітичну активність, другою за значимістю є нейротропна дія (результат – м'який седативний ефект). Важливо також пам'ятати, що закордонні лікарські препарати на основі сировини меліси широко застосовуються не тільки як седативні засоби (54% випадків), а й для лікування ССЗ і патологій органів системи травлення (по 21% випадків) [69].

Широкий спектр терапевтичної дії препаратів меліси лікарської пояснюється вмістом різних біологічно активних речовин. Седативна дія препаратів на основі сировини меліси лікарської переважно зумовлена компонентом ефірної олії – цитронелалем, а спазмолітичні властивості – терпеноїдом цитронелолом [1]. Фенілпропаноїди (розмаринова, кадова, хлорогенова й інші кислоти) відповідальні за анксиолітичні, антидепресантні, протівірусні, імуномодулюючі, антигістамінні, антиоксидантні й протимікробні властивості субстанції цієї рослини [1]. Принципово важливою відмінністю меліси лікарської від інших седативних рослин є поєднання м'якого заспокійливого ефекту з достатньо вираженою анксиолітичною дією [56]. Це дає підстави вважати мелісу лікарську рослинним денним анксиолітиком, що підтверджено двома рандомізованими подвійними

спліми плацебо-контрольованими клінічними дослідженнями [48, 57]. На цьому тлі не менший інтерес представляють і виявлені в препаратів меліси лікарської ноотропні й антидепресантні властивості. Експериментально доведена терапевтична ефективність препаратів меліси при вегетосудинній дистонії [56]. Показано, що компоненти меліси лікарської, особливо розмаринова кислота, мають протівірусну активність щодо вірусів герпесу (рівень доказів В) і грипу [46]. Саме з розмариновою кислотою значною мірою пов'язана протизапальна й антиоксидантна дія водно-спиртового екстракту меліси, причому ці ефекти проявляються як *in vitro*, так і *in vivo* [1, 56]. В антиоксидантну активність свій внесок роблять також флавоноїди, зокрема апігенін, космосин, лютеолін, цинарозид й інші фенольні речовини. Експериментально підтверджена цитостатична дія водних екстрактів меліси [46, 69]. Одне дослідження продемонструвало, що водні екстракти меліси забезпечували значне зниження ЧСС, водночас сила скорочення залишалася незмінною. Повідомлялося, що це наслідок стимуляції серцевих мускаринових рецепторів [15].

Цікаво відзначити, що аналіз номенклатури лікарських засобів на основі сировини меліси лікарської дозволив виявити такий факт: практично кожен другий препарат на основі сировини меліси лікарської містить субстанцію з кореневищ валеріани лікарської [6].

Ще одним традиційно седативним засобом вважається трава кропиви собачої (*Leonurus cardiaca*). У сучасній медицині її використовують переважно як заспокійливий засіб при ГХ, ІХС, неврозх [46, 54]. У зборах з іншими травами кропива собача вдало застосовується в лікуванні депресивних станів [56]. Надземна частина рослини містить сполуки групи терпенів: монотерпени (іридоїди), дитерпени (типу клеродан, фуранолабдан і лабдан), тритерпени (урсолова й олеанолова кислоти), азотовмісні сполуки (леонурин, стахідрин), фенилпропаноїди (лавандуліфоліозид), а також флавоноїди, фенольні кислоти, ефірні олії, стерини та дубильні речовини. Відомий позитивний вплив кропиви собачої на серцево-судинну систему. Лавандуліфоліозид у складі цієї рослини чинить негативний хронотропний вплив, подовжує інтервали PQ, QT і QRS-комплекс, знижує артеріальний тиск [69]. Він демонструє антигіпертензивні властивості, полегшує коронарний кровоток, а також виявляє заспокійливий ефект, що має додаткову цінність для пацієнтів із психосоматичною патологією [56]. Традиційно кропива собача використовується при нервових захворюваннях серця і як допомога при гіпертиреозі завдяки здатності зменшувати серцебиття і тахікардію. Крім того, цю рослину застосовують при розладах травлення, бронхіальній астмі, клімактеричних симптомах та аменорей. Седативна активність кропиви собачої зіставна з відповідним ефектом препаратів кореня валеріани [54]. За такий вплив на нервову систему, а також за здатність знижувати артеріальний тиск відповідальні алкалоїди, леонурин і стахідрин [69]. Крім того, кропиву собачу традиційно застосовують у гінекології, особливо для лікування симптомів, пов'язаних з періодом менопаузи і менструальними розладами [46]. Як і в разі використання будь-якої рослинної лікарської речовини, щоб отримати позитивні результати, необхідний тривалий курс прийому – до декількох місяців.

Наразі маємо достатній вибір комбінованих рослинних препаратів, які містять у тому чи іншому поєднанні компоненти вищезазначених лікарських рослин. Провідною країною, яка випускає фітопрепарати і гомеопатичні засоби, що довели свою високу ефективність у хворих різних клінічних груп, є Німеччина, тому лікарські засоби рослинної природи, вироблені на її території, заслуговують на особливу увагу.

Одним з таких препаратів на ринку України є Карвеліс («Др. Густав Кляйн», Німеччина) у формі крапель, таблеток і пастилок для перорального застосування. Цей засіб містить екстракти плодів, квіток і листя глоду, що вигідно відрізняє його від інших препаратів, до складу яких не входять листя і квітки цієї рослини. (Як відомо, найбільша кількість флавоноїдів сконцентрована саме в листі та квітках глоду.) Іншими компонентами препарату Карвеліс є екстракти меліси, валеріани і кропиви собачої (седативний комплекс). Терапевтичний ефект найшвидше досягається при застосуванні

Карвелісу у формі крапель, адже його компоненти отримані методом спиртової екстракції, що дозволяє максимально зберегти всі біологічно активні речовини в лікарській сировині; до того ж ця лікарська форма відрізняється максимальною швидкістю всмоктування і реалізацією ефекту.

Із представлених на фармацевтичному ринку України фітопрепаратів тільки Карвеліс містить максимальну рекомендовану добову дозу глоду (1300 мг/добу при прийомі препарату по 30 мл тричі на добу), яка забезпечує комплексний кардіотропний і вазотропний ефекти: покращує насосну функцію серця, серцевий і мозковий кровообіг, нормалізує венозний тиск. Карвеліс поліпшує якість життя пацієнтів за рахунок зменшення серцебиття, болю в грудній клітці й відчуття нестачі повітря [6]. Комплексна седативна дія забезпечується різнобічними ефектами валеріани, меліси і кропиви собачої.

Валеріана підвищує вивільнення і гальмує зворотне захоплення ГАМК, меліса інгібує катаболізм ГАМК, натомість кропива собача активує ГАМК-рецептори.

З урахуванням високого вмісту глоду (1300 мг/добу) Карвеліс може призначатися як самостійна терапія при функціональних розладах (синдром вегетативної дисфункції, синдром хронічної втоми, літнім пацієнтам з віковими змінами серцево-судинної системи і зниженням толерантності до фізичного навантаження), так і в складі комплексної терапії ГБ, ІХС, СН.

Карвеліс є додатковим джерелом флавоноїдів, органічних кислот, дубильних речовин, ефірних олій, холіну, аскорбінової кислоти, каротину, що забезпечує нормалізацію функціонального стану серцево-судинної і нервової системи при психоемоційному напруженні (стресі), нейроциркуляторній дистонії, неврозі,

артеріальній гіпертензії і покращує самопочуття при нервових порушеннях. Препарат показаний для лікування психосоматичних розладів у хворих із нейроциркуляторною дистонією, кардіоневрозами, артеріальною гіпертензією I-II стадії, стенокардією I-II ФК, стресогенним аритміями, а також як фармакопрофілактичний засіб для зняття збудження, напруження, емоційної лабільності при хронічному стресі.

Ще однією незаперечною перевагою Карвелісу, в порівнянні з його хімічними аналогами, є високий профіль безпеки. На відміну від препаратів, що містять фенобарбітал, він не зумовлює звикання, не призводить до надмірної седативної дії і не спричиняє синдрому рикошету. Усе це забезпечує Карвелісу гідне місце в лікуванні та профілактиці психосоматичних розладів.

Список літератури знаходиться в редакції.

# КАРВЕЛІС

## КАРДІОСЕДАТИВНИЙ КОМПЛЕКС

### 4 ШВИДКІ ДІЇ:

- ЗАСПОКІЙЛИВА
- КАРДІОТОНІЧНА
- ППОТЕНЗИВНА
- АНТИАНГІНАЛЬНА

### 4 РОСЛИННІ ЕКСТРАКТИ У КРАПЛЯХ:

- ГЛОДУ
- ПУСТИРНИКА
- МЕЛІСИ
- ВАЛЕРІАНИ

- КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ I-II СТ., СТЕНОКАРДІЇ I-II СТ.
- ПІДТРИМКА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНІЙ ДИСТОНІЇ<sup>2</sup>

1. Батушкін В.В. Реалізація антиаритмічного ефекту, відновлення авто-симпатичної рівноваги та гармонізація психоемоційного стану за допомогою комбінованого лікарського засобу рослинного походження – препарату Карвеліс™. Кардіологія: от науки к практики. 3, 2017. Карвеліс. Інструкція до медичного застосування препарату.

**КАРВЕЛІС (CARVELIS)**, ПІ UA/13314/01/01. **Склад:** 10 мл препарату містить: екстракт із суміші листя, квіток і плодів глоду (*Crataegi folii cum flore, fructus extractum*) (1:1,6-2,2), екстракт: етанол 50% (об/об) – 7,125 мл; екстракт трави собачої кропиви (*Leonuri herbae extractum*) (1:1,7-2,2), екстракт: етанол 40% (об/об) – 1,0 мл; екстракт листя меліси (*Melissae herbae extractum*) (1:1,6-2,1), екстракт: етанол 60% (об/об) – 1,0 мл; екстракт кореня валеріани (*Valeriana radix extractum*) (1:1,6-2,1), екстракт: етанол 60% (об/об) – 0,5 мл. **Показання.** Застосовують для підтримки серцево-судинної системи при нервовому напруженні (стресі), нейроциркуляторній дистонії, неврозх серця, у комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії I-II ст., стенокардії I-II ст., аритмії при стресових ситуаціях та для покращення самопочуття при нервовому збудженні у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Побічні реакції.** Можуть з'явитися свербіж на лорешово-язиково-кишковому тракті та алергічні реакції шкіри. Частота виникнення таких побічних дій невідома. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Якщо ви приймаєте будь-які інші лікарські засоби, обов'язково проконсультуйтеся з лікарем щодо можливості застосування препарату. **Застосування в період вагітності або годування груддю.** Перед початком прийому препарату необхідно проконсультуватися з лікарем. Застосування препарату Карвеліс вагітними жінками недостатньо досліджене. Прийом препарату вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю, не рекомендується. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. При застосуванні препарату слід утримуватися від керування транспортними засобами та роботи з потенційно небезпечними механізмами. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату дітям (віком до 18 років) не встановлені, тому препарат не застосовують пацієнтам цієї вікової групи. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі приймають по 30 крапель (1,2 мл) препарату Карвеліс 3 рази на добу, попередньо розчинивши краплі у невеликій кількості рідини. Якщо симптоми захворювання не зникають більше 2 тижнів, посилаються або з'явилися побічні реакції, що не вказані в цій інструкції, необхідно звернутися за консультацією до лікаря. **Термін придатності:** 36 місяців. Після відкриття флакону термін придатності складає 6 місяців. **Умова зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C у захищеному від світла місці. **Упаковка.** По 30 мл, 50 мл або 100 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Даний матеріал призначений лише для медичних фахівців, тільки для демонстрації його під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). ТОВ «А-ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування лікарського засобу «Карвеліс» з метою, яка відрізняється від тих, які вказані в інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу, будь-як, ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу «Карвеліс» (далі – інструкція), перед його використанням та/або використанням. Повний текст інструкції надається за запитом. Даний матеріал підготовлений за підтримки ТОВ «А-ПРО-ФАРМА». Авторські права © 2019. ТОВ «А-ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас є питання по продукту ТОВ «А-ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «А-ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua

KLEIN

PROPHARMA

## Весенняя конференция ревматологов: новости, достижения, перспективы

**21-22 марта в столице состоялась масштабная научно-практическая конференция «Ревматические болезни: модификация иммунного статуса и воспалительного процесса», организованная Ассоциацией ревматологов Украины. Программа мероприятия была чрезвычайно насыщенной: пленарные заседания сменяли многочисленные научно-практические симпозиумы, проблемные лекции, мастер-классы, в ходе которых ведущие отечественные эксперты раскрыли множество разнообразных нюансов ведения ревматологических больных.**



Почетное право открыть работу конференции было предоставлено директору ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), вице-президенту НАМН

Украины, президенту Ассоциации ревматологов, академику НАМН Украины, доктору медицинских наук, профессору Владимиру Николаевичу Коваленко. В своем сообщении «Систематизация аутоиммунного и аутоаллергического процессов на основании данных МКБ XI и формирование стратегии фармакотерапевтического менеджмента» Владимир Николаевич подчеркнул важность изучения иммунного статуса: «Иммунный статус – это тот плацдарм, на котором развивается трагедия большинства ревматических заболеваний». Кратко описав особенности различной ревматической патологии, докладчик привлек аудиторию к поиску ответа на вопрос: «Кто должен вести больных с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями?». Бытует мнение, что лечение аутовоспалительных процессов – это удел аллергологов, аутоиммунных болезней – ревматологов, а нивелированием локальных проявлений аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний занимаются дерматологи. Рассмотрев особенности течения типичного аутовоспалительного заболевания – периодической, или средиземноморской, лихорадки – профессор В.Н. Коваленко раскрыл несостоятельность данного подхода. Несмотря на отсутствие общепринятой профильной классификации, в клинической практике выделяют редкие аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания, обусловленные генетическими аномалиями, смешанную патологию, поэтому залогом эффективного лечения в подобных случаях является командный принцип ведения с участием иммунологов, дерматологов, ортопедов-травматологов и других специалистов.

Академик В.Н. Коваленко уделил большое внимание МКБ 11-го пересмотра, которая будет представлена на рассмотрение Всемирной организации здравоохранения в мае и, по всей видимости, вступит в силу с 1 января 2022 г. В отличие от предыдущих версий, впервые обновление МКБ предполагало непосредственное участие экспертов и пользователей в пересмотре классификации посредством специальной Интернет-платформы. МКБ XI представляет собой веб-программу, которая будет доступна как на индивидуальных электронных устройствах, так и в информационных системах органов здравоохранения. В обновленной версии МКБ предусматривается краткое описание этиологии, симптомов, диагностических критериев каждого заболевания, особенностей течения патологии во время беременности, а также перечисление основополагающих принципов лечения. Во всех рубриках МКБ XI имеются ссылки на другие подразделы этой классификации, что позволяет проводить дифференциально-диагностический поиск среди различных заболеваний, расположенных в других рубриках. В обновленной версии МКБ большинство системных

заболеваний соединительной ткани отнесены к рубрике 4 («Болезни иммунной системы») и представлены как «Неспецифические аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани», тогда как артропатии вошли в рубрику 15 («Заболевания опорно-двигательного аппарата или соединительной ткани»). В эту же рубрику включены инфекционные заболевания суставов, подагра, неутроченные воспалительные артропатии, постпроцедурные расстройства опорно-двигательного аппарата. Впрочем, по мнению докладчика, новая версия МКБ

заболевания: исследуется роль цитокинов/хемокинов, сурвивина, антител к карбамидованному протеину, клеточного роста, сывороточного кальпротектина; оцениваются также изменение процессов гликозилирования, влияние генов и неблагоприятных факторов окружающей среды. В качестве предикторов развития и прогрессирования РА используются такие показатели, как болезненность суставов кистей/стоп, длительность утренней скованности  $\geq 30$  мин, высокий уровень антител, положительные УЗИ-сигналы в режиме power Doppler. Суммарные



не лишена недостатков: например, не решены вопросы изменения терминологии идиопатического ювенильного артрита, остеоартроза и остеоартрита (ОА).

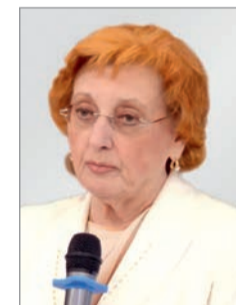
В качестве классического примера аутоиммунного заболевания со значительной распространенностью и выраженным социально-экономическим бременем профессор В.Н. Коваленко привел ревматоидный артрит (РА). Характеризуя патогенетические особенности возникновения этого заболевания, он детально рассмотрел одну из гипотез, согласно которой аутоиммунная реакция при РА начинается за границами опорно-двигательного аппарата в виде воспаления, локализующегося в слизистой оболочке кишечника, глаз, в легких, мочевыводящей системе. Позже в этих органах развивается аутоиммунный процесс, который впоследствии приводит к поражению суставов. Однако такой ранний этап развития РА достаточно труден для диагностики, его сложно прогнозировать, поскольку эта фаза не имеет типичного признака – синовита, порой отсутствует и формирование антител. В настоящее время проводится множество исследований, посвященных определению предикторов прогрессирования РА. Другим направлением в изучении РА, получившим всемирное признание, является анализ патогенетических особенностей этого

изменения четырех вышеперечисленных параметров свидетельствуют о высоком риске прогрессирования РА на протяжении 24 мес. Таким образом, стандартные лабораторные тесты, характеризующие активность воспалительного процесса (С-реактивный белок (СРБ), СОЭ), не следует использовать для оценки вероятности развития РА, тогда как увеличение уровня антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП) прямо коррелирует с риском возникновения данной патологии.

Характеризуя эволюцию взглядов на лечение и профилактику ревматических заболеваний, академик В.Н. Коваленко подчеркнул, что фармакотерапия РА стартовала с аспирина и сульфасалазина, прошла через период активного использования кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Теперь наступила эра биологической терапии. Докладчик обратил внимание присутствующих на ритуксимаб – один из биологических препаратов, превентивное введение которого в дозе 1000 мг однократно при повышении уровня АЦЦП, СРБ, наличии ревматоидного фактора позволяет отсрочить развитие клинически манифестного РА на 12 мес. Изучается профилактическая активность других препаратов: исследуется возможность превенции РА посредством применения абатацепта,

аторвастатина, метотрексата, метилпреднизолона. Полученные промежуточные данные подтверждают, что кратковременное применение этих медикаментов может ассоциироваться с достижением значимого длительного клинического успеха, обусловленного прерыванием патогенетической цепочки. Раннее начало лечения открывает новые горизонты в терапии РА, удлиняя время до первичного повреждения суставов, потери работоспособности и инвалидизации.

По мнению выступающего, будущее терапии РА связано с генной инженерией и трансплантацией аутологических стволовых клеток. В настоящее время накоплен большой опыт применения стволовых клеток в лечении системной склеродермии: доказано, что введение выделенных CD34+ клеток способствует улучшению состояния кожных покровов по шкале Rodnan, однако состояние висцеральных органов не претерпевает значимых изменений. Стратегия фармакотерапевтического менеджмента ревматического воспаления предполагает смещение акцента в сторону поиска первичного генетического дефекта, высокоспецифичных терапевтических мишеней, совершенствование патогенетической специфичности и селективности лекарственных средств.

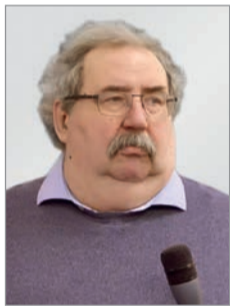


Продолжила научную программу конгресса профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук

Неонила Михайловна Шуба. Ее доклад был посвящен обоснованию выбора монотерапии блокаторами интерлейкина (ИЛ) 6 при РА с учетом результатов зарубежных и собственных исследований. Агрессивное использование традиционных болезнью-модифицирующих препаратов и внедрение биологических агентов привели к жесткому контролю воспаления, что позволило существенно снизить показатели инвалидности и нетрудоспособности, поэтому данная тактика ведения больных признана желательной терапевтической стратегией.

Течение РА характеризуется активацией врожденного и приобретенного иммунитета, обуславливающей формирование аутоантител и хронического воспаления, деструкцию суставов и появление системных поражений. Совместная активация врожденного и приобретенного иммунитета, которая запускается цитокинами, является необходимым условием для развития хронического воспаления. ИЛ-6 – провоспалительный цитокин, который наиболее часто определяют в сыворотке и синовиальной жидкости больных РА. Содержание ИЛ-6 коррелирует с активностью заболевания и деструкцией суставов. Клетки врожденного иммунитета высокочувствительны к воздействию фактора некроза опухоли (ФНО), поэтому данному медиатору отводится значительная роль в активации врожденного иммунитета наряду с ИЛ-1, ИЛ-6. Последний влияет практически на все клетки врожденного и приобретенного иммунитета за счет двойного сигнального механизма, передавая сигнал через растворимый и мембраносвязанный рецепторы (растворимый рецептор дифференцирует сигналы исключительно от ИЛ-6). ФНО в первую очередь активирует сигнальный путь ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) в отличие от ИЛ-6, активирующего путь Янускиназ протеинтирозинкиназ и сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (JAK/STAT). Помимо индукции пути

ЖАК/СТАТ, ИЛ-6 активирует сигнальный путь митогенактивируемых протеинкиназ (МАПК). Активация этих двух путей вызывает экспрессию матриксных металлопротеиназ и лигандов рецептора, активирующего NF-κB, приводя тем самым к деградации хрящевой ткани и резорбции костей – типичному структурному повреждению суставов при РА. Доказано, что эрозивное повреждение кости и снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) обусловлено неблагоприятным воздействием ИЛ-6, повышающего экспрессию лигандов рецептора, активирующего NF-κB (RANKL), в остеобластах, фибробластоподобных синовицитах, и последующей активацией остеокластов, резорбцией костной ткани. ИЛ-6, первоначально получивший всемирную известность в качестве фактора дифференцировки В-клеток, активирует их. В-клетки, в свою очередь, опосредуют выработку ревматоидного фактора, АЦЦП и других аутоантител. Исходя из представленных данных во всем мире активно изучается эффективность лекарственных средств, блокирующих действие ИЛ-6 и ФНО. Результаты различных клинических исследований подтвердили, что применение блокаторов ФНО в комбинации с синтетическими болезнью-модифицирующими препаратами позволяет достичь длительной ремиссии у 20-50% больных РА.



Открывая работу секции «Проблема остеопороза в ревматологии», президент Украинской ассоциации остеопороза, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, доктор медицинских наук, профессор

Владислав Владимирович Поворознюк представил сообщение «Остеопороз 2018-2019: что нового?». Начиная свое выступление, Владислав Владимирович напомнил участникам конференции об инструменте оценки риска переломов FRAX, который в 2018 г. отметил свое 10-летие и активно используется ревматологами всего мира.

Несмотря на то что предшествующие падения являются доказанными предикторами развития разнообразных переломов в будущем, в настоящее время опубликованы противоречивые данные касательно прогностического значения падений в анамнезе по сравнению с другими клиническими факторами риска, в том числе с МПКТ. Докладчик ознакомил присутствующих с результатами метаанализа данных исследования MgOS, в ходе которого ученые пытались установить связь между наличием падений в анамнезе и развитием переломов в будущем независимо от значений FRAX. В рамках MgOS тщательному анализу подвергли анамнестические сведения и показатели FRAX мужчин, проживающих в США (n=4365), Швеции (n=1823), Гонконге (n=1669); длительность наблюдения за пациентами в этих странах составила соответственно 10,8, 8,7 и 9,8 года. Частота падений в анамнезе у жителей перечисленных стран оказалась сопоставимой: 20%, 16% и 15% соответственно. Во всех когортах факт падения в анамнезе признан независимым предиктором перелома в будущем вне связи с локализацией дефекта костной ткани (отношение рисков (ОР) 1,69; 95% ДИ 1,49-1,90), основных остеопоротических переломов (ОР 1,56; 95% ДИ 1,33-1,83), переломов шейки бедренной кости (ОР 1,61; 95% ДИ 1,27-2,05). В другом исследовании установлено, что риск возникновения переломов на протяжении ближайших 10 лет значительно выше у АЦЦП-положительных больных РА по сравнению с АЦЦП-негативными пациентами; этот показатель не зависит от уровня АЦЦП либо снижения МПКТ на уровне шейки бедренной кости.

Представляя результаты собственных исследований, посвященных изучению эпидемиологии переломов бедренной кости



и использованию FRAX в Украине, профессор В.В. Поворознюк подчеркнул рост распространенности указанной патологии среди женщин пожилого и старческого возраста. Одним из известных факторов, ассоциированных с увеличением риска переломов у больных РА, является прием глюкокортикоидов: в различных исследованиях показано, что длительный прием высоких доз стероидов в этой популяции больных ассоциирован с возрастанием вероятности переломов тел позвонков. Однако, по данным корейских ученых, ни доза, ни длительность приема глюкокортикоидов не оказывают статистически значимого влияния на риск переломов шейки бедренной кости или переломов другой локализации.

Одним из эффективных способов лечения стероидиндуцированных переломов является прием деносумаба – моноклонального антитела, избирательно подавляющего специфическую сигнальную молекулу (RANKL). Докладчик ознакомил участников конференции с результатами исследования, в котором пациентов с остеопоротическим переломом в анамнезе рандомизировали для подкожного введения 60 мг деносумаба или перорального приема 5 мг ризедроната на протяжении 24 мес. Ученые доказали, что деносумаб превосходит ризедронат в увеличении минеральной плотности шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника. В другом исследовании подтверждена эффективность длительной 5-летней комбинированной терапии деносумабом и препаратами витамина D у женщин с постменопаузальным остеопорозом и РА. Деносумаб уменьшал резорбцию костной ткани и риск как вертебральных, так и невертебральных переломов. Профессор В.В. Поворознюк предположил, что деносумаб скоро войдет в стандарты лечения остеопоротических переломов и будет являться препаратом выбора у пациентов, принимающих стероиды. Подчеркнув высокую эффективность деносумаба, выступающий уделит большое внимание фармакологическим особенностям и нюансам клинического применения этого препарата. Оказывается, спустя 3 мес после завершения приема деносумаба отмечается рост активности маркеров костного метаболизма, через 6 мес они достигают исходных значений, а спустя 12 мес МПКТ возвращается к исходному уровню. Поэтому пациентов, завершающих прием деносумаба, следует быстро перевести на прием альтернативного остеотропного препарата.

Помимо деносумаба, в настоящее время для лечения стероидиндуцированного остеопороза используются пероральные бисфосфонаты. Эти медикаменты считаются препаратами выбора, так как их прием ассоциируется с доказанной эффективностью, высокой безопасностью, хорошим профилем переносимости и относительно небольшой стоимостью. Докладчик отметил, что на первых этапах лечения пациентов со стероидиндуцированным остеопорозом и высоким риском переломов следует отдавать предпочтение терипаратиду, а не алендронату, учитывая его влияние на частоту переломов тел позвонков. Доказано, что проведение специфического лечения больных остеопорозом, ранее перенесших перелом, снижает риск развития переломов в будущем. Согласно

некоторым данным, антирезорбтивная терапия уменьшает риск летального исхода в этой когорте больных, однако в Украине такой вид лечения используется чрезвычайно редко. Согласно результатам американского эпидемиологического исследования, 96% женщин с первым переломом без подтвержденного диагноза остеопороза не помнят, чтобы их врач рассказывал о возможной связи перелома с остеопорозом. В то же время 42% пациентов, которым рекомендовали определение МПКТ, отказались от проведения исследования. Низкий уровень медицинской грамотности населения в отношении остеопороза подтверждают следующие данные: 24% американок считали, что невозможно восстановить целостность кости, 18% опрошенных полагали, что не могут ничего сделать для снижения риска переломов. В контексте представленных данных профессор В.В. Поворознюк еще раз подчеркнул, что оценка индивидуального риска развития стероидиндуцированных переломов с помощью FRAX, Garvan и QFast позволяет уменьшить риск переломов в общей популяции.

Помимо перечисленных препаратов, в лечении стероидиндуцированного переломов успешно используются кальцитонин лососа, витамин D; изучается возможность применения тестостеронзаместительной терапии у пожилых больных мужского пола, а также широкого использования пробиотиков. Согласно одной из современных гипотез, длительный прием пробиотиков тормозит развитие сенильного остеопороза. Предполагают, что увеличение численности представителей родов *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium* в кишечнике на фоне пробиотической терапии может препятствовать процессам резорбции костной ткани за счет снижения активности системного воспаления.



Среди прозвучавших в ходе данного секционного заседания особо выделялся доклад «Остеоартрит коленного сустава: граница между консервативным и оперативным лечением», который представил младший научный сотрудник ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» (г. Киев) Юрий Олегович Костокрыз. Он подчеркнул, что в настоящее время понятие «остеоартрит» объединяет гетерогенную группу заболеваний различной этиологии с подобными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и последствиями, в основе которых лежит поражение всех элементов сустава, в первую очередь суставного хряща, субхондральных отделов кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периартикулярных структур. Согласно последним статистическим данным, в Украине ежегодно регистрируется более 35 тыс. пациентов с первичными заболеваниями суставов. ОА не оказывает значимого влияния на прогноз жизни, однако эта патология является причиной ранней потери трудоспособности и преждевременной инвалидности, что придает данной проблеме большое социальное значение.

В настоящее время цель немедикаментозного лечения ОА заключается в повышении осведомленности больного относительно его заболевания и приобретения навыков управления ОА, а фармакологическая терапия направлена на уменьшение суставного болевого синдрома, улучшение функционального состояния суставов и предотвращение дальнейшего разрушения суставного хряща. Терапия ОА предполагает проведение немедикаментозного лечения, использование фармакологических препаратов и, при необходимости, выполнение хирургического вмешательства.

Медикаментозное лечение ОА основано на назначении препаратов, оказывающих симптом-модифицирующее действие, внутрисуставном введении лекарственных средств, а также на приеме медикаментов со структурно-модифицирующим эффектом. Среди возможных хирургических методик наиболее активно используются артроскопия и остеотомия, дебридмент сустава в сочетании с синовэктомией, эндопротезированием. Однако в большинстве случаев лечение ОА требует персонализированной комбинации нефармакологических и фармакологических методик. Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов следует применять только после завершения дифференциальной диагностики, исключения инфекционного характера артрита и других неинфекционных воспалительных артропатий. Во избежание возможного негативного влияния микробиоты кристаллических растворов стероидов на метаболизм хряща внутрисуставное введение этих препаратов следует проводить только у больных ОА с клинически выраженным реактивным синовитом.



Большой интерес у участников конференции вызвало секционное заседание «Ревматоидный артрит: проблемы диагностики и лечения», работу которого открыл доклад заведующего кафедрой внутренних болезней

Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Анатолия Станиславовича Свиницкого «Мышечно-суставной синдром у больных сахарным диабетом». Как известно, клинические проявления диабетического остеолита, при котором отмечаются остеопоротические изменения и резорбция дистальных отделов плюсневых костей и проксимальных фаланг, сопровождаются болевым синдромом различной интенсивности. Характеризуя различные формы поражения суставов при сахарном диабете (СД), докладчик подчеркнул интересную особенность этой патологии – хороший ответ на антирезорбтивное лечение.

Согласно данным статистики, около 20% больных СД страдают диффузным идиопатическим гиперостозом, для которого характерны ограничение подвижности позвоночника, незначительно выраженный болевой синдром, наличие рентгенологических признаков оссификации передней продольной связки ≥4 позвонков при отсутствии поражения межпозвоночных щелей и суставных отростков. Перечисленные патологические изменения приводят к резкому ограничению подвижности позвоночника в этой зоне. Также зачастую больных СД беспокоит туннельный синдром: утрачивается чувствительность в зоне иннервации срединного нерва, появляются ночные парестезии, боль в кистях с иррадиацией в предплечье и плечо; развивается атрофия мышц возвышения большого пальца кисти вследствие их денервации, вследствие поражения *vasa nervorum* и сдавления нерва появляется яркая клиническая картина нейропатии.

Профессор А.С. Свиницкий привел результаты собственных исследований, в ходе

Продолжение на стр. 24.

## Весення конференція ревматологів: новости, досягнення, перспективи

Продолжение. Начало на стр. 22.

которых у 56,5% из 138 больных СД выявлены признаки диабетической артропатии. Исследователи достоверно чаще регистрировали одностороннее поражение суставов нижних конечностей, при этом частота возникновения и прогрессирования патологических мышечно-суставных синдромов с признаками полинейропатии коррелировала с длительностью основного заболевания и степенью компенсации СД. Прогрессирование инсулиновой недостаточности и хроническая некомпенсированная гипергликемия ассоциировались со снижением продукции коллагена и щелочной фосфатазы, витамина D и ростом концентрации С-терминального пептида коллагена I типа.

Завершая свое выступление, профессор А.С. Свиницкий подчеркнул, что мышечно-суставной синдром является неотъемлемой составляющей СД с неудовлетворительной компенсацией гликемии. Зависимость дегенерации хряща от выраженности ангиопатии подчеркивает важность современной диагностики СД и назначения оптимальной гипогликемической терапии для достижения целевых уровней глюкозы и липидов в крови, стабилизации артериального давления для улучшения состояния таких больных.



В рамках этой секции прозвучал доклад кандидата медицинских наук Юлии Викторовны Биявской (ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины»)

«РА и поражение органов дыхания: определяющее сочетание», который вызвал бурную дискуссию в зале. По ее словам, РА может сопровождаться поражением как верхних, так и нижних отделов респираторной системы. Вовлечение верхних дыхательных путей в патологический процесс проявляется поражением гортани и развитием крикоаритеноидного артрита с дисфагией, осиплостью голоса, болью в горле; возможным изменением голоса при заболевании голосовых связок. Распространение патологического процесса на нижние дыхательные пути может затронуть бронхи, собственно интерстициальную ткань легких, легочные сосуды, плевру. Поражение бронхов ассоциируется с развитием бронхоэктазов и характерными рентгенологическими изменениями. Вовлечение плевры клинически манифестирует возникновением плеврального выпота, как правило, небольшого по объему, одностороннего, со смешанным клеточным составом, и формированием плевральных узелков. Вероятность развития интерстициальной патологии легких выше у лиц мужского пола, курящих и пожилых больных. Диагностика интерстициальной пневмонии у больных РА ассоциируется с быстрым и выраженным нарушением функции дыхания, прогрессирующей одышкой, а также неблагоприятным прогнозом для жизни и резким ростом смертности. Поражение сосудов легких при РА, как правило, развивается достаточно редко и может проявляться в виде пульмонального васкулита, легочной артериальной гипертензии, диффузного альвеолярного кровотечения.

Ю.В. Биявская представила алгоритм мониторинга и ведения пациентов, страдающих РА-индуцированной интерстициальной болезнью легких, подчеркнув необходимость выполнения дыхательных тестов и проведения тщательного дифференциального диагноза. В заключение докладчик подчеркнула, что в настоящее время тактика лечения

больных РА с сопутствующим поражением легких еще окончательно не определена: отсутствуют международные рекомендации, регламентирующие особенности консервативной терапии. Для лечения пациентов с РА-индуцированным поражением органов дыхания используют стероиды, азатиоприн, ритуксимаб. Прием ритуксимаба позволяет стабилизировать и улучшить показатели жизненной емкости легких, замедлить прогрессирование поражения интерстиция, снизить уровень летальности. Таким образом, поражение органов дыхания при РА определяет тяжесть состояния, влияет на выбор терапевтической тактики и имеет большое прогностическое значение.



Большой интерес аудитории вызвал доклад ассистента кафедры терапии и ревматологии НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидата медицинских наук Анны Сергеевны Крыловой «Применение разных форм мелоксикама

в лечении остеоартроза коленных суставов и позвоночника», прозвучавший в рамках секционного заседания «Локальные болевые синдромы: диагностика и лечение». Докладчик остановилась на ЦОГ-независимых эффектах мелоксикама: доказано, что последний не оказывает неблагоприятного влияния на суставной хрящ. Прием мелоксикама не сопровождается увеличением синтеза провоспалительных цитокинов, ИЛ-1 в культуре хондроцитов и в то же время ассоциируется с такими благоприятными эффектами, как рост продукции протеогликанов в экзплантате остеоартрозного хряща и торможение апоптоза хондроцитов. Мелоксикам способен уменьшать уровень лейкостаза и снижать вероятность гибели эндотелия ретикулярных капилляров. Прием НПВП потенциально может спровоцировать появление диспепсии, эрозивно-язвенного поражения слизистой

и желудочно-кишечного кровотечения, повысить уровень артериального давления, усугубить периферические отеки, увеличить вероятность кровотечения, снизить скорость клубочковой фильтрации и вызвать интерстициальный нефрит. Однако, в отличие от других НПВП, риск возникновения перечисленных побочных действий при использовании мелоксикама достоверно ниже.

А.С. Крылова представила данные, характеризующие кардиологический профиль безопасности мелоксикама. Общий риск возникновения нежелательных явлений при назначении мелоксикама достоверно ниже такового при использовании рофекоксиба, индометацина, диклофенака, целекоксиба, напроксена, ибупрофена. Еще одним преимуществом мелоксикама является минимальная вероятность развития печеночной недостаточности и гепатопатии по сравнению с соответствующим показателем для остальных НПВП. Согласно результатам крупномасштабных исследований MELISSA и SELECT (n=17 979), по сравнению с диклофенаком и пироксикамом, мелоксикам достоверно реже провоцировал появление гастроинтестинальных побочных эффектов, в том числе в когорте больных, дополнительно принимавших ацетилсалициловую кислоту для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлены несколько форм выпуска мелоксикама: обычные таблетки, ородиспергируемые таблетки (ОДТ) – 7,5 и 15 мг, ампулы для внутримышечных инъекций. У каждой из них есть свои преимущества и недостатки. К сожалению, длительный период полувыведения, характерный для таблеток мелоксикама, позволяет стабилизировать концентрацию препарата в крови только на 3–4-е сутки лечения. По сравнению с пероральным приемом парентеральное введение мелоксикама ассоциируется с более быстрым достижением максимальной плазменной концентрации.

Прогрессивным шагом в клиническом использовании мелоксикама стала презентация новой формы выпуска



препарата в ородиспергируемой форме (Мовиксикам® ОДТ). Отличительными особенностями ородиспергируемой формы мелоксикама являются быстрое начало действия (обезболивающий эффект начинает развиваться уже при поступлении препарата в ротовую полость) и меньшее воздействие на систему цитохрома P450 по сравнению с таблетированной формой выпуска. Более того, пиковая концентрация мелоксикама в плазме крови при использовании мелоксикама в ородиспергируемой форме достигается на 20% быстрее в отличие от традиционной таблетки с аналогичным действующим веществом. Кроме того, ородиспергируемая форма обеспечивает быстрое проникновение мелоксикама в синовиальную жидкость, что особенно важно в лечении воспалительных артропатий и ОА.

Докладчик привела результаты собственного исследования, в котором больным гонартрозом, остеоартрозом поясничного отдела позвоночника рекомендовали однократный сублингвальный прием ородиспергируемого мелоксикама – препарата Мовиксикам® ОДТ 15 мг/сут – или пероральный прием таблетированного мелоксикама (15 мг/сут) на протяжении 10 дней. Оказалось, что ОДТ форма мелоксикама и традиционные таблетки одинаково эффективно улучшали показатели опросников Освестри, Роланда-Морриса, Мак-Гилла, снижали уровни СРБ в плазме крови. При этом применение ородиспергируемой формы сопровождалось более быстрым уменьшением болевого синдрома по сравнению с использованием традиционной таблетированной формы выпуска (2 и 6 ч соответственно). «Ородиспергируемая форма мелоксикама может обеспечить быстрое и безопасное купирование боли у пациентов с ревматической патологией», – констатировала в заключение А.С. Крылова.

Подготовила Лада Матвеева



**Мовіксикам® - ОДТ єдиний інноваційний ородиспергуємий мелоксикам в Україні<sup>1</sup>, а також розчин для ін'єкцій!**

**MoviHealth**  
Pharmaceutical company, Switzerland



**О  
Д  
Т**

**ОСОБЛИВИЙ СМАК<sup>2</sup>**

лісових ягід

**ДІЄ ШВИДКО<sup>3</sup>**

в 3 рази швидше  
ніж мелоксикам в звичайних таблетках

**ТЕРАПЕВТИЧНА БЕЗПЕКА<sup>4-7</sup>**

зменшується вплив пресистемного метаболізму  
менше ускладнень з боку ШКТ, ССС та печінки<sup>8</sup>

ШКТ - шлунково-кишковий тракт, ССС - серцево-судинна система

**Мовіксикам® ОДТ. Лікарська форма.** ОДТ - таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині. **Дозування:** Мелоксикам 7,5 мг №20, зі смаком лісових ягід і йогурту; мелоксикам 15 мг №10, №20, зі смаком лісових ягід і йогурту (на таблетці є риска поділу). **Показання:** Короткотривале симптоматичне лікування загострення остеоартрозу. Довготривале симптоматичне лікування ревматоїдного артриту та анкілозуючого спонділіту. **Спосіб застосування:** Для перорального застосування. Добову дозу застосовують разово. Таблетку слід покласти на язик і чекати близько 5 хвилин, поки вона повністю розчиниться. Таблетку не розжовувати і не ковтати цілою. Після розчинення залити 240 мл води. Воду також можна застосовувати для зволоження слизової оболонки рота у пацієнтів з сухістю в роті. **Доза:** При загостренні остеоартрозу: 7,5 мг на добу (1 табл. по 7,5 мг або половина таблетки 15 мг); при необхідності дозу можна збільшити до 15 мг на добу (1 табл. 15 мг або 2 таблетки 7,5 мг). При ревматоїдному артриті, анкілозуючому спонділіті: 15 мг на добу (1 табл. 15 мг або 2 таблетки 7,5 мг). Не перевищувати дозу 15 мг/добу. **Категорія відпуску:** За рецептом.

**Мовіксикам® розчин для ін'єкцій. Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Дозування:** Мелоксикам 15 мг/1,5 мл №5. **Показання:** Початкове та короткотривале симптоматичне лікування гострого нападу ревматоїдного артриту та анкілозуючого спонділіту, болю при остеоартриті (артрози, дегенеративні захворювання суглобів та хребта). **Спосіб застосування:** Мовіксикам® слід застосовувати шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Одна ін'єкція 15 мг 1 раз на добу. **Доза:** Лікування повільно об'ємжується однією ін'єкцією на початку терапії з максимальною тривалістю до 2-3 днів у об'єднаних випадках (наприклад коли пероральний та ректальний шляхи застосування неможливі). Не перевищувати дозу 15 мг/добу. **Категорія відпуску:** За рецептом.

1. За даними Proxima Research, квітень 2019 р. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мовіксикам® ОДТ. 3. Шуба Н.М., д.м.н., професор, Каф. Терапії та ревматології Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ. Порівняльна оцінка ефективності ородиспергуемого мелоксикаму з пероральною формою мелоксикаму у хворих з синдромом болю в нижній частині спини. «Здоров'я України» 18(415) вересень 2017р. 4. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. Am J Med. 2004; 117(2): P. 100-106. 5. Singh G., Graham D., Wang H. et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some on-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rheum Dis. 2006; 65 (Suppl. III): 61 (OP0024 abstr). 6. Singh G., Triadafilopoulos G. Meloxicam has a low risk of serious gastrointestinal complication: pooled analysis of 27039 patients: the results of the IMPROVE trial // EULAR Congress, 2001, Prague. 7. Sanchez-Matienzo D., Arana A., Castellsague J., Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX 2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/patient analysis of spontaneous reports. Clin Ther. 2006; 28(8): P. 1123-1132. 8. Paramita Dey and Sabayashi Maiti Orodispersible tablets: A new trend in drug delivery J Nat Sci Biol Med. 2010;1(1):2-5. \* Ородиспергуема таблетка зі смаком лісових ягід. РП UA/13585/01/02 від 29.04.2014, РП UA/13585/01/01 від 29.04.2014, РП UA/14916/01/01 від 01.02.2016. Повна інформація про лікарський засіб, в тому числі характеристика, лікувальні властивості та можливі побічні дії, містяться в інструкції для медичного застосування. Інформація для спеціалістів (професіоналів) у галузі охорони здоров'я.

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

**www.movi-health.com.ua**

### Безопасность и иммуногенность вакцинации против столбняка/дифтерии у пациентов с ревматическими заболеваниями: проспективное многоцентровое когортное исследование

Целью данного исследования было оценить безопасность и иммуногенность бустерной дозы вакцины против дифтерии/столбняка у трех разных групп пациентов с ревматическими заболеваниями, принимающих различные иммуносупрессивные/иммуномодулирующие препараты, по сравнению со здоровыми участниками контрольной группы.

**Методы.** В многоцентровое проспективное когортное исследование были включены пациенты с ревматоидным артритом (РА), спондилоартритом / псориатическим артритом (СА/ПА), васкулитом (болезнь Бехчета, ANCA-ассоциированный васкулит) и участники контрольной группы. Вакцинация против дифтерии/столбняка проводилась в соответствии с рекомендациями. Образцы крови отбирали до вакцинации, а также через 1 и 3 мес после. Концентрации антител против вакцинных антигенов измеряли методом ИФА.

**Результаты.** С января 2014 по декабрь 2015 года было зарегистрировано 284 пациента с ревматическими заболеваниями (131 – с РА, 114 – с СА/ПА, 39 – с васкулитом) и 253 участника контрольной группы. 89% пациентов принимали иммуносупрессивные/иммуномодулирующие препараты. Через 3 мес после вакцинации 100% участников контрольной группы против 98% были привиты от столбняка и 84% против 73% от дифтерии. У пациентов контрольной группы и СА/ПА отмечались значительно более заметные реакции, чем у больных с РА и васкулитом. При оценке эффективности различных препаратов с помощью многомерной модели ритуксимаб был признан единственным фактором, влияющим отрицательно на иммуногенность противостолбнячной вакцины, тогда как только лечение метотрексатом оказывало отрицательное влияние на гуморальный ответ на введение противодифтерийной сыворотки. Не было зарегистрировано никаких серьезных побочных эффектов, связанных с вакцинацией.

**Выводы.** Вакцинация против дифтерии/столбняка является безопасной для пациентов с ревматическими заболеваниями. Вакцинация против столбняка продемонстрировала иммуногенность; дифтерийный компонент был менее иммуногенным. Реакции на вакцины были снижены при помощи ритуксимаба и метотрексата.

*Buhler S. et al. Safety and immunogenicity of tetanus/diphtheria vaccination in patients with rheumatic diseases – a prospective multi-centre cohort study. Rheumatology (Oxford). 2019.*

### Ультрасонографическая и клиническая оценка периферического энтезита у пациентов с синдромом псориатического артрита, псориаза и фибромиалгии: исследование ULISSE

Целью исследования ULISSE было оценить распространенность клинических и ультразвуковых (УЗ) признаков энтезального поражения у пациентов с ПА, псориазом и синдромом фибромиалгии (СФМ).

**Методы.** В многоцентровом исследовании пациенты с ПА, псориазом (не получающие системную терапию) и СФМ прошли клиническую оценку энтезов, а также было проведено доплеровское исследование в В-режиме 6 пар энтезов.

**Результаты.** В ходе исследования было проанализировано 140 пациентов с ПА, 51 – с псориазом и 51 – с СФМ; клинически обследовано 1960 и 1680 энтезов в группе ПА, 714 и 612 энтезов в группе псориаза и в группе СФМ соответственно. При оценке каждого пациента частота энтезальной чувствительности была выше у больных с СФМ (92% пациентов и 46% энтезов по сравнению с 66/23% в группе ПА и 59/18% в группе псориаза соответственно). При проведении УЗИ признаки энтезального вовлечения были более частыми как в отношении субъективных ощущений у пациентов с ПА и псориазом, так и касательно поражения энтезов (примерно у 90% пациентов в группах ПА и псориаза и у 75% участников в группе СФМ было отмечено вовлечение по крайней мере 1 зоны; у 54, 41 и 27% больных с ПА, псориазом и СФМ соответственно отмечался как минимум 1 вовлеченный энтез).

**Выводы.** Исследование ULISSE продемонстрировало, что энтезит является частым симптомом у пациентов с ПА, с псориазом, с СФМ, если проводится только клиническое обследование. УЗИ показало более точную локализацию поражения.

*Macchioni P. et al. Ultrasonographic and Clinical Assessment of Peripheral Enthesitis in Patients with Psoriatic Arthritis, Psoriasis, and Fibromyalgia Syndrome: The ULISSE Study. J Rheumatol. 2019.*

### Дифференциация острой ревматической лихорадки от неревматического стрептококкового миокардита

Стрептококковый фарингит часто осложняется системными признаками, проявляющимися как острая ревматическая лихорадка, которая является серьезным состоянием и может привести к необратимому повреждению сердечных клапанов. В литературе отображается связь между стрептококковым фарингитом и неревматическими заболеваниями сердца. В данном обзоре представляется случай неревматического стрептококкового миокардита, диагностированного с помощью МРТ сердца.

**Клинический случай.** 25-летний мужчина с жалобами на боль в горле, непродуктивный кашель, лихорадку, распирающую боль в груди и прогрессирующую одышку в течение 4 дней. У пациента наблюдался повышенный уровень тропонинов при уровне 0,47 (нг/л), пик которого составил 4,0 (нг/л). ЭКГ показала синусовый ритм и повышение ST в отведениях V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub> и V<sub>5</sub>. NT-Pro-BNP – 1740. Трансторакальная эхокардиограмма (ТТЭ) продемонстрировала снижение фракции выброса (ФВ) на 37%. Экспресс-тест на стрептококк был положительным для стрептококка группы А, а уровень С-реактивного белка повышен до 161. При проведении МРТ сердца выявлены ФВ 53% и отек в передней стенке без отсроченного усиления гадолинием. Катетеризация сердца показала нормальные коронарные артерии. Согласно модифицированным критериям Джонаса, пациент не соответствовал полным основным или второстепенным критериям для установления диагноза острой ревматической лихорадки. Течение неревматического миокардита является

благоприятным и характеризуется полным восстановлением функции сердца, отсутствием поражения клапанов сердца или необходимости длительного применения антибиотиков.

**Выводы.** Крайне важно проводить дифференциацию между острой ревматической лихорадкой и неревматическим миокардитом, поскольку это будет иметь огромное значение для лечения и длительного назначения антибиотиков. Методы кардио-визуализации могут помочь в дифференциальной диагностике этих двух заболеваний.

*Derbas L.A. et al. Separating Acute Rheumatic Fever from Nonrheumatic Streptococcal Myocarditis. Case Rep Med. 2019.*

### Рекомендации европейского консенсуса по диагностике и лечению IgA-васкулита – инициатива SHARE

IgA-васкулит является наиболее распространенной причиной системного васкулита у детей. На сегодняшний день не существует международно согласованных, основанных на фактических данных руководств, касающихся правильной диагностики и лечения IgA-васкулита у детей. В связи с этим режимы лечения существенно различаются. Европейская инициатива SHARE направлена на оптимизацию ухода за детьми с ревматическими заболеваниями. Целью данного обзора было предоставить согласованные на международном уровне рекомендации по диагностике и лечению детей с IgA-васкулитом.

**Методы.** Рекомендации были разработаны на основе консенсуса в соответствии со стандартными процедурами EULAR. Был проведен обширный систематический обзор литературы, и из включенных статей были отобраны основанные на фактических данных рекомендации. Эти рекомендации были оценены группой из 16 международных экспертов посредством онлайн-опросов и последующей встречи на основе консенсуса с использованием метода номинальных групп. Рекомендации были приняты на основе согласия 80% экспертов.

**Результаты.** Всего было принято 7 рекомендаций по диагностике и 19 по лечению IgA-васкулита у детей. Диагностические рекомендации включали: целесообразность проведения биопсии кожи и почек, исследования почек и визуализационных методик. Рекомендации по лечению включали: важность надлежащего использования анальгезии и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и непочечных показателей к применению кортикостероидов (КС), а также структурированный подход к лечению нефрита при IgA-васкулите, в том числе правильное использование КС и препаратов второго ряда при легкой, средней и тяжелой степени заболевания наряду с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и поддерживающей терапии.

**Выводы.** Инициатива SHARE предлагает международные научно обоснованные рекомендации по диагностике и лечению IgA-васкулита, которые будут способствовать улучшению и унификации медицинской помощи.

*Ozen S. et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford). 2019.*

### Синовиальные клеточные и молекулярные маркеры определяют клинический ответ на терапию БМАРП и определяют прогрессирование рентгенологической стадии у пациентов с ранними проявлениями РА

Целью данного исследования было определить наличие клеточных/молекулярных маркеров у пациентов с ранними проявлениями РА, не подвергавшихся лечению, и их взаимосвязь с клиническими фенотипами и реакцией на терапию / результатами лечения в рамках продольного исследования.

**Методы.** 144 пациентам с ранней стадией РА, которые прежде не лечились (длительность симптомов <12 мес), была проведена синовиальная биопсия под контролем ультразвука до и через 6 мес после введения болезнь-модифицирующего антиревматического препарата (БМАРП). Синовиальные биоптаты были проанализированы с точки зрения клеточных (иммуногистологических) и молекулярных (NanoString) характеристик; результаты сравнивались с клиническими данными и результатами визуализационных методов. Дифференциальный анализ экспрессии генов и логистическая регрессия применялись для определения переменных, коррелирующих с ответом на лечение и рентгенографическим прогрессированием.

**Результаты.** Клеточный и молекулярный анализ синовиальной ткани впервые продемонстрировал при раннем РА наличие 3 групп патологий: 1) лимфомиелоид, в котором преобладают В-клетки в дополнение к миелоидным клеткам; 2) диффузный миелоид с преобладанием миелоидного компонента, но с низким содержанием В-клеток; 3) раис-имунная патология, характеризуется малым количеством иммунных клеток и большим – стромальных. Продольная корреляция молекулярных признаков продемонстрировала, что повышение экспрессии генов, ассоциированных с миелоидными и лимфоидными клетками, сильно коррелировало с активностью заболевания, острой его фазой и реакцией на БМАРП через 6 мес. Кроме того, повышение экспрессии генов, ассоциированных с синовиальными лимфоидными клетками, коррелировало с положительностью аутоантител и увеличением количества генов, нацеленных на остеокласты, прогнозирующих прогрессирование радиологической стадии через 12 мес. У пациентов с преобладающей раис-имунной патологией наблюдались менее выраженные активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование.

**Выводы.** Данное исследование демонстрирует наличие специфических клеточных/молекулярных синовиальных маркеров, которые определяют тяжесть/прогрессирование заболевания, прогнозируют терапевтический ответ и могут способствовать появлению более точной классификации РА, а также более эффективных терапевтических тактик и улучшению исходов.

*Humby F. et al. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis. 2019.*

Подготовила **Дарья Мазепина**



# Остеоартрит: сучасні погляди на проблему

**21-22 березня в м. Києві відбулася науково-практична конференція «Ревматичні хвороби: модифікація імунного стану та запального процесу», в рамках якої значну увагу було приділено такому поширеному захворюванню опорно-рухового апарату, як остеоартрит (ОА). Провідні вітчизняні експерти в галузі ведення пацієнтів з ОА представили змістовні доповіді, у яких детально висвітлили теоретичні та практичні аспекти цієї актуальної клінічної проблеми.**



Роботу присвяченої ОА секції відкрила **завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор**

**Світлана Іванівна Сміян.** У своєму виступі вона розкрила можливості імплементації рекомендацій з терапії ОА в клінічну практику.

— Проблема лікування ОА залишається вкрай актуальною. Насамперед це зумовлено високою поширеністю зазначеного захворювання, котра невпинно зростає, а також низкою важливих факторів, як-от підвищений ризик передчасної смерті у хворих на ОА, постійне прогресування без ремісії, втрата працездатності, достроковий вихід на пенсію, значний економічний тягар для окремих осіб і суспільства та ін. На жаль, нині немедикаментозні та медикаментозні методи лікування ОА не забезпечують повного одужання пацієнтів.

Сьогодні у своїй практичній діяльності лікарі користуються положеннями виданих останніми роками міжнародних настанов з лікування ОА, зокрема рекомендаціями Американської колегії ревматологів (ACR, 2012), Європейської протиревматичної ліги (EULAR, 2018), Європейського товариства з вивчення клінічних і економічних аспектів остеопорозу та ОА (ESCEO, 2014), Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2019) та ін. Спільним в усіх цих рекомендаціях є акцент на першочергову важливість знеболення. З цією метою пропонується використовувати парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) локально або перорально, а також хірургічне лікування.

Однак сучасні рекомендації щодо лікування ОА кульшових і колінних суглобів не порівнюють безпеку методів лікування, тому нещодавно був виконаний систематичний огляд 20 клінічних досліджень з вивчення смертності та частоти серйозних ускладнень при застосуванні як медикаментозних, так і хірургічних методів лікування в когорті цих пацієнтів (Aweid O. et al., 2018). Отримані результати продемонстрували, що медикаментозне лікування ОА (особливо із застосуванням

НПЗП і трамадолу) може призводити до збільшення показників летальності в порівнянні з хірургічним лікуванням. Було виявлено, що ендопротезування колінних і кульшових суглобів характеризується низьким ризиком смерті та виникнення серйозних ускладнень порівняно з фармакологічними методами терапії. Утім, незважаючи на позитивні результати ендопротезування з погляду відновлення функції, менш ніж 15% пацієнтів з клінічно та рентгенологічно тяжким ОА були готові пройти тотальне ендопротезування суглобів. При цьому в зазначеному огляді підкреслюється, що найнижчу загальну оцінку ризику потенційно небезпечних небажаних явищ мали хондропротектори хондроїтин і глюкозамін. Крім того, в ході проведеного Bell і співавт. великого проспективного дослідження у пацієнтів, які приймали хондроїтин і глюкозамін, було відзначено знижений ризик смерті в порівнянні з таким в учасників, які ніколи не використовували ці препарати. Лабораторні та клінічні дослідження показують, що застосування глюкозаміну та хондроїтину пов'язане зі зменшенням інтенсивності запального процесу; цей ефект, можливо, опосередкований інгібуванням нуклеарного фактора NF-κB. Зниження ризику смерті, встановленого в разі застосування глюкозаміну та хондроїтину, ймовірно, пов'язане зі зменшенням запального процесу при деяких захворюваннях, включно з раком та хронічним обструктивним захворюванням легень (Aweid O. et al., 2018). В оновлених настановах EULAR (2018) з лікування ОА суглобів рук вказується на сприятливі ефекти глюкозаміну та хондроїтину сульфату і наводяться посилання на відповідні роботи, хоча ці препарати й не включені до рекомендацій. Також нещодавно було продемонстровано, що комбіноване застосування глюкозаміну та хондроїтину сульфату знижує рівень циркулюючого інтерлейкіну-6 (Navarro S.L. et al., 2019).

Внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти забезпечує помірне симптоматичне полегшення болю, покращення функції та є безпечною альтернативою пероральним НПЗП й опіоїдам. ESCEO рекомендує застосовувати гіалуронову кислоту як симптоматичну терапію на додачу до постійного або переривчастого лікування звичайними фармакологічними методами (парацетамол, симптоматичні повільно діючі препарати та НПЗП), а також у пацієнтів із супутніми

захворюваннями, що обмежують використання НПЗП або глюкокортикоїдів (ГК; зокрема, в осіб із ЦД).

Таким чином, на сьогодні доведено, що парацетамол і НПЗП мають знеболювальний ефект при ОА, проте їх тривале використання є небезпечним. Найефективнішим методом лікування ОА вважається тотальне ендопротезування, проте воно не вирішує проблему поліостеоартриту, який у реальній клінічній практиці виявляють у значній кількості хворих. Хоча хондропротектори (глюкозамін та хондроїтин) наразі мають низький рівень доказів застосування в опції структурно-модифікуючої терапії, водночас немає й переконливих даних щодо їх неефективності.



**Головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор**

**медичних наук, професор Олег Петрович Борткевич** присвятив свою доповідь своєчасній діагностиці та перспективам тривалого лікування ОА.

— Останніми роками все більшого значення набуває вивчення взаємозв'язку між ОА та коморбідними станами, зокрема ожирінням та метаболічним синдромом. Встановлено, що, крім збільшення механічного навантаження на суглоби за наявності надлишкової маси тіла, жирова тканина також є потужним джерелом продукції прозапальних медіаторів, які беруть участь у прогресуванні синовіту у хворих на ОА.

Фармакологічні засоби, що використовуються в лікуванні ОА, поділяються на 2 групи:

- швидкодіючі або симптом-модифікуючі препарати (НПЗП, ГК, анальгетики);
- симптоматичні повільно діючі препарати (DMOAD, SYSADOA), потенційно здатні структурно модифікувати хрящ (хондропротектори).

Наріжним каменем у веденні пацієнта з ОА, безумовно, є індивідуальний підхід до вибору лікувальної тактики. Обираючи НПЗП, насамперед слід урахувати їх можливі побічні ефекти з боку

шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи (табл.), а також наявність у пацієнта супутніх захворювань. Зокрема, експерти Міжнародного товариства з вивчення ОА (OARSI) рекомендують використовувати НПЗП протягом мінімального терміну в мінімальних ефективних дозах. У цьому контексті на увагу клініцистів заслуговує ібупрофен: порівняно з іншими НПЗП він характеризується меншим ризиком виникнення гастроінтестинальних небажаних явищ. Призначення ібупрофену в низьких дозах також характеризується мінімальним ризиком виникнення побічних ефектів з боку серцево-судинної системи.

Експерти активно обговорюють роль базисних препаратів у лікуванні ОА, погляди на яку з плином часу істотно змінилися. Враховуючи відсутність у хрящі больових рецепторів та його здатність до регенерації, призначення хондропротекторів видається патогенетично обґрунтованим. Препарати, потенційно здатні відновлювати структуру та властивості хряща (SYSADOA), показані пацієнтам з ОА, проте прийом цих засобів дійсно має бути досить тривалим. У 2014 р. ESCEO включило рецептурні препарати цієї групи до алгоритму лікування при ОА, а 2016 р. на підставі оцінки результатів клінічних досліджень була підтверджена їх ефективність щодо впливу на симптоми та структуру ОА (Sharma L., 2016).

Отже, згідно із сучасними рекомендаціями, фармакотерапія ОА має розпочинатися з одночасного призначення анальгетика з метою зменшення больового синдрому та симптом-модифікуючих препаратів сповільненої дії — глюкозаміну та/або хондроїтину (наприклад, комбінованого препарату Терафлекс®, в 1 капсулі якого міститься 500 мг глюкозаміну гідрохлориду та 400 мг хондроїтину сульфату). Встановлено, що комбінація глюкозаміну та хондроїтину (Терафлекс®) ефективно збільшує синтез колагену у зв'язковому апараті, ураження якого поряд з іншими патогенетичними факторами робить свій внесок у рецидивування ОА. Крім того, продемонстровано, що комбінація глюкозаміну та хондроїтину збільшує синтез глікозаміногліканів. Мінімальна рекомендована тривалість курсу прийому препарату становить 3 міс (по 3 капсули щодня). За умови доброї переносимості терапію препаратом Терафлекс® варто продовжувати й далі. Найкращі результати комплексного базисного лікування із застосуванням хондропротекторів, безперечно, досягаються за умови його початку на ранніх стадіях ОА. При недостатній ефективності терапії анальгетиком та хондропротектором до схеми слід додати топічні НПЗП або топічний капсаїцин; на наступному етапі розглядається призначення пероральних НПЗП та можливість виконання ендопротезування.



Про особливості лікування гонартрозу розповів **головний лікар медичного центру «Клініка сучасної ревматології» (м. Київ), кандидат медичних наук Семен Христофорович Тер-Вартанян.**

— При ОА колінний суглоб уражується приблизно в 75% випадків. Провідний симптом гонартрозу — біль у колінному суглобі, найпоширенішою причиною появи якого є синовіт. Крім нього, біль може бути зумовлений формуванням остеофітів, ураженням тканин

Рекомендації	Парацетамол	Топічні НПЗП	Пероральні НПЗП
ACR	За показаннями рекомендований як початкова терапія, максимальна доза — 3000 мг/добу	За показаннями рекомендовані як початковий засіб як у монотерапії, так і в комбінації з парацетамолом	За показаннями рекомендовані як початкова терапія; суворо рекомендується при неефективності парацетамолу
EULAR	Рекомендований як початкова терапія; немає чіткої рекомендації щодо дозування	Є ефективними та безпечними	Рекомендувати за відсутності ефекту від прийому парацетамолу
OARSI	Призначати пацієнтам без значимих коморбідних станів, обмежені дозування та тривалість лікування	Призначати тільки пацієнтам з гонартрозом (з коморбідністю та без неї)	Найкраще призначати пацієнтам без значимої коморбідності
NICE	Рекомендувати звичайне дозування та зменшення дози	Можуть використовуватися в комбінації з парацетамолом; мають переваги перед пероральними НПЗП та опіоїдами в плані профілю безпеки	Якщо парацетамол і топічні НПЗП неефективні
ESCEO	Рекомендований як швидкий анальгетик + базисна терапія SYSADOA	Рекомендовано призначати як доповнення до терапії парацетамолом і SYSADOA в пацієнтів з недостатнім зменшенням болю	Рекомендовані в випадках, коли терапія парацетамолом чи SYSADOA та/або топічними НПЗП є недостатньо ефективною

навколо суглоба (зв'язок, капсули, жирових подушок), спазмом м'язів, розташованих поряд із суглобом, підвищенням внутрішньокісткового тиску у зв'язку з венозним застоєм, механічним тиском на оглену кістку (в останньому випадку виникає біль при фізичному навантаженні).

Підтвердити наявність у пацієнта гонартрозу можна за допомогою клінічного обстеження (скарги, анамнез, огляд у положенні стоячи та лежачи, пальпація суглоба), ультразвукового дослідження (УЗД) суглоба, рентгенографії та магнітно-резонансної томографії. Так, клінічний діагноз гонартрозу встановлюється на основі аналізу характерних для цього захворювання типів болю:

- механічний біль виникає при фізичному навантаженні вдень і стихає в період нічного відпочинку. Цей тип болю пов'язаний зі зниженням амортизаційних властивостей хряща й кісткових підхрящевих структур і зустрічається найчастіше;

- стартовий біль з'являється після періоду спокою (тертя суглобових поверхонь, при перших рухах детрит виштовхується в завороти сумки);

- безперервний тупий нічний біль (частіше в першій половині ночі) пов'язаний з венозним стазом у субхондральній спонгіозній частині кістки та підвищенням внутрішньокісткового тиску;

- блокадний біль виникає та зникає раптово, зумовлений защемленням секвестру хряща між суглобовими поверхнями.

Слід підкреслити, що визначення точного джерела болю при гонартрозі має колосальне значення для вибору тактики подальшого лікування. Фізикальне обстеження та ретельний огляд дозволяють виявити такі ознаки, як зміни шкіри над суглобом та його припухлість (синовіт, препателарний бурсит, інфрапателарний бурсит, жирові подушки, підколінний бурсит), атрофія квадрицепса, деформація (особливо згинальна контрактура), патологічна установка й укорочення кінцівки тощо. Сучасна система УЗД суглобів та доплерографії також надає клініцистам глибоке розуміння тих процесів, що відбуваються всередині ураженого колінного суглоба, зокрема дозволяє констатувати наявність синовіту та проліферації синовіальної оболонки, ентеритів, лігаментитів, бурситів тощо.

Враховуючи високі показники поширеності коморбідності в пацієнтів з ОА колінного суглоба, все більш важливого значення набуває застосування немедикаментозних методів лікування. До них передусім належить навчання хворих (самоконтроль хвороби), фізичні вправи (спрямовані на покращення функції суглобів, збільшення сили м'язів, зниження ризику втрати рівноваги), зменшення впливу на суглоби механічних факторів (зниження маси тіла, використання спеціального взуття та устілок, допоміжні пристрої для ходьби) та фізіотерапевтичне лікування. Завданнями лікувальної гімнастики в період ремісії гонартрозу є зміцнення м'язових груп, що прилягають до суглоба, повне відновлення або збереження досягнутої амплітуди рухів у суглобі (залежно від стадії ОА), а також підвищення фізичної працездатності хворого. Добре розвинена мускулатура кінцівок сприяє розвантаженню хворого суглоба та підвищує його стійкість, тому лікувальну гімнастику необхідно проводити регулярно й тривало. Систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень з оцінки ефективності реабілітації осіб з ОА (виключно з гонартрозом – 36 випробувань), виконаний N.J. Collins і співавт. (2018), дозволив зробити впевнений висновок про те, що, відповідно до клінічних рекомендацій, фізичні вправи мають бути основним методом лікування ОА.

Варто пам'ятати, що, займаючись лікувальною гімнастикою, слід уникати вертикальних навантажень. Кожен лікар може рекомендувати пацієнтам з гонартрозом виконання таких простих вправ.

- Положення лежачи на спині, ноги випрямлені. Плавно підніміть ноги на висоту 20 см, затримайте на 10-15 с та опустіть. Повторити 25 разів.

- «Повітряний велосипед»: імітувати їзду (30-50 обертів) у положенні лежачи, ноги випрямлені. Згинаючи ногу в коліні, намагайтеся торкнутися сидниці. Повторити 25 разів.

- Положення сидячи на підлозі, ноги випрямлені. Не згинаючи коліна, нахиліться вперед, намагаючись лобом торкнутися ніг. Повторити 15-20 разів.

- Сидячи на стільці, підніміть хвору ногу, не згинаючи її в коліні, на максимальну можливу висоту; затримайте

на декілька секунд, поверніться у вихідне положення.

Локальна медикаментозна терапія, спрямована на зменшення больового синдрому при гонартрозі, передбачає застосування мазей і гелів (топічні НПЗП, капсаїцин), локальне введення гомеопатичних препаратів, ГК та препаратів гіалуронової кислоти (високо- та низькомолекулярної). Локальна та системна терапія больового синдрому при гонартрозі обов'язково має проводитися на фоні тривалого прийому хондропротекторних засобів, зокрема препаратів Терафлекс Адванс® і Терафлекс®. На ранніх стадіях ОА доцільно та зручно призначати препарат Терафлекс Адванс®, який містить глюкозаміну сульфат, хондроїтину сульфат та ібупрофен у доведено ефективних дозах (в 1 капсулі – 250, 200 та 100 мг відповідно). Прийом препарату Терафлекс Адванс® (по 2 капсули 2-3 р/добу) протягом 2-3 тиж дозволяє усунути

гострий больовий синдром та в подальшому перейти на тривалу (не менш ніж 3-6 міс) базисну хондропротекторну терапію препаратом Терафлекс® (3 капсули на добу).

Таким чином, для оптимізації лікування гонартрозу необхідно насамперед визначити топичну локалізацію больового синдрому, провести навчання пацієнта, спрямоване на зміну способу життя, індивідуально підібрати комплекс вправ лікувальної фізкультури з використанням помірних навантажень, що ефективно стимулюють м'язову систему та зв'язковий апарат, а також засоби ортопедичної корекції. При цьому фізична реабілітація хворих на гонартроз обов'язково має поєднуватися з прийомом хондропротекторів, а за необхідності – з локальним введенням ГК і гіалуронової кислоти.

Підготувала **Олена Зотова**



# ТЕРАФЛЕКС®

## ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ

**2-й КРОК  
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ  
І ПРОФІЛАКТИКА  
ЗАГОСТРЕНЬ  
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс® по 3 капсули на добу

**ПОСИЛЕНА  
ЗНЕБОЛЮЮЧА  
ДІЯ\***

**1-й КРОК  
ВПРОДОВЖ  
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс® по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі

**theraflex.com.ua**

\*До складу Терафлекс Адванс на відміну від Терафлекс, окрім глюкозаміну та хондроїтину, входить ібупрофен.  
Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.  
РП Терафлекс® №UA/7749/01/01 від 17.01.2018. Терафлекс Адванс® №UA/4142/01/01 від 04.12.2015. ТОВ «Байер», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00  
L.UA.MKT.CH.10.2018.0317.



**И.Н. Скрипник**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, президент Украинской гастроэнтерологической ассоциации, проректор по последипломному образованию Украинской медицинской стоматологической академии, г. Полтава; **А.Э. Дорощев**, д.м.н., профессор кафедры терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, национальный представитель Украины в ЕССО; **Т.Д. Звягинцева**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, национальный представитель Украины в ЕССО

# Настоящее и будущее терапии воспалительных заболеваний кишечника: 14-й конгресс ЕССО под руководством Обеликса

**6-9 марта состоялся 14-й международный конгресс Европейской организации по изучению болезни Крона и колита (ЕССО), который на этот раз прошел в чарующей и несколько чопорной столице Дании – Копенгагене. Волшебство этого города покорило организаторов конгресса, и, вдохновленные всемирно известными сказками Ганса Христиана Андерсена, они решили создать костюмированный комедийный фильм-легенду об ЕССО-2019 в духе Астерикса и Обеликса.**

Главными героями этого фильма стали сами организаторы: **Silvio Danese** (президент ЕССО и председатель организационного комитета) предстал в образе сильного Обеликса, **Laurent Peyrin-Biroulet** (вновь избранный президент ЕССО, но пока еще не вступивший в должность) сыграл роль ловкого Астерикса, **Willem Bemelman** (секретарь ЕССО) убедительно исполнил роль друида Гетафикса, а **Janneke van der Woude** (член организационного комитета, соавтор многих руководств ЕССО) – незаменимой помощницы друида Майорикс.

Сюжет фильма ЕССО-2019 очень напоминает фабулу оригинала: римские легионеры окружили одну маленькую галльскую деревушку, жители которой не собираются покориться великой Римской империи. Два известных галльских воина – Астерикс и Обеликс – обратились к друиду Гетафиксу с просьбой сварить волшебное зелье, чтобы с легкостью одолеть скопище легионеров. Однако Гетафикс, как и остальные жители деревни, оказались тяжело больны: римляне наслали на них проклятье в виде воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Майорикс, ухаживающая за Гетафиксом, отправляет Астерикса и Обеликса на волшебном самолете в современный Копенгаген – в Великий замок на конгресс ЕССО, где славные воины смогут найти лекарство от коварного недуга.



**Президент ЕССО, профессор Silvio Danese в образе Обеликса открывает работу конгресса**

Вот так в Великом замке (крупнейшем выставочном центре Копенгагена Bella Center), на сцене во время торжественной церемонии открытия ЕССО-2019 появились галлы (многочисленные члены организационного комитета), а вступительное слово произнес сам Обеликс (профессор S. Danese).

Такое необычное начало международной конференции, проводимой под эгидой авторитетного научного общества, безусловно, заинтриговало участников ЕССО-2019, которые с большим интересом слушали вступительную речь **профессора S. Danese**. Приветствуя участников конгресса, президент организации подчеркнул, что ЕССО-2019 – это крупнейшее в мире мероприятие, посвященное ВЗК. В отличие от ранее проводившихся конгрессов, в работе ЕССО-2019

приняли участие 7960 делегатов из 78 стран, в этом году опубликовано рекордное количество абстрактов – 1012. Такая высокая популярность в мировом медицинском сообществе, по мнению профессора S. Danese, свидетельствует о высоком уровне проведения данного научного мероприятия. Помимо основной научной работы ЕССО-2019, в рамках конгресса предусматривалась дополнительная обучающая программа: состоялась 4-й ЕССО-форум, 4-й D-ECCO-семинар, 1-й ЕССО-ESGAR-форум по базовой визуализации, 6-й ЕССО-ESGAR-форум по ультразвуковой диагностике, 1-й форум по методологии и разработке практических руководств, 8-й мастер-класс S-ECCO по ВЗК. Президент организации представил участникам конгресса объединенный



**Торжественная церемония открытия ЕССО-2019: участников конгресса приветствуют галлы (члены организационного комитета)**

регистр для клинической оценки и исследований – UR-CARE (объемную базу данных, содержащую медицинские документы больных ВЗК и результаты исследований в этой области) и предложил активно использовать ее в своей практической деятельности. Не остался без внимания журнал, выпускаемый под эгидой ЕССО, – *Journal of Crohn's and Colitis (JCC)*, представляющий точную, корректную и объективную оценку проводимых исследований по ВЗК и входящий в топ-3 мировых медицинских журналов.

Анонсируя появление новых практических рекомендаций ЕССО, импозантный Обеликс отметил, что в этом году ожидается обновление четырех руководств: практических рекомендаций по лечению язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), терапии БК в педиатрической популяции, профилактике и лечению оппортунистических инфекций у больных ВЗК. Помимо активного научного общения, профессор S. Danese пригласил участников конгресса продолжить диалог в ходе генеральной ассамблеи и в менее формальной обстановке – в рамках ЕССО-вечеринки «Сердца и мысли». Завершая свою речь, президент организации пожелал участникам конгресса найти много нового, интересного, полезного для практической деятельности в ходе мероприятия.

Помимо такого интригующего открытия, участников ЕССО-2019 ожидали и другие замечательные новшества. Пристальное внимание делегаты конгресса уделили Е-терминалам. В рамках этой

инициативы ЕССО на специальных станциях, оснащенных мощными компьютерными терминалами, участники конференции могли ознакомиться с обучающими программами, просмотреть видео с профессиональными советами по проведению диагностических и лечебных манипуляций у больных ВЗК, прослушать обучающие аудиоподкасты от ведущих мировых экспертов в области ВЗК. Е-терминалы предоставляли доступ к электронной библиотеке, содержащей результаты многочисленных клинических исследований и данные систематических обзоров, метаанализов, а также книгу абстрактов с лучшими рефератами, поданными в этом году, Е-справочник с открытым доступом к расширенной коллекции алгоритмов, сформированных на основе последних рекомендаций ЕССО. С помощью Е-терминалов делегаты



**Е-терминалы ЕССО-2019**

могли оформить заявку на получение стипендий и грантов для финансирования своих научных исследований, ознакомиться с самыми популярными статьями и практическими рекомендациями, опубликованными в JCC, а также получить доступ в UR-CARE.

Особой гордостью ЕССО-2019 стало создание вебкастов, освещавших все выступления, прозвучавшие в ходе 12 научных сессий конгресса, а также 6-го ЕССО-ESGAR-форума по ультразвуковой диагностике, 8-го мастер-класса S-ECCO по ВЗК, 1-й рабочей группы по методологии создания практических руководств. Вплоть до 30 апреля любые специалисты, состоявшиеся врачи и ученые, студенты вузов и молодые доктора, только начинающие свою практическую деятельность, имели возможность в любой точке земного шара получить бесплатный онлайн-доступ к этим бесценным обучающим материалам.

Организаторы ЕССО-2019 особо выделили семь докладов, которые, по их мнению, окажут большое влияние на последующее развитие фармакотерапии ВЗК. В частности, сообщение госпожи **Salome Pinho (г. Порто, Португалия)**, сделанное от имени мультидисциплинарной команды ученых и посвященное гликанам – новым иммуномодуляторам, позволяющим влиять на иммунный ответ, опосредованный Т-клетками. Ранее португальские ученые показали, что Т-лимфоциты, расплавающиеся в слизистой оболочке кишечника больных ВЗК, содержат малое количество разветвленных N-гликанов, что ассоциируется с тяжелым течением заболевания. В данной работе, выигравшей ЕССО-грант, использовался мультидисциплинарный подход с проведением исследований *in vitro*, *ex vivo* и с участием лабораторных животных. Исследователи доказали, что введение простого гликана N-ацетилглюкозамина в культуру Т-клеток слизистой



оболочки кишечника, полученных у больных активным ЯК, сопровождалось усилением процессов N-гликозилирования в T-клеточных рецепторах, что приводило к супрессии роста T-клеток, ингибированию иммунного ответа Th1/Th17 и контролю активности T-клеток. Введение N-ацетилглюкозамина мышам, дефицитным по MGAT5<sup>-/-</sup>, MGAT5<sup>+/-</sup>, предрасположенным таким образом к раннему развитию и тяжелому течению ЯК, сопровождалось значительным снижением активности заболевания и позволило предупредить прогрессирование ЯК. Такого эффекта, по мнению исследователей, удалось достичь за счет уменьшения активности иммунного ответа, опосредованного T-клетками. Исследуя биоптаты толстой кишки, полученные у больных ЯК, исследователи доказали, что уровень экспрессии разветвленных N-гликанов ассоциируется с тяжестью заболевания и может использоваться для прогнозирования эффективности стандартной терапии. В заключение S. Pinho отметила, что гликаны можно рассматривать в качестве новых иммуномодуляторов для лечения ВЗК, а также как многообещающий прогностический гликобиомаркер ответа на проводимую терапию.

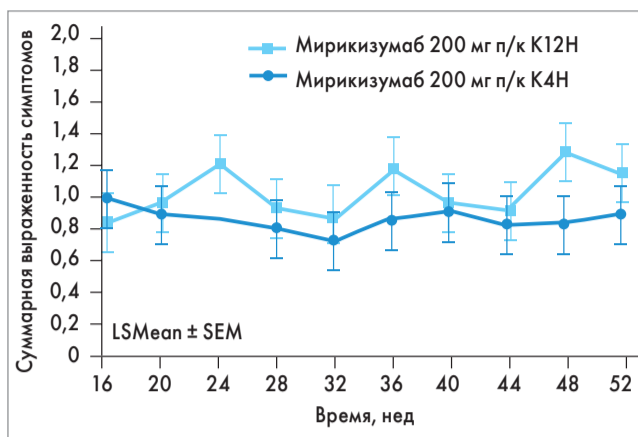
**Доктор Geert R. D'Haens (г. Амстердам, Нидерланды)** представил результаты II фазы рандомизированного контролируемого исследования



**Заведующий проктологическим отделением Киевской областной клинической больницы, кандидат медицинских наук В.Ю. Пироговский и президент Украинской гастроэнтерологической ассоциации, профессор И.Н. Скрыпник на выставке конгресса**

(РКИ), в котором изучалась эффективность индукционной и поддерживающей терапии с использованием нового моноклонального препарата – мирикизумаба, прицельно направленного р-19 антитела к интерлейкину-23. В исследовании приняли участие больные со среднетяжелым/тяжелым течением ЯК. Исследование проводилось в две фазы. Первоначально пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 для внутривенного (в/в) введения плацебо (n=63), 50 мг (n=63) или 200 мг (n=62) мирикизумаба с предусмотренной возможностью увеличения дозировки препарата, фиксированной дозы мирикизумаба – 600 мг (n=61) каждые 4 нед. Оценку эффективности проводимой терапии проводили на 12-й неделе лечения. Пациентов, достигших клинической ремиссии на фоне приема мирикизумаба, к 12-й неделе повторно рандомизировали в соотношении 1:1 для проведения поддерживающей подкожной (п/к) терапии мирикизумабом (200 мг) каждые 4 нед (K4N; n=47) или каждые 12 нед (K12N; n=46) вплоть до достижения суммарной длительности лечения 52 нед.

К 52-й неделе клинической ремиссии достигли 46,8 и 37,0% пациентов, получавших мирикизумаб K4N и K12N соответственно; клинический ответ зафиксирован у 80,9 и 76,1% больных из групп K4N и K12N. Среди участников исследования, достигших ремиссии к 12-й неделе терапии, течение заболевания у 61,1 и 38,5% пациентов, принимавших мирикизумаб по схеме K4N и K12N соответственно, расценивалось как клиническая ремиссия. В когорте больных, достигших клинического ответа (но не ремиссии) к 12-й неделе терапии,



**Рис. Результаты РКИ II фазы по оценке эффективности мирикизумаба при ЯК. Модель создана с учетом исходных демографических данных, географического региона, ранее проводившейся биологической терапии, длительности лечения**

у 37,9 и 36,4% участников из групп K4N и K12N диагностирована клиническая ремиссия к 52-й неделе лечения (рис.).

Результаты III фазы исследования UNIFI, анализировавшего эффективность и безопасность п/к введения другого моноклонального антитела – устекинумаба в поддерживающей терапии ЯК, представил **W. Sandborn (г. Сан-Диего, США)**. В этом исследовании приняли участие больные со среднетяжелым/тяжелым течением ЯК, не ответившие на традиционную или биологическую терапию (включая антифактор некроза опухоли и/или ведолизумаб; n=523), но достигшие клинического ответа спустя 8 нед после в/в инфузии одной индукционной дозы устеки-



**В составе украинской делегации: В.Ю. Пироговский, И.А. Пироговская и И.Н. Скрыпник**

нумаба. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для п/к введения плацебо, 90 мг устекинумаба K8N или K12N. Первичной конечной точкой являлось достижение клинической ремиссии к 44-й неделе терапии (52-й неделе после в/в инфузии устекинумаба); в качестве вторичных конечных точек выступали длительность поддержания клинического ответа, частота достижения эндоскопической ремиссии, поддержания ремиссии без использования кортикостероидов, а также поддержание клинической ремиссии в подгруппе пациентов, достигших клинической ремиссии первоначально.

Введение устекинумаба K8N и K12N достоверно чаще позволяло достичь клинической ремиссии к 44-й неделе (43,8 и 38,4% соответственно) по сравнению с плацебо (24,0%; p<0,001 и p=0,002 соответственно). У значительно большей части пациентов, получавших устекинумаб K8N и K12N, оказалось возможным удержать клинический ответ к 44-й неделе и достичь эндоскопической ремиссии, а также клинической ремиссии без приема кортикостероидов, в отличие от группы плацебо (табл.).

Профессор W. Sandborn подчеркнул хорошую переносимость устекинумаба: количество нежелательных явлений в основной группе оказалось сопоставимым с таковым в группе плацебо, а количество пациентов, завершивших исследование не в соответствии с протоколом, в группе плацебо значительно превышало таковое в группах K8N и K12N.

**Таблица. Результаты лечения устекинумабом**

Пациенты, достигшие к 44-й неделе:	Плацебо (n=175)	Устекинумаб	
		90 мг п/к K12N (n=172)	90 мг п/к K8N (n=176)
клинической ремиссии	24,0%	38,4% (p=0,002)	43,8% (p<0,001)
эндоскопического выздоровления	28,6%	43,6% (p=0,002)	51,1% (p<0,001)
клинической ремиссии и нуждавшиеся в приеме кортикостероидов	23,4%	37,8% (p=0,002)	42,0% (p<0,001)
удерживания клинического ответа	44,6%	68,0% (p<0,001)	71,0% (p<0,001)

Таким образом, различные схемы п/к введения устекинумаба (K8N и K12N) позволяли достичь клинической ремиссии, удерживать клинический ответ, способствовали эндоскопическому выздоровлению и достижению ремиссии без применения кортикостероидов.

**Профессор L. Peyrin-Biroulet (г. Нанси, Франция)**, недавно избранный президент ECCO, который еще не успел вступить в свою должность, представил делегатам результаты II фазы исследования OASIS, в котором анализировалась эффективность этрасимида (перорального селективного модулятора сфингозин-1-фосфатного рецептора) в лечении среднетяжелого/тяжелого ЯК. Согласно дизайну исследования, пациентов рандомизировали для приема 1 мг (n=52) или 2 мг (n=52; без титрации дозы) этрасимида либо плацебо (n=54). Эндоскопическую тяжесть заболевания оценивали исходно и спустя 12 нед терапии при помощи ректосигмоидоскопии со взятием биоптатов. В качестве конечных точек использовали частоту эндоскопического и гистологического улучшения, а также гистологической ремиссии.

По сравнению с больными из группы плацебо, пациенты, принимавшие 2 мг этрасимида, достоверно чаще достигали эндоскопического улучшения (16,3 против 43,2%; p=0,003), гистологического улучшения (10,2 против 31,7%; p=0,006) и гистологической ремиссии (6,1 против 19,5%; p=0,027) к 12-й неделе терапии. Полное восстановление слизистой оболочки толстой кишки (одновременное наличие признаков эндоскопического улучшения и гистологической ремиссии) зафиксировано у 19,5% пациентов, получавших



**Великий замок ECCO-2019 – выставочный центр Копенгагена Bella Center**

2 мг этрасимида, и у 4,1% больных из группы плацебо (p=0,010). Назначение этрасимида в дозе 1 мг также превосходило плацебо по частоте достижения конечных точек, однако зарегистрированные различия не имели статистической значимости. Исходя из полученных данных, исследователи считают этрасимида (в дозе 2 мг) эффективным средством для лечения ЯК. Профессор L. Peyrin-Biroulet резюмировал: полное восстановление слизистой оболочки может считаться реально достижимым и объективным показателем эффективности лекарственных средств в исследованиях, посвященных индукции ремиссии.

Продолжение на стр. 30.



**И.Н. Скрипник**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, президент Украинской гастроэнтерологической ассоциации, проректор по последипломному образованию Украинской медицинской стоматологической академии, г. Полтава; **А.Э. Дорофеев**, д.м.н., профессор кафедры терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, национальный представитель Украины в ЕССО; **Т.Д. Звягинцева**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, национальный представитель Украины в ЕССО

## Настоящее и будущее терапии воспалительных заболеваний кишечника: 14-й конгресс ЕССО под руководством Обеликса

Продолжение. Начало на стр. 28.

Результаты III фазы исследования VARSITY представил профессор **Stefan Schreiber** (г. Кельн, Германия). Дизайн этого РКИ предполагал сравнение эффективности ведолизумаба и адалимумаба в лечении ЯК. Больных ЯК распределяли на две группы. Пациенты 1-й группы получали в/в 300 мг ведолизумаба на 0-й, 2-й, 6-й неделе с последующим введением препарата каждые 8 нед до достижения общей длительности лечения 46 нед и п/к введением плацебо каждые 2 нед до достижения 50-й недели (n=385). Больным 2-й группы п/к вводили адалимумаб в дозе 160 мг на 0-й неделе, 80 мг на 2-й неделе, затем 40 мг каждые 2 нед до достижения общей длительности лечения 50 нед, а также в/в вводили плацебо на 0-й, 2-й, 6-й неделе, затем каждые 8 нед на протяжении 46 нед (n=385). Длительность тщательного медицинского наблюдения составляла 18 нед (50-68-я неделя терапии), последующее наблюдение за состоянием пациентов осуществляли на протяжении 6 мес посредством телефонной связи. Первичной конечной точкой являлось достижение клинической ремиссии; в качестве вторичных конечных точек использовали такие параметры, как полное восстановление слизистой оболочки толстой кишки, а также количество пациентов, принимавших пероральные кортикостероиды на момент включения в исследование, но отказавшихся от их приема к 52-й неделе.



Пленарное заседание

Первичной конечной точки достигли 22% пациентов, принимавших адалимумаб, и 31% больных, получавших ведолизумаб (средние различия, СР 8,8%; 95% доверительный интервал, ДИ 2,6-15,0%). Терапия адалимумабом способствовала полному восстановлению слизистой в 27% случаев, а применение ведолизумаба – в 39,7% случаев (СР 12,0%; 95% ДИ 5,3-18,6%). Частота возникновения нежелательных эффектов признана сопоставимой между группами. В группе ведолизумаба зафиксировано абсолютное уменьшение количества пациентов, нуждавшихся в приеме пероральных кортикостероидов, однако межгрупповые различия оказались статистически незначительными. Таким образом, исследование VARSITY подтвердило превосходство ведолизумаба над адалимумабом в достижении клинической ремиссии и полном восстановлении слизистой кишечника у пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением ЯК. Наилучшие результаты зафиксированы в когорте больных, ранее не получавших терапию. Завершая свое выступление, профессор S. Schreiber подчеркнул, что полученные

результаты подтверждают целесообразность первоочередного назначения ведолизумаба, а не адалимумаба в лечении среднетяжелого/тяжелого ЯК.

Пристальное внимание делегатов конгресса привлекло выступление **S. Vermeire** (г. Левен, Бельгия), представившего финальные результаты исследования GEMINI LTS, в котором изучалась безопасность длительного приема ведолизумаба – кишечнo-селективного гуманизованного моноклонального антитела к  $\alpha 4\beta 7$ -интегрину. Ведолизумаб одобрен регуляторными органами США и Европы для лечения больных среднетяжелым/тяжелым ЯК и БК еще в 2014 г., поэтому запланированная длительность исследования GEMINI LTS длительность составляла 9 лет. В этом международном многоцентровом исследовании приняли участие 894 больных ЯК и 1349 пациентов с БК, получавшие в/в инъекции ведолизумаба каждые 4 нед в рамках II фазы исследования GEMINI (прием препарата продолжался вплоть до завершения исследования или отмены медикамента в силу различных причин). Появление нежелательных явлений отмечали 93 и 96% больных ЯК и БК соответственно. Наиболее часто пациентов беспокоили обострения ЯК (36%), рецидивы БК (35%) и назофарингиты (в группе ЯК – 28%, в группе БК – 25%). Никаких новых тенденций в отношении развития инфекционных заболеваний, неопластических трансформаций, постинфузионных осложнений, поражения печени исследователи не зафиксировали. Серьезные нежелательные явления отмечены у 31% пациентов с ЯК и 41% больных БК, при этом обострение заболевания было наиболее частым серьезным нежелательным явлением (ЯК – 13%; БК – 17%). Отменить прием ведолизумаба в связи с появлением побочных действий пришлось у 15 и 17% больных ЯК и БК соответственно. На протяжении всего исследования не зарегистрировано ни одного случая развития мультифокальной лейкоэнцефалопатии; констатировано 10 летальных случаев (в группе ЯК – 4; в группе БК – 6), однако они не были ассоциированы с приемом препарата. Таким образом, исследование GEMINI LTS предоставило убедительные данные о безопасности длительной терапии ведолизумабом как ЯК, так и БК.

Анализируя данные, представленные в постерной сессии, делегаты ЕССО-2019 уделили большое внимание работе **F. Castiglione и соавт. (г. Неаполь, Италия)**, которые представили результаты систематического обзора и метаанализа, сравнивавших эффективность расширенной эндоскопии и эндоскопического осмотра в белом свете в диагностике дисплазии/неоплазии у больных ВЗК. Ученые тщательно изучили данные 27 публикаций, размещенных в электронных базах PubMed/MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, Кокрейновской библиотеке. В ходе этих испытаний были обследованы 6167 больных ВЗК, у которых впоследствии диагностировали 2024 случая различных неоплазий.

Оказалось, что расширенное эндоскопическое исследование превосходило эндоскопию с белым светом в выявлении участков дисплазии (19,3 против 8,5%; отношение рисков, ОР 2,036). Вероятность обнаружения аденом при использовании хромоэндоскопии с контрастными красителями (ОР 2,605) и аутофлюоресцентного изображения (ОР 3,055)



Выставка ЕССО-2019: игровое обучение

превосходила таковую при проведении эндоскопии с белым светом (ОР 1,096). Эндоскопия с использованием технологии I-SCAN (ОР 1,096), эндоскопия с использованием узкопольной оптики (ОР 0,650), полноспектральная эндоскопия (ОР 1,118) уступали в диагностической ценности эндоскопии с белым светом. Хромоэндоскопия с контрастными красителями превосходила эндоскопию с белым светом в обнаружении аденом, но уступала всем остальным методам исследования. Основываясь на полученных данных, эксперты настаивают на проведении расширенной эндоскопии больным ВЗК в ходе динамического наблюдения, т. к. вероятность диагностики неопластического поражения с помощью этого метода значительно превосходит эндоскопию с белым светом.

Еще одним рекордом ЕССО-2019 стала широко-масштабная выставка, проводившаяся на громадной площади (2350 м<sup>2</sup>); на этот раз экспозицию представляли 45 крупнейших медицинских компаний мира, в том числе AbbVie, Dr. Falk Pharma, Janssen, Pfizer, Roche, Sandoz, Takeda. Спонсоры конгресса традиционно организовали проведение интереснейших спонсорских симпозиумов. Представители компании Takeda репрезентировали сравнительные данные доказательной медицины, иллюстрирующие эффективность разнообразной фармакотерапии в лечении прогрессирующих ВЗК, а также рассказали об особенностях подготовки пациентов, страдающих ВЗК, к международным поездкам и длительным путешествиям. Симпозиум, прошедший под эгидой AbbVie, стал площадкой для обсуждения новых конечных точек в лечении ВЗК и возможного изменения целей консервативной терапии ВЗК. Компания Pfizer с гордостью представила практические рекомендации по применению тофацитиниба у больных ЯК; в рамках второго симпозиума, организованного этой фирмой, делегаты ЕССО-2019 ознакомились с эффективными способами фармакотерапии депрессии у больных ВЗК. Захватывающее общение с лидерами фармацевтической индустрии, проходившее порой в игровой форме, увлекало делегатов ЕССО-2019, погружая их в мир инноваций и новых возможностей.

Четыре дня насыщенной научной программы завершились торжественной церемонией закрытия, на которой делегаты 14-го конгресса увидели окончание ЕССО-фильма: Астерикс и Обеликс возвращаются в родную деревушку, найдя чудодейственный напиток в Великом замке ЕССО, исцеляют друида Гетафикса и всех своих односельчан от коварного недуга. Пополнив свой багаж теоретических знаний и насытившись яркими впечатлениями, участники конгресса покинули гостеприимные стены выставочного центра Bella Center. Организаторы ЕССО приступили к подготовке следующего масштабного конгресса, который состоится 12-15 февраля 2020 г. в Вене (Австрия); уже функционирует сайт ЕССО-2020, разрабатывается предварительная научная программа, скоро начнется регистрация устных и постерных докладов.

# Александра Сокол. В вихрях епідемічних вспышек

К 100-літтю со дня народження героїни війни і миру

**На території Александровської лікарні, на одному з віддалених верхніх ярусів, виситься будинок, як би знаменуючий новий рубіж в боротьбі з інфекційними захворюваннями. Це корпус, де вперше в історії битв з інфекціями була застосована система боксування – строго ізолюваних палат для пацієнтів з певним інфекційним початком.**

По суті, всі попередні спроби ізолювання таких хворих, щоб хвороботворні мікроби і віруси не розповсюдились, являлись лише полумерами. І ось, в початку 1960-х років, коли головним лікарем тодішньої Октябрської лікарні була Катерина Степанівна Паламарчук, побудували такий лікувальний корпус. Важливу ідею висунула – і не тільки висунула, але всіма силами сприяла її втіленню в життя – керівництвом кафедри інфекційних захворювань Київського медичного інституту Александра Семеновна Сокол (Тарабан). Героїня війни і миру... В стосунках Александри Семеновни тут немає перебільшення. Вона належала до когорти військових лікарів передової лінії, яку влітку 1942 року сформував прискорений випуск медичного інституту, евакуйований з Києва в Челябінськ.

Александра Сокол, волевата натура, людина обов'язку, взявши на себе медико-санітарну роту, пройшла ряд фронтів, випробувала всі тяготи своєї відповідальної посади. Це окрема історія, рівна, скажемо, «Запискам військового лікаря» Ніколая Амосова. К шкоді, професор А.С. Сокол в силу виключної зайнятості не змогла написати або продиктувати такі рядки...

На війні як на війні. Сталося так, що при звільненні Київщини на її шляху по наданню допомоги пораненим опинилося її рідне село Рогозов. К слову, звідси родом і Василь Дмитрійович Братусь, легендарний двічі міністр охорони здоров'я УРСР. Александра Семеновна воювала доблестно. Відзначена орденами Великої Вітчизняної війни I і II ступеня, іншими військовими нагородами. На рівні охорони здоров'я її подвиг оцінений орденом Трудового

Красного Знамени. Але для цього потрібно було пройти нелегкий шлях...

Відразу після війни лікар-інфекціоніст Александра Сокол почала працювати в Черновицькому медичному інституті. Своє служіння хворим вона обрала цілеспрямовано, оскільки була ученицею відомого українського вченого і лікаря-інфекціоніста Анатолія Матвеевича Зюкова. (Він, к слову, міг тільки мріяти про такий корпус, незмінно в створенні бар'єрів на шляху гострих інфекцій.)

На Буковині, в Черновцях, Александра Семеновна стала кандидатом, а потім і доктором медичних наук в галузі керівних інфекціоністів і епідеміологів. Уже в новому якості вона повернулася в Київ, щоб очолити кафедру інфекційних захворювань КМІ впродовж 17 років...

Це ціла епоха викликів клініці і кафедрі. Приходилося боротися з дифтерією. Частими захворюваннями були вірусні гепатити. Почти кожен рік виникали епідемії грипу. В стосунках цього всюдесущого захворювання А.С. Сокол займала абсолютно особливу позицію. Вона була переконана – і життя це підтверджувало, – що, якщо не піддаватися цифрам високої температури тіла на рівні 40 °С і не сбивати її, організм на фоні гіпертермії інтенсивно виробляє важливе захисне імунологічне засіб – інтерферон.

Візити до Александри Семеновни як лікаря-інфекціоніста складались переважно в підтримку її альтернативної точки зору. В газеті «Правда України» в ці критичні тижні з'являлись інтерв'ю з професором А.С. Сокол, де аргументувалась така позиція. Оскільки газета тоді була

відомою і впливовою, люди звертали увагу на ці рекомендації і не помилялись. Розуміється, в цьому був певний ризик, але в цілому професор А.С. Сокол була права. І взагалі, її теорія, напевно, і зараз заслуговує уваги.

Конечно ж, А.С. Сокол була раніше всього досвідченим лікарем-діагностом. Спеціаліст з лікування багатьох інфекційних захворювань з їх хитрим перебігом і непередбачуваністю чимось нагадує, якщо хочеш, сапера, який займається розминуванням небезпечного простору. День і ніч всім цим і приходилося займатися Александри Семеновни.

Клініка входила в склад великої міської клінічної лікарні, і їй щодня потрібно було розібратися, що ж насправді відбувається з кожним пацієнтом, в тому числі в інших відділеннях. Порядок в клініці був неукосний, несомнено, певну роль в цьому зіграла військова біографія Александри Сокол. Все було вимито до блиску. Велике уваження вона приділяла підготовці фельдшерів, медсестер, санітарів. Неслучайно справочник А.С. Сокол по інфекційним захворюванням для середніх медичних працівників витримав три видання. В цілому це було життя як на війні. З самого раннього ранку професор А.С. Сокол була вже в клініці, а покидала її в сутерках. Уступивши кафедру своїй учениці Ж.І. Возіановій, Александра Семеновна ще близько 11 років залишалася професором і душою випестованих нею клініки і кафедри.

Продовженням конструктивних починань Александри Семеновни став тритомний Ж.І. Возіановою «Інфекційні та паразитарні захворювання», своєрідна енциклопедія по предмету.



Личність з закладеними організаційними початками, Александра Сокол впродовж 6 років була проректором Київського медичного інституту по науковій і лікувальній роботі. Образно кажучи, вона була безсмертним штурманом КМІ, і її рішення завжди йшли на користь справі, хоча не завжди були зручними. На цю посаду Александру Семеновну висунув доблесний фронтівник, військовий літак Василь Іванович Милько, в наступному керівник кафедри рентгенології і радіології. Він першим уловив ознаки трагічного випадку в Черновцях. Але все це було ще вперді...

Александра Семеновна народилася 4 травня 1919 року в Києві. Жила вона в початковому кварталі бульвару Шевченка. Тому у неї День Перемоги перекликався і з її внеском в перемогу. Професор-інфекціоніст А.С. Сокол покинула світ в 2001 році. Пройшли вже роки і терміни з цієї рубіжної дати, але її досвід і подвижництво, розуміння обов'язку, як нам здається, заслуговують детального осмислення. Тому що це була медицина, якщо можна так висловитися, взаправду.

Увагаючи складність обстановки в Національному медичному університеті ім. А.А. Богомольця, вряд ли тут буде організована конференція в пам'ять людини героїчної долі Александри Семеновни Сокол, спасительниці багатьох і багатьох хворих в крайній тяжкій ситуації. Але нашої короткої фрескою ми просто зобов'язані нагадати, що серед нас був такий людина, який довів, що життя дано з великою метою!

Підготував **Юрій Віленський**



## 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), вмінням 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](mailto:elvira26122011@gmail.com)

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





# Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Быстрый результат при  
лечении заболеваний печени<sup>2,3</sup>

## Скорость в действии – ощущение бодрости

Гептрал® быстро нормализует уровень  
печеночных ферментов, снижает  
симптомы усталости и утомляемости,  
замедляет прогрессирование  
хронического гепатита<sup>\*</sup>, 1-4

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Регистрационные удостоверения МЗ Украины: № UA/6993/01/02 действительно до 18.05.2021; № UA/6993/02/02 действительно до 21.06.2021.

**Состав.** 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 949 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 500 мг катиона адеметионина.

**Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для раствора для инъекций. Таблетки кишечнорастворимые. **Показания.** Внутривенный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутривенный холестаз беременных. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата. Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистеинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин-бета-синтазы, дефект метаболизма витамина B12). **Особенности применения.** Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипераммониемии, которые применяют таблетки адеметионина. Поскольку недостаточность витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентраций адеметионина, пациентам из группы риска (анемии, заболевания печени, беременность или вероятность развития витаминной недостаточности из-за других заболеваний либо способа питания, такого, как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если выявлена недостаточность, рекомендуется лечение витамином B<sub>12</sub> и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина. Адеметионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были сообщения о пациентах, у которых произошел переход от депрессии к гипомании или мании при лечении адеметионином. Пациенты с депрессией обычно находятся в группе риска суицида или других серьезных поступков, поэтому такие пациенты требуют тщательного наблюдения и постоянной психиатрической помощи во время лечения адеметионином с целью адекватной оценки и лечения симптомов депрессии. Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина. Адеметионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимают адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется

применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови. **Способ применения и дозы.** Лечение может начинаться с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приема. **Начальная терапия. Перорально (внутрь):** рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутривенно или внутримышечно:** рекомендованная доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки на протяжении двух недель. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг (для парентерального введения препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем). **Поддерживающая терапия.** Применять внутрь 800-1600 мг/сутки. Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая. Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между приемами пищи. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют другой цвет, кроме как от белого до желтоватого (из-за нарушения целостности алюминиевой обертки), рекомендовано воздержаться от их применения. Для внутривенного или внутримышечного применения лиофилизированный порошок растворить в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением. Для внутривенного введения необходимую дозу адеметионина следует далее развести в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1-2 часов. Непользованную часть раствора нужно выбросить. Адеметионин не следует смешивать со щелочными растворами или с растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за наличия трещин во флаконе или из-за воздействия повышенной температуры), необходимо воздержаться от его применения. **Пациенты пожилого возраста.** Лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы. **Побочные реакции.** Наиболее часто во время лечения адеметионином сообщалось о боли в животе, астении, головной боли, тревоге, бессоннице, диарее и тошноте, кожном зуде. Другие побочные реакции см. в полной инструкции для медицинского применения лекарственного

средства. **Применение в период беременности или кормления грудью.** В ходе клинических исследований у женщин, которые принимали адеметионин в III триместре беременности, не наблюдалось каких-либо побочных реакций. Адеметионин следует применять только в случае крайней необходимости в первых двух триместрах беременности. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены. **Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, порошок лиофилизированный для раствора для инъекций по 500 мг от 01.10.2018 и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, таблетки кишечнорастворимые по 500 мг от 01.10.2018. Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

\* у пациентов с хроническими заболеваниями печени с ВПХ; \* ВПХ – внутривенный холестаз. **Литература:** 1. Инструкция по применению препарата Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Ther. Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Kharchenko NV. Adefmetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73: 60-68.



# Применение адеметионина в лечении медикаментозных поражений печени и НАЖБП, ассоциированных с внутривнутрипеченочным холестазом

**15-16 марта в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Международный саммит современных подходов к лечению внутренних болезней». В мероприятии приняли участие отечественные специалисты и эксперты из Бельгии, Швеции, Израиля, Турции, Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана, Молдовы, Армении, Индии. Значительное место в программе мероприятия было отведено актуальным вопросам гепатологии.**



Ключевым аспектам лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) был посвящен доклад профессора Gourdas Choundhuri (г. Гургаон, Индия).

— Чрезвычайно высокая распространенность ожирения в глобальной популяции приобрела масштабы пандемии. НАЖБП представляет собой чрезмерное накопление жира в печени, не ассоциированное со злоупотреблением алкоголем. Показано, что 5- и 10-летняя выживаемость у пациентов с НАЖБП достоверно меньше, чем у относительно здоровых лиц группы контроля (Propst A. et al., 1995). Кроме того, каждый 5-й случай НАЖБП в дальнейшем прогрессирует до цирроза печени, вследствие чего НАЖБП занимает 3-е место по частоте среди причин трансплантации этого органа. В наше время НАЖБП рассматривается как системная патология, через инсулинорезистентность связанная с сахарным диабетом, а через эндотелиальную дисфункцию — с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), выступающими второй по частоте причиной смерти больных НАЖБП.

Несомненно, основой ожирения и, соответственно, НАЖБП являются генетические факторы, что было подтверждено в исследованиях с участием близнецов. В dizиготных парах доля конкордантности наличия/отсутствия ожирения составила 35-45%, в монозиготных — 70-90% (Stunkard A.J. et al., 1986). Выявлены даже гены, ассоциированные с ожирением и кардиометаболическими нарушениями, например *FTO* — fat mass and obesity associated gene (ген, ассоциированный с массой жировой ткани и ожирением). Что касается склонности к НАЖБП, то полногеномный поиск ассоциаций позволил установить, что G аллель варианта rs738409 гена *PNPLA3* связан с повышенным уровнем жира в печени и тяжестью фиброза печени у представителей всех этнических групп. Генотип GG по данному варианту гена сопровождается на 77% большим содержанием жира в печени и на 28% более высоким показателем сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ), чем генотип CC, что делает носителя первого генотипа в 3,24 раза более склонными к развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (Ravi K.W. et al., 2016).

Однако следует задуматься: почему на фоне относительно стабильного пула генов распространение ожирения и НАЖБП возрастает? Скорее всего эта тенденция связана с тем, что гены лишь обеспечивают склонность к каким-либо заболеваниям, в то время как образ жизни и питание оказывают решающее влияние. В связи с этим базисным компонентом контроля НАЖБП служит модификация образа жизни: физическая активность, ограничение калорийности питания, ограничение в рационе фруктозы, отказ от алкоголя, достаточное потребление микронутриентов. Рекомендуемым видом физических упражнений является аэробная нагрузка 45 мин/сут 5 дней в неделю с достижением 60-70% максимально допустимой частоты сердечных сокращений. (Последняя рассчитывается по формуле:  $220 - \text{возраст, лет}$ ). Суточная калорийность должна составлять 25 ккал на 1 кг идеальной массы тела (рассчитывается по формуле:  $(\text{рост, см} - 100) \times 0,9$ ). Рацион должен включать 20% белков, 20% жиров и 60% углеводов. Показано, что подобная модификация образа жизни способна повышать чувствительность к инсулину и улучшать гистологическую картину печени у пациентов с НАЖБП (Bhat G. et al., 2012).

В наше время не существует препаратов для специфического лечения или профилактики данного заболевания, вместе с тем понимание звеньев патогенеза НАЖБП позволяет определить терапевтические мишени. В частности, важными стратегиями ведения пациентов с НАЖБП являются ликвидация инсулинорезистентности, обуславливающей начало стеатоза печени; коррекция оксидативного стресса; противодействие активации иммунных факторов (фактор некроза опухоли, ядерный фактор  $\kappa\text{B}$ ).

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) соответствует требованиям сразу нескольких стратегий, поскольку он активно включается в реакции транссульфурирования, трансметилирования и синтеза полиаминов. В экспериментальных исследованиях показано, что прием адеметионина на протяжении 2 мес нормализует гистологическую структуру печени (Alonso S. et al., 2017). В многоцентровом обсервационном исследовании M.P. Virukalpattigalratnam и соавт. (2013) было установлено, что через 6 нед приема адеметионина (Гептрал®) у пациентов с внутривнутрипеченочным холестазом (ВПХ) вследствие НАЖБП достоверно снижаются уровни печеночных ферментов, которые до терапии были повышенными. Кроме того, авторы отметили

уменьшение выраженности симптомов холестаза и утомляемости под действием адеметионина. Важно, что препарат отлично переносился и не вызывал выраженных побочных явлений.



Продолжил тему директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепр), главный специалист НАМН Украины по гастроэнтерологии и диетологии, доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов.

— Заболеваемость хроническими болезнями печени, в том числе НАЖБП, в Украине достаточно высока, особенно в Закарпатской и Одесской областях. Распространенность одного из наиболее опасных последствий

НАЖБП — цирроза печени — в нашей стране составляет около 129 случаев на 100 тыс. населения, что также свидетельствует о значительном масштабе проблемы.

НАЖБП можно считать своеобразным печеночным проявлением метаболического синдрома (МС), эта болезнь наблюдается у 90% пациентов с МС. Основа патогенеза НАЖБП и НАСГ — липотоксичность, в ходе развития которой главные составляющие МС — ожирение и инсулинорезистентность — ведут к повышению уровня свободных жирных кислот и, соответственно, триглицеридов. В результате этого развивается стеатоз печени, который под воздействием реакций перекисного окисления липидов и воспаления трансформируется в стеатогепатит у 10-20% больных, а далее — в цирроз печени (у 11% пациентов с НАСГ). Последний выступает известным фактором риска гепатоцеллюлярной карциномы.

НАЖБП является прогрессирующим состоянием. Главные факторы прогрессирования НАЖБП включают возраст  $\geq 50$  лет, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, повышенный уровень ферритина, некоторые генетические особенности (уже упоминавшийся GG аллель одного из вариантов гена *PNPLA3*) (Ratziv V., 2015).

НАЖБП свойственна тесная связь с коморбидными патологическими состояниями, в том числе с МС, ССЗ, желчнокаменной болезнью, патологией почек, депрессией (Butne S.D., 2015). В практике семейного врача часто встречаются сочетанные патологические состояния, такие как заболевания печени, опосредованные ССЗ (кардиогенный ишемический гепатит, застойная гепатопатия, сосудистые мальформации печени), а также ССЗ, вызванные нарушениями со стороны печени (цирротический экссудативный перикардит, цирротическая кардиомиопатия; систолическая сердечная недостаточность, индуцированная внутривнутрипеченочной артериовенозной фистулой). Кроме того, многие расстройства одновременно поражают сердце и печень, например МС, аутоиммунные заболевания, алкогольная интоксикация (Redwan F., 2009).

Поскольку механизм повреждения клеток печени при НАЖБП изучен недостаточно, специфическая терапия для данного заболевания отсутствует. Целями лечения НАЖБП выступают снижение инсулинорезистентности, противодействие повреждению гепатоцитов, снижение выраженности воспаления и фиброза. Таким образом, в рамках терапии НАЖБП применяются препараты, повышающие чувствительность к инсулину, гепатопротекторы и антиоксиданты.

В научных исследованиях показано, что назначение адеметионина пациентам с НАЖБП приводит к статистически достоверному снижению общего и конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, а также к уменьшению выраженности симптомов внутривнутрипеченочного холестаза.

Препарат адеметионина Гептрал® (Abbott Laboratories GmbH, Германия) позволяет нормализовать уровень АЛТ и аспартатаминотрансферазы у 86% пациентов с НАЖБП уже на 10-й день терапии (Baranovsky A.Yu. et al., 2010). Гистологические исследования печени мышей показывают, что снижение интенсивности реакций трансметилирования и транссульфурирования вызывает стеатогепатит и гепатоцеллюлярную карциному (Lu S.C. et al., 2001; Martinez-Chantar M.L. et al., 2002). Адеметионин (Гептрал®) включается в данные реакции, противодействуя прогрессированию патологической цепи «НАЖБП — НАСГ — гепатоцеллюлярная карцинома». Назначение адеметионина мышам с ультразвуковыми признаками стеатогепатита и повышенным уровнем АЛТ обеспечивало уменьшение гистологических проявлений стеатоза, воспаления, некроза и фибротических изменений печени; нормализацию концентрации АЛТ; снижение уровня триглицеридов и активности липогенеза; восстановление нормального метаболизма желчных кислот

(Mato J. et al., 2015). Помимо участия в транссульфурировании и трансметилировании, адеметионин активирует синтез глутатиона — мощного эндогенного антиоксиданта. Метаанализ 3 постмаркетинговых исследований показал, что Гептрал® в дозе 1000 мг/сут приводил к значительному снижению уровня трансаминаз по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, НАЖБП — одно из наиболее распространенных в настоящее время заболеваний, имеющее коморбидную природу и тесно связанное с МС, ССЗ, сахарным диабетом. Адеметионин (Гептрал®) играет ключевую роль в контроле НАЖБП, регулируя синтез глутатиона, метаболизм свободных жирных кислот и оксидативный статус. Назначение адеметионина пациентам с НАЖБП имеет патогенетическое обоснование и позволяет улучшить не только клинико-лабораторные показатели, но и прогноз таких больных.



Президент Украинской гастроэнтерологической ассоциации, проректор по последипломному образованию, профессор кафедры внутренней медицины № 1 Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), Игорь Николаевич Скрыпник сделал акцент на лекарственно индуцированном поражении печени (ЛИПП) в рутинной практике семейного врача.

— Согласно статистическим данным, распространенность ЛИПП варьирует в пределах от 1:10 000

до 1:100 000 (Sgro C. et al., 2002). В структуре побочных эффектов медицинских препаратов доля повреждения печени составляет около 10% (Shapiro M.A., Lewis J.H., 2007). Более того, эпидемиологические данные часто приурочивают частоту ЛИПП, так что реальные цифры могут быть еще более высокими. В связи с вероятностью тяжелых последствий важную роль играет идентификация пациентов группы риска ЛИПП, что дает возможность для раннего вмешательства.

Согласно биохимическим паттернам повреждения, выделяют три типа ЛИПП: гепатоцеллюлярный (АлАТ/щелочная фосфатаза (ЩФ) больше 5), холестатический (АлАТ/ЩФ менее 2) и смешанный (АлАТ/ЩФ = 2-5). Среди лекарств, вызывающих гепатоцеллюлярное повреждение, можно назвать парацетамол, аллопуринол, амидарон, баклофен, кетоконазол, лизиноприл, лосартан, метотрексат, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), омепразол, пароксетин, статины, тетрациклин, флуоксетин и др. Холестатический вариант ЛИПП свойствен амоксицилину/клавуланату, анаболическим стероидам, ирбесартану, клопидогрелю, пероральным контрацептивам, тербенафину, трициклическим антидепрессантам, эритромицину, эстрогенам. Смешанный вариант способен вызвать амитриптилин, азатиоприн, верапамил, каптоприл, эналаприл, нитрофурантоин, фенитоин, фенобарбитал.

Потенциал гепатотоксичности зависит от степени биотрансформации препарата в печени и является наивысшим у парацетамола, НПВП, антибактериальных препаратов, амидарона (Bleibel W. et al., 2007). В последние годы наблюдается тенденция к повышению частоты развития печеночной недостаточности в связи с употреблением анаболических стероидов и биодобавок растительного происхождения. В то же время 29-50% лиц, употребляющих последние, не считают нужным сообщить о факте их приема лечащему врачу.

Принципы лечения ЛИПП включают:

- прекращение употребления причинного препарата, если позволяет контроль заболевания;
- оценку соотношения рисков прекращения употребления причинного препарата и усиления ЛИПП под его воздействием;
- лечение с помощью гепатопротекторных и противовоспалительных агентов;
- при острой печеночной недостаточности — проведение трансплантации печени (Navarro V.J., Senior J.R., 2006).

В соответствии с современными рекомендациями адеметионин обладает терапевтическим эффектом при холестатическом варианте ЛИПП. В числе благоприятных воздействий адеметионина — повышение уровня глутатиона, уменьшение экспрессии фактора некроза опухоли, угнетение синтеза коллагена 1 типа, усиление  $\beta$ -окисления жирных кислот.

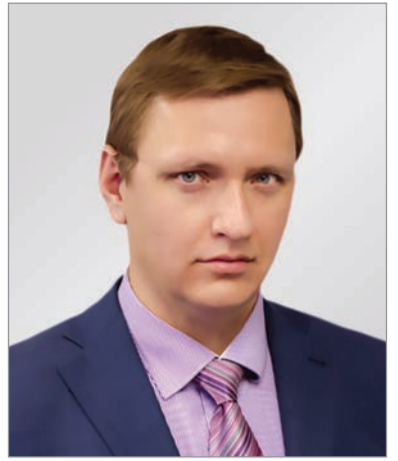
Более 1000 лекарственных препаратов могут индуцировать повреждение печени, в связи с чем ЛИПП выступает одной из лидирующих причин острой печеночной недостаточности во всем мире. Адеметионин (Гептрал®) благоприятно влияет на симптоматику ЛИПП с ВПХ и уровни печеночных ферментов при подобном поражении. Данный эффект препарата Гептрал® обусловлен включением адеметионина в реакции детоксикации. Гептрал® может применяться для лечения ЛИПП с ВПХ, в том числе вызванных иммуносупрессантами и химиотерапевтическими медикаментами.

\* с ВПХ.

Подготовила Лариса Стрильчук



# Критична оцінка ролі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в розвитку симптомів з боку верхніх дихальних шляхів



В.В. Чернявський

**Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – хронічне рецидивне захворювання, що проявляється характерними симптомами, котрі знижують якість життя пацієнта, та/або запальним ураженням дистального відділу стравоходу, зумовлене ретроградним током (закидом) шлункового та/або дуоденального вмісту в стравохід та/або естраєзофагеально [1]. ГЕРХ – одне з найчастіших захворювань шлунково-кишкового тракту, його поширеність у країнах Західної Європи та США становить 10-20%, у країнах Азії – близько 5% [2]. Згідно з новими епідеміологічними даними, симптоми ГЕРХ трапляються дедалі частіше, ймовірно, через зміни раціону харчування та загальну схильність до надмірної ваги й патологічного ожиріння в підлітків і дітей [3].**

Нині виділяють дві основні клінічні форми ГЕРХ – ерозивну (рефлюкс-езофагіт), яка може супроводжуватись ускладненнями, й неерозивну (НЕРХ). Для класифікації ерозивної ГЕРХ застосовують Лос-Анджелеську класифікацію рефлюкс-езофагітів, згідно з якою виділяють чотири ступені їх тяжкості (А, В, С, D), що має значення у визначенні тактики й термінів лікування. Серед тих, у кого для підтвердження ГЕРХ проводять ендоскопічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, видимі пошкодження стравоходу виявляють, за даними різних контрольованих досліджень, тільки в 30-50% випадків, і їх класифікують як хворих на НЕРХ. Отже, НЕРХ не тільки трапляється частіше, ніж рефлюкс-езофагіти, але й важче діагностується й лікується, істотно погіршуючи якість життя численних хворих. Як ускладнення ГЕРХ, а саме рефлюкс-езофагіту, окремо виділяють стравохід Барретта, що розвивається з частотою приблизно 0,5-2% на рік і є небезпечним передраковим станом.

Відповідно до глобального Монреальського консенсусу 2006 року, клінічні прояви ГЕРХ класифікують на типові стравохідні симптоми з пошкодженням або без пошкодження стравоходу (печія, відрижка, загрудинний біль, дисфагія), що характерно для ерозивної форми ГЕРХ, та атипові позастравохідні, що частіше спостерігаються при НЕРХ.

Питання про позастравохідні симптоми як ускладнення ГЕРХ є складним та остаточно не визначеним. Без достовірних методів діагностики позастравохідних симптомів важко встановити, чи є вони проявом ГЕРХ або ж самостійним захворюванням. Існує значний перелік позастравохідних симптомів, імовірно, пов'язаних із ГЕРХ (табл.). Для деяких із них існує доказова база, але для інших лише передбачається можливий взаємозв'язок [27].

Існують докази зв'язку ГЕРХ із симптомами астми, кашлю та дисфонії, проте немає переконливих доказів зв'язку ГЕРХ з отитом, риносинуситом і легенеvim фіброзом [8]. Також активно дискутується механізм, за допомогою якого рефлюкс зумовлює ці симптоми. Найбільш інтуїтивно зрозуміла теорія полягає в тому, що стравохідний рефлюкс при прямому контакті зі структурами проксимальніше стравоходу, такими як глотка, гортань, бронхи, спричиняє ушкодження їхньої слизової оболонки з розвитком запалення. Однак не всі дослідники згодні з кислото залежним механізмом пошкодження та припускають вплив некислотних компонентів, таких як пепсин або жовч. Також існує теорія, що для пошкодження структур вище верхнього стравохідного сфінктера потрібна дуже мала чи навіть фізіологічна кількість шкідливого чинника через відсутність внутрішніх механізмів захисту, в порівнянні зі стравоходом. Ще одна

Отоларингологічні	Осиплість голосу, хронічний фарингіт/ларингіт, біль у горлі, дисфонія
Легеневі	Кашель, легеневий фіброз, відторгнення трансплантованої легені, астма
Інші	Пошкодження зубної емалі, стоматит, отит, риносинусит

обговорювана теорія – нейрогенна стимуляція чи гіперчутливість цих структур. Наприклад, при розтягуванні стравоходу великою кількістю рефлюксу можуть активуватись нейрони, які відповідають за іннервацію бронхів, і спричинити бронхоспазм і сенсибілізацію глоткових і дихальних аферентних шляхів. Остання теорія виникла з досліджень, які демонструють, що прямий вплив рефлюксу не потрібен для виникнення позастравохідних симптомів [4].

Одним з актуальних і цікавих питань у практичному плані є взаємозв'язок ГЕРХ і хронічного риносинуситу (ХР). ХР – це хронічне запалення слизової оболонки порожнини носа й навколососових пазух, яке триває понад 12 тиж, а також характеризується двома чи більше симптомами, один з яких має бути закладеність носа чи виділення з носа (± біль/дискомфорт у ділянці обличчя; зниження чи втрата нюху). Ендоскопічні ознаки ХР: носові поліпи та/або слизово-гнійні виділення, переважно із середнього носового ходу, та/або набряк /обструкція слизовою середнього носового ходу та/або КТ-зміни слизової оболонки носа й носових пазух [9]. Клінічно захворювання часто класифікують як ХР із назальними поліпами та без них. На ХР хворіють люди будь-якого віку, за поширеністю хвороба «конкурує» з астмою, ГЕРХ і цукровим діабетом [10]. Чимала кількість симптомів і хронічний перебіг ХР погіршують якість життя пацієнтів. Соціально-економічні витрати через це захворювання також значні. Щодо зв'язку з ГЕРХ, то одночасний перебіг наявний у багатьох пацієнтів. Багато досліджень підтверджують потенційну роль ГЕРХ у розвитку ХР,

адже останній частіше спостерігається в пацієнтів із ГЕРХ, аніж за її відсутності [5, 7, 8]. Є дані про позитивну відповідь на терапію ХР інгібіторами протонної помпи (ІПП) після невдалого лікування стандартними консервативними та хірургічними методами [6]. Однак цінність наявних наразі досліджень обмежена невеликим розміром вибірок, відмінностями в досліджуваних популяціях, для діагностики результатів використовувалися різні методи діагностики. Роль ГЕРХ у патогенезі ХР пояснюється декількома теоріями. По-перше, обговорюється пряме пошкодження слизової оболонки носоглотки соляною кислотою, що спричиняє запалення й порушення мукоциліарного кліренсу з обструкцією синусового отвору й розвитком інфекції. По-друге, дисфункція вегетативної нервової системи може призводити до рефлекторного синоназального набряку та запалення, вторинної блокади отвору. По-третє, розглядається роль *H. pylori*.

Виявлено не дуже багато даних літератури про зв'язок *H. pylori* та ларингофарингеального рефлюксу (ЛФР) із розвитком ХР. Р. Rouev і співавт. обстежили 46 пацієнтів із симптомами ГЕРХ і ЛФР і виявили, що хворі на ГЕРХ мають тенденцію до розвитку ЛФР. В 11 пацієнтів із *H. pylori* було проведено лікування протисекреторними препаратами, але воно не мало впливу на загальний результат [13]. Е. Sekin і співавт. обстежили 43 пацієнти з такими самими симптомами й не виявили жодного зв'язку між *H. pylori* та ЛФР. Окрім того, вони проаналізували дві підгрупи на предмет того, чи були ураження носоглотки доброякісними/

злякисними, й виявили зв'язок між симптомами ЛФР і злякисними/передраковими захворюваннями гортані. Проте зв'язку між інфекцією *H. pylori* та двома підгрупами не було встановлено [14]. N. Siupsinskiene та співавт. встановили, що *H. pylori* в біопсійному матеріалі гортані в пацієнтів із доброякісними та злякисними захворюваннями глотки трапляється значно частіше, ніж у контрольній групі. Пацієнти з хронічним ларингітом і раком гортані показали найвищий рівень інфікованості *H. pylori* [15]. M.S. Tezer і співавт. дійшли висновку, що позитивний *H. pylori*-статус і ступінь ГЕРХ корелювали з ЛФР у 45 пацієнтів. Ступінь ГЕРХ та інфікованість були більш несприятливими в пацієнтів із 7 балами й більше за шкалою гастроєзофагеального рефлюксу (ШГР). Однак їх результати оцінювали лише за ШГР, амбулаторний 24-годинний рН-моніторинг не проводили [16]. S.Z. Togos і співавт. обстежили 45 пацієнтів і не виявили значного взаємозв'язку між симптомами й позитивним *H. pylori*-статусом, хоча відсоток останнього був високим [17]. Отже із метою встановлення більш чіткого взаємозв'язку необхідні подальші дослідження для підтвердження важливості інфекції *H. pylori* в розвитку різних захворювань, а також впливу ерадикації *H. pylori* на їх перебіг.

Отже, ключовими питаннями залишаються оцінка ролі ГЕРХ і гастроєзофагеального рефлюксу в патогенезі та розвитку симптомів хронічного ларингіту та риносинуситу. Такі симптоми, як біль у горлі та нежить, можуть мати безліч причин, з'являтися самостійно чи в комплексі з іншими захворюваннями. Тому завдання лікаря – проаналізувати наявні дані про зв'язок ГЕРХ і симптомів верхніх дихальних шляхів та обрати методи діагностики, які допомогли би провести диференційну діагностику, розробити план лікування на основі наявних рекомендацій.

Діагностика ларингофарингеального рефлюксу починається зі збору анамнезу. Найпоширенішими симптомами при ЛФР і риносинуситі є біль у горлі, слизово-гнійні виділення з носа, закладеність носа, стікання слизу задньою стінкою глотки, гугнявий голос. Однак ці симптоми мають багатофакторну етіологію й можуть бути спричинені нещодавнім синуситом, ларингітом, палінням, алергією. Симптоми ГЕРХ, такі як печія, біль у грудях, відрижка, є важливими, але треба зважати, що більш ніж половина пацієнтів із ЛФР не має класичних симптомів ГЕРХ [19]. Ларингоскопія вважається одним із найважливіших методів діагностики ЛФР, адже пошкодження слизова оболонка носоглотки – це один з основних діагностичних критеріїв ЛФР. Більшість отоларингологів упевнені, що еритема/гіперемія, набряк слизової оболонки глотки, грануляції тощо є ознаками позастравохідного рефлюксу. Проте сучасні дані доказової медицини заперечують це: вказані ознак недостатньо для встановлення саме рефлюксного походження ларингіту. Видимі пошкодження гортані можуть спостерігатись і при інших захворюваннях,

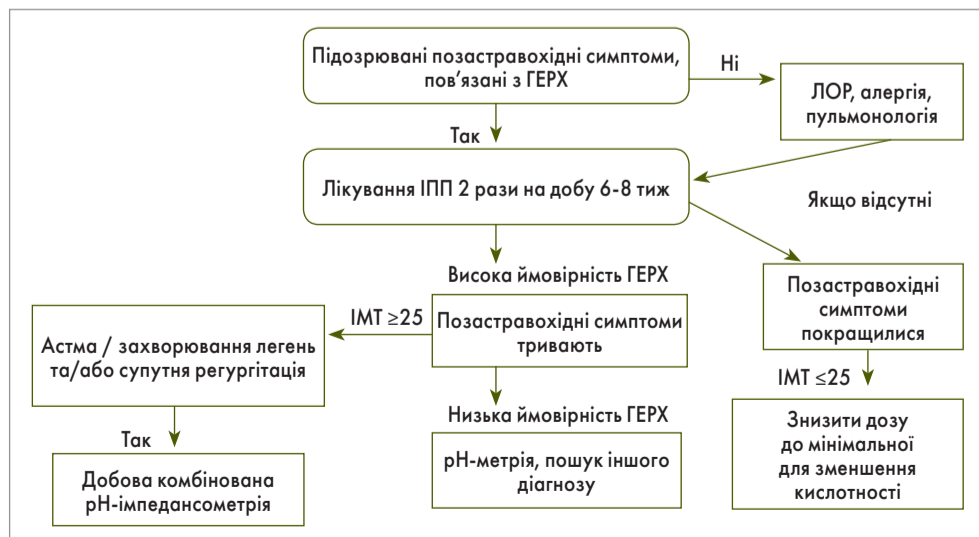


Рис. Рекомендований алгоритм діагностики ГЕРХ і встановлення взаємозв'язку ГЕРХ із позастравохідним рефлюксом [27]

Примітка: ІМТ – індекс маси тіла (кг/м<sup>2</sup>).

не пов'язаних із рефлюксом, тому ларингоскопія має низьку прогностичну цінність для діагностики ГЕРХ як причини позастравохідних симптомів [20].

Роль методів діагностики полягає у встановленні наявності та ступеня рефлюксу й оцінці ймовірного взаємозв'язку симптомів із ГЕРХ. У цьому контексті езофагогастроуденоскопія має низьку цінність для діагностики позастравохідних симптомів ГЕРХ. Хоча езофагіт і свідчить про ГЕРХ, це ще не встановлює зв'язок між рефлюксом і позастравохідними симптомами.

Добова комбінована рН-імпедансометрія вважається найкращим методом для характеристики гастроєзофагеального рефлюксу, бо в цьому випадку можна виявити не тільки сам рефлюкс, але й частоту його епізодів (рН  $\leq 4$ ), а також провести аналіз його зв'язку з прийомом їжі, положенням і супутньою патологією. Е. J. Katle та співавт. (2017) досліджували 46 осіб із використанням сучасної рН-імпедансометрії та зіставили результати з даними 45 учасників контрольної групи. Середнє число епізодів рефлюксу в пацієнтів становило 56,5 проти 33 у контрольній групі. Патологічні результати рН-імпедансометрії мали 39 пацієнтів проти 5 осіб у контрольній групі. Таким чином, у пацієнтів із ХР значно частіше виявляли патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс у порівнянні зі здоровими особами.

Виявлення пепсину в слині – один із найновіших неінвазивних методів діагностики ГЕРХ. Основні доступні дані були отримані в пацієнтів із типовими рефлюксними симптомами. У нещодавньому дослідженні були встановлені чутливість і специфічність тесту – 78,6 та 64,9% відповідно [23]. Однак корисність тесту для діагностики позастравохідних симптомів ГЕРХ сумнівна й ще має бути визначена, оскільки

на сьогодні в літературі наводяться су-перечливі дані. J. E. Fortunato та співавт. визначили залежність між позитивними зразками тесту й результатами добової рН-імпедансометрії, але спостерігалася значна зміна концентрації пепсину залежно від часу [24]. У другому дослідженні не виявлено залежності між рівнем пепсину в слині та ларингеальними симптомами в 15 осіб у порівнянні з контрольною групою, але середня концентрація пепсину була більшою за наявності типових рефлюксних симптомів [25].

Імпедансометрія слизових оболонок – новітній метод діагностики, який змінює електричну провідність за умови оцінки цілісності епітелію. Пошкодження цілісності слизової оболонки добре описано при ГЕРХ та інших дифузних захворюваннях стравоходу як еозинофільний езофагіт. Вимірювання здійснюється зондом під час ендоскопії при прямому контакті датчиків зонда зі слизовою оболонкою. Загальна тривалість дослідження збільшується приблизно на 1 хв, але такий метод дає змогу швидко, без добового спостереження, отримувати дані. Початкові дослідження з цим пристроєм показали відмінні результати для діагностики ГЕРХ, до того ж завдяки методу можна відрізнити ГЕРХ від інших дифузних захворювань стравоходу без біопсії тканин. Нещодавнє дослідження показало, що цей пристрій виявляє рефлюкс у стравоході. Потрібні подальші випробування, щоб зрозуміти, чи може бути встановлений причинно-наслідковий зв'язок між змінами в слизовій оболонці стравоходу та гортані.

На рисунку наведено алгоритм, рекомендований для діагностики в пацієнтів із позастравохідними симптомами. Інструментальні методи діагностики використовуються після курсів високих доз ІПП, після котрих залишаються симптоми. Також рекомендується провести

діагностичний пошук серед інших патологій, які можуть зумовити такі симптоми.

Що стосується терапії, то натеper ІПП є стандартом лікування типових симптомів ГЕРХ, і ефективність цих препаратів не викликає сумнівів [29]. Однак ефективність лікування ІПП у пацієнтів із позастравохідними симптомами не зовсім очевидна. Нещодавно проведені дослідження показали відсутність переваг використання ІПП у порівнянні з плацебо при астмі, хронічному кашлі/ларингіті [30-32]. Позитивний ефект відзначався лише в підгрупі пацієнтів, у яких разом із позастравохідними симптомами були наявні й типові печія, відрижка [33]. З огляду на це, в найновіших посібниках із лікування вказаних захворювань експерти більше не рекомендують кислото-супресивну терапію при нез'ясованому кашлі, хронічному ларингіті й астмі. Проте вони підкреслюють роль ІПП і радять проводити емпіричну терапію ІПП 2 рази на добу в пацієнтів із підозрою на позастравохідний рефлюкс у поєднанні з типовими симптомами ГЕРХ, а також у хворих, які вже пройшли ретельну діагностику інших причин цих симптомів.

**Практичні рекомендації Американської асоціації гастроентерологів із діагностики та ведення ГЕРХ із позастравохідними симптомами [28]:**

1. ГЕРХ розглядається як потенційний етіологічний фактор виникнення симптомів у пацієнтів з астмою, кашлем і ларингітом. Однак потрібна ретельна оцінка причин, не пов'язаних із ГЕРХ.

2. Діагноз рефлюксного ларингіту й риносинуситу не має встановлюватися тільки за даними ларингоскопії.

3. Емпіричне пробне лікування ІПП рекомендується для терапії позастравохідних симптомів ГЕРХ у пацієнтів, які також мають типові стравохідні симптоми.

4. Ендоскопія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту не рекомендується як метод діагностики астми, пов'язаної з ГЕРХ, хронічного кашлю та ларингіту.

5. Добовий рН-моніторинг має проводитися до початку пробної емпіричної терапії ІПП пацієнтам із позастравохідними симптомами за відсутності типових стравохідних симптомів.

6. У пацієнтів, які не відповідають на емпіричну терапію ІПП, необхідно проводити подальші діагностичні тести. Розглядати їх слід як хворих із рефрактерним перебігом ГЕРХ.

7. Оперативні методи не використовуються для лікування позастравохідних симптомів у пацієнтів, які не відповідають на кислото-супресивну терапію ІПП.

Отже, на підставі даних нових досліджень, рекомендацій і діагностичних тестів можна сказати, що значення гастроєзофагеального рефлюксу перебільшено, хоча він і розглядається як причина виникнення деяких позастравохідних симптомів у деяких пацієнтів. Зокрема, на сьогодні обґрунтовано піддається сумніву існування позастравохідних проявів ГЕРХ без її типових симптомів, так само як і їх кислото-залежність, а відповідно, й ефективність кислото-супресивної терапії. Загальний висновок для лікарів загальної практики – сімейної медицини, терапевтів та оториноларингологів є таким, що рефлюксна етіологія ларингіту, астми тощо має розглядатися в останню чергу, а не в рамках первинної діагностики, що є, на жаль, характерною помилкою для вітчизняної клінічної практики. Щодо рецидивного синуситу чи середнього отиту, то переконливих доказів зв'язку цих станів із ГЕРХ наразі не знайдено.

Список літератури знаходиться в редакції.

## АНОНС

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ГО «Придніпровська асоціація лікарів-інтерністів»

Департамент охорони здоров'я Дніпропетровської ОДА

Міжнародна науково-практична конференція

## Актуальні питання внутрішньої медицини

15-16 травня, м. Дніпро

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

**Основні науково-практичні напрями**

- Кардіологія
- Гастроентерологія
- Пульмонологія
- Ревматологія
- Нефрологія
- Ендокринологія
- Клінічна імунологія
- Алергологія

У рамках заходу поділяться досвідом учені з Польщі, Литви, Швеції, Білорусі.

Планується проведення постерної сесії наукових доповідей молодих учених.

**Оргкомітет**

Адреса: вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна

Тел.: +380 (56) 766-48-48

**Відповідальні особи:**

професор О.В. Курята; к.м.н. Ю.С. Кушнір

Тел.: +380 (56) 756-95-29; тел./факс: +380 (56) 713-53-34; моб. тел.: +380 (67) 522-79-75

Міністерство охорони здоров'я України  
Ужгородський національний університет  
Закарпатський обласний центр неврології та нейрохірургії  
ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

13-15  
ЧЕРВНЯ  
2019 РОКУ



м. Ужгород

Ужгородський національний університет  
(великий конференц-зал)

площа Народна, 3

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ШКОЛА  
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

## КАРПАТСЬКІ ЧИТАННЯ

ТЕМАТИКА НАУКОВОЇ ПРОГРАМИ ШКОЛИ

13 ЧЕРВНЯ

**ВІЗИТ ПРОФЕСОРА**

• Вторинна профілактика інсульту: диференційовний підхід на основі підтипу/етіології

Prof. Natan Bornstein, Israel

**ПЛЕНАРНЕ ЗАСІДАННЯ**

• Гострі питання інсульту

Спільне засідання Української Асоціації Боротьби з Інсультом, Української Асоціації Нейрохірургів

**НАВЧАЛЬНИЙ КУРС**

• МРТ у практиці невролога – найважливіші аспекти

**ШКОЛА ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ**

• Синдромальний підхід до діагностики та лікування болючих синдромів в неврологічній та нейрохірургічній практиці

14 ЧЕРВНЯ

**ВІЗИТ ПРОФЕСОРА**

• Стратегії відновлення у пацієнтів із порушенням свідомості

Prof. Michael W. O'Dell, MD

Professor of Clinical Rehabilitation Medicine, Weill Medical College, Cornell University, New York, USA

**МАЙСТЕР-КЛАС**

• Цервікогенний головний біль. Потилічна невралгія

**ШКОЛА КЛІНІЧНИХ НЕЙРОНАУК**

• Розсіяний склероз: подальше вдосконалення діагностики та інновації у лікуванні

**ПАНЕЛЬНА ДИСКУСІЯ ЕКСПЕРТІВ**

• Мультидисциплінарний підхід до захворювань периферичної нервової системи

15 ЧЕРВНЯ

**ВЕБІНАР**

• «ІНСУЛЬТ – НАЙГАРЯЧІШІ ТЕМИ»

• Нова ера у лікуванні гострого інсульту: в чому відмінності?

Prof. A. Demchuk, Canada

• Чи потрібно знижувати АТ при геморагічному та ішемічному інсульті?

Prof. Derk Krieger, UAE

**НАУКОВИЙ СИМПОЗИУМ**

• Експертні питання клінічної неврології

**НАУКОВИЙ СИМПОЗИУМ**

• Важливі складові якісної допомоги у пацієнтів із спастичністю після інсульту

Тези приймаються до 1 травня 2019 року



ТЕЗИ ПРИЙМАЮТЬСЯ ДО 1 ТРАВНЯ 2019 РОКУ

Додаткові інформація та реєстрація на сайті WWW.UABU.ORG.UA

**Оргкомітет:**

Гуляєва Марина Віталівна, (067) 465-56-61

Ел. пошта: mgulyayeva@gmail.com

# Кашель у дітей: алгоритм дії сімейного лікаря

**26 лютого в Харкові відбулася науково-практична конференція «Актуальні питання алергології та пульмонології в практиці сімейного лікаря», під час якої були докладно розглянуті аспекти надання медичної допомоги пацієнтам з респіраторною патологією лікарями первинної ланки охорони здоров'я. Особливу зацікавленість учасників форуму викликали доповіді вітчизняних експертів у галузі педіатрії, присвячені практичним аспектам лікування захворювань органів дихання в дітей. У їхніх виступах, зокрема, були висвітлені підходи до ведення дітей з найпоширенішим симптомом ураження дихальної системи – кашлем.**



Про патогенетичний підхід до лікування кашлю в дітей у практиці лікаря першого контакту розповіла завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), заслужений лікар України, голова асоціації педіатрів м. Києва, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова.

– Сучасні стратегії ведення пацієнтів з гострими респіраторними інфекціями (ГРІ) на етапі первинної медичної допомоги спрямовані перш за все на поліпшення діагностики цих захворювань, швидке прийняття лікарем оптимальних рішень та, головне, на вибір правильної тактики лікування. Водночас ведення пацієнтів із ГРІ пов'язане з певними проблемами, основними з яких є:

- неправильний підхід до тактики лікування (зокрема, надмірне «захоплення» антибіотиками та блокаторами H<sub>1</sub>-рецепторів, що негативно впливають на мукоциліарний транспорт і кліренс);
- недооцінювання ризику бронхіальної астми (БА) при повторних епізодах бронхообструктивного синдрому (БОС) у дітей;

- акцент на симптоматичній, а не на патогенетичній терапії ГРІ (особливо за наявності БОС), унаслідок чого не досягається контроль над запаленням та надалі збільшується навантаження на лікаря й зростають матеріальні витрати родини на лікування;

- неправильне трактування симптомів, зумовлене недостатніми знаннями анатомо-фізіологічних особливостей респіраторного тракту в дітей (фізіологічно в'язкіше мокротиння, фізіологічно вузьчі бронхи, слабкість дихальної мускулатури, відсутність свідомого контролю над кашлем, недостатність місцевого імунного захисту);

- призначення не тих лікарських засобів, які справді необхідні в конкретному клінічному випадку, а наявних у домашній аптечці (у т. ч. використання залишків препаратів без контролю за строком їх придатності після першого відкриття);

- недооцінювання тривалості кашлю після ГРІ як клінічного маркера гіперреактивності бронхів та прихованого бронхоспазму на тлі запалення.

При цьому саме такий симптом, як тривалий кашель, істотно підвищує вартість лікування, оскільки з часом збільшується кількість різноманітних препаратів, що призначаються дитині з цього приводу. При кашлі як патогенетичну терапію використовують різноманітні мукоактивні засоби, які класифікують залежно від механізму дії

на муколітики (ацетилцистеїн, ердостеїн), мукорегулятори (карбоцистеїн), мукокінетики (амброксол, бромгексин), пептидні засоби (дорназа альфа), експекторанти прямої дії (гвайфенезин, гіпертонічні розчини калію хлориду та натрію хлориду), експекторанти рефлекторної дії (термопсис), препарати опосередкованої мукоактивної дії (глюкокортикоїди, бронхолітики, сурфактанти тощо), а також засоби комбінованої (симптоматичної та патогенетичної) дії. Саме останні заслуговують на особливу увагу лікарів, оскільки їх застосування дає змогу одночасно вплинути на кілька важливих ланок патогенезу кашлю. З урахуванням основних ланок патогенезу ГРІ, гострого та рекурентного бронхіту, а також анатомо-фізіологічних особливостей респіраторного тракту в дітей раннього та дошкільного віку в практиці сімейних лікарів та педіатрів доцільним є застосування комбінованого препарату Аскоріл Експекторант, до складу якого входять 3 діючі речовини з різними механізмами дії протикашльового ефекту: бромгексин, гвайфенезин та салбутамол у мінімальних терапевтичних дозах. Завдяки 3-компонентному складу сиропу Аскоріл Експекторант має фактично потрійний механізм дії. Він забезпечує мукокінетичну, муколітичну та бронхолітичну дію, а також чинить низку додаткових позитивних ефектів (протизапальний, посилення синтезу сурфактанту тощо). Слід наголосити, що всі компоненти препарату Аскоріл Експекторант успішно використовуються в медицині протягом багатьох років і довели свою високу ефективність та безпеку. Так, у 2016 р. сприятливий профіль вигоди/ризиків препаратів, що містять бромгексин, був підтверджений Європейською комісією. Станом на 2017 р. у США було зареєстровано 17 готових лікарських засобів із вмістом гвайфенезину, у Європі – 7. Численні препарати салбутамолу також дуже широко використовують у багатьох країнах, включаючи США, Європу та Канаду.

Бромгексин зумовлює гідроліз мукопротеїдів та мукополісахаридів, сприяючи зменшенню в'язкості, поверхневого натягу та адгезивних властивостей мокротиння. Крім того, він має слабку протикашльову дію, зменшуючи надмірно виражений кашель. Гвайфенезин збільшує продукцію нейтральних мукополісахаридів та сурфактанту, що дає змогу підтримувати реологічні властивості мокротиння. Як відомо, основним гелеутворювальним муцином, що секретують келихоподібні клітини верхніх дихальних шляхів людини, є білок MUC5 AC. Потрапляння в дихальні шляхи алергену або вірусу призводить до гіперекспресії гену MUC5 AC і відповідних муцинів. У дослідженнях із використанням людських диференційованих епітеліальних клітин дихальних шляхів в умовах, що імітують запальну відповідь, було підтверджено здатність гвайфенезину знижувати продукцію MUC5 AC. При цьому амброксол та ацетилцистеїн істотно не впливали на клітинний вміст або секрецію MUC5 AC. Зазначені результати додатково підтверджують доцільність використання гвайфенезину при гіперсекреторних станах дихальних шляхів, включаючи бактеріальні або вірусні інфекції та хронічний бронхіт (Seagrave J. et al., 2012).

ГРІ, маючи в основі виникнення запалення, супроводжуються гіперчутливістю дихальних шляхів, що обґрунтовує доцільність застосування салбутамолу як селективного агоніста β<sub>2</sub>-адренорецепторів, що зменшує гіпертонус бронхів та утворення гістаміну і набряк слизової оболонки бронхів, а також поліпшує мукоциліарний кліренс.

Ці ефекти салбутамолу полегшують видалення мокротиння та сприяють переведенню непродуктивного кашлю в продуктивний (Оковитий С. В., Анисимова Н. А., 2011). Крім потужного бронхолітичного ефекту, препарат має також мембраностабілізуючі властивості. В експериментальних роботах було показано, що β<sub>2</sub>-агоністи перешкоджають вивільненню медіаторів (простагландину D<sub>2</sub>, лейкотрієну C<sub>4</sub>) з гранул базофілів та мастоцитів (Rihoux J. P., 1993). Важливим ефектом салбутамолу є також стимуляція мукоциліарного транспорту шляхом збільшення частоти биття війок епітелію (Авдеев С. Н., Чучалин А. Г., 2000). Завдяки селективності щодо β<sub>2</sub>-адренорецепторів салбутамол характеризується мінімальними побічними ефектами з боку серцево-судинної системи, оскільки вони пов'язані переважно зі стимуляцією α<sub>1</sub>-адренорецепторів. Однак селективність препарату до β<sub>2</sub>-рецепторів суттєво знижується в разі призначення його великих доз та на тлі гіпоксії (Авдеев С. Н., Чучалин А. Г., 2000). У зв'язку з цим до складу комбінованого препарату Аскоріл Експекторант салбутамол було додано в мінімальній терапевтично значущій разовій дозі (1–2 мг залежно від віку пацієнта, при цьому середня терапевтична разова доза становить 4 мг). Салбутамол також має доведений протизапальний, протиекзудативний ефекти, зменшуючи ексудацію плазми із судин у просвіт дихальних шляхів. Водночас салбутамол пригнічує вазоконстрикцію мікроциркуляторного русла бронхів, зумовлену фактором активації тромбоцитів, унаслідок релаксації ендотеліальних клітин і зменшення відстані між ними (Авдеев С. Н., Чучалин А. Г., 2000).

У клінічних спостереженнях, виконаних вітчизняними вченими-педіатрами, було продемонстровано клінічну ефективність, високий профіль безпеки та хорошу переносимість препарату Аскоріл Експекторант у дітей (Бекетова Г. В. і співавт., 2014; Лапшин В. Ф., Уманець Т. Р., 2014; Крамарьов С. О. та співавт., 2015). Результати цих спостережень дають змогу рекомендувати Аскоріл Експекторант для широкого застосування в клінічній практиці при лікуванні дітей із ГРІ, зокрема з гострими та рецидивними бронхітами (Лапшин В. Ф., Уманець Т. Р., 2014). За даними сахариного тесту продемонстровано, що препарат Аскоріл Експекторант поліпшував мукоциліарний транспорт у 96,6% пацієнтів уже на п'ятий день терапії та сприяв ефективному виведенню мокротиння (Ахмад Али М. М., 2014). Аскоріл Експекторант також достовірно нормалізував лейкоцитоз бронхіального секрету – знижував «гнійність» мокротиння, істотно зменшуючи в такий спосіб необхідність призначення антибіотиків при бронхіті (Лапшин В. Ф., Уманець Т. Р., 2014). Це можна пояснити швидким відновленням мукоциліарного транспорту, підвищенням вмісту секреторного IgA, а також протизапальним ефектом препарату (Васильєва О. С., Гушина Е. Е., 2012). У багатоцентровому дослідженні (в 5 клініках м. Києва, Україна, та м. Делі, Індія) було показано, що застосування препарату Аскоріл Експекторант скорочувало тривалість хвороби в середньому на 2,3±0,4 дні (Ахмад Али М. М., 2014).

Слід зауважити, що на основі результатів цих спостережень препарат Аскоріл Експекторант було включено до цілої низки рекомендаційних документів, зокрема до виданих у 2017 р. Клінічних рекомендацій «Вибрані питання дитячої пульмонології (для сімейних лікарів)». У прийнятій у травні 2018 р. Резолюції Ради експертів з респіраторної патології щодо окремих питань оптимізації надання медичної допомоги пацієнтам із захворюваннями дихальних шляхів наголошується: «... пацієнтам із ГРЗ і трахеобронхітом з метою скорочення терміну хвороби, зниження ризику формування бактеріальних ускладнень та пов'язаних з ними інших ризиків (розвитку медикаментозної алергії,

## Проти кашлю

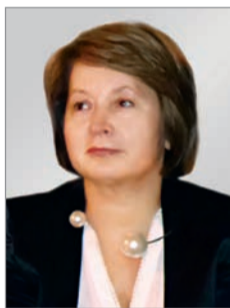
більше сил, якщо поруч АСКОРІЛ

**ПРЕПАРАТ РОКУ 2014** – за результатами маркетингової дослідницької конференції «Листопад 2014» у галузі ПІДСА АСКОРІЛ ЕКСПЕКТОРАНТ СІРОПІЛ (препарат року) та АСКОРІЛ ЕКСПЕКТОРАНТ СІРОПІЛ (препарат року) серед лікарів дитячих захворювань. **ПРЕПАРАТ РОКУ 2017** – за результатами маркетингової дослідницької конференції «Листопад 2017» у галузі ПІДСА АСКОРІЛ ЕКСПЕКТОРАНТ СІРОПІЛ (препарат року) та АСКОРІЛ ЕКСПЕКТОРАНТ СІРОПІЛ (препарат року) серед лікарів дитячих захворювань. **ПРЕПАРАТ РОКУ 2014** та **ПРЕПАРАТ РОКУ 2017** – за результатами маркетингової дослідницької конференції «Листопад 2014» та «Листопад 2017» у галузі ПІДСА АСКОРІЛ ЕКСПЕКТОРАНТ СІРОПІЛ (препарат року) та АСКОРІЛ ЕКСПЕКТОРАНТ СІРОПІЛ (препарат року) серед лікарів дитячих захворювань. **ПРЕПАРАТ РОКУ 2014** та **ПРЕПАРАТ РОКУ 2017** – за результатами маркетингової дослідницької конференції «Листопад 2014» та «Листопад 2017» у галузі ПІДСА АСКОРІЛ ЕКСПЕКТОРАНТ СІРОПІЛ (препарат року) та АСКОРІЛ ЕКСПЕКТОРАНТ СІРОПІЛ (препарат року) серед лікарів дитячих захворювань.

**ПРЕПАРАТ РОКУ 2014**    **ПРЕПАРАТ РОКУ 2017**

антибіотикорезистентності, додаткових фінансових витрат) як можливу початкову мукоактивну терапію доцільно рекомендувати комбінацію бромгексину, гвайфенезину, салбутамолу для одночасного впливу на основні ланки патогенезу, налаштування ефективної експекторативної (евакуації мокротиння з дихальних шляхів)».

Отже, основними завданнями лікаря первинної ланки охорони здоров'я при лікуванні респіраторних захворювань у дітей, що супроводжуються кашлем, є обґрунтоване призначення ліків (особливо антибіотиків), попередження поліпрагмації, проведення саме патогенетичної терапії кашлю з переважним застосуванням комбінованих лікарських засобів та об'єктивне оцінювання тривалості кашлю з подальшим діагностичним пошуком для ранньої діагностики БА. У дітей раннього віку з рекурентними респіраторними захворюваннями, перебіг яких супроводжується БОС, та з високим ризиком БА рекомендується своєчасне призначення педіатром / сімейним лікарем пробної терапії інгаляційними глюкокортикоїдами (ІГК) і антигоністами лейкотрієнових рецепторів (АЛР) з метою ранньої профілактики ремоделювання бронхів.



Синдрому кашлю в практиці сімейного лікаря присвятила свій виступ завідувач кафедри педіатрії № 2 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Тетяна

Олександрівна Крючко.

— У сучасних міжнародних рекомендаціях з лікування кашлю зазначено, що при веденні пацієнтів з кашлем перш за все слід активно виявляти причину його появи. Згідно з рекомендаціями Британського торакального товариства (BTS, 2008), виділяють гострий кашель, рекурентний гострий кашель та персистуючий неремітуючий (хронічний) кашель. Із найменшими проблемами лікар стикається при очікуваному кашлі, вторинному щодо вже діагностованих патологічних станів (ГРВІ, гіперреактивність бронхів тощо), та специфічному кашлі, що виникає при конкретних захворюваннях із відомою етіологією (муковісцидоз, кашлюк тощо). Проте в структурі хронічного кашлю досить істотною є частка т. зв. неспецифічного кашлю — зазвичай він є сухим, має невстановлену етіологію та може бути ізольованим симптомом (Lamas A. et al., 2014). Лікування хронічного неспецифічного кашлю насамперед визначається його характером: якщо кашель сухий, то доцільним є призначення пробної протиастигматичної терапії ІГК у половинних дозах; якщо кашель вологий, слід розглянути призначення антибіотикотерапії. Необхідно звернути увагу, що хороша відповідь на протиастигматичну терапію в дітей з неспецифічним ізольованим кашлем частіше спостерігається в молодшому віці. У зв'язку з цим багато практикуючих лікарів нині рекомендують пробну протиастигматичну терапію, особливо в маленьких дітей з ізольованим кашлем, як тест на ймовірну БА. Водночас у дітей шкільного віку за наявності хронічного неспецифічного кашлю слід реалізувати алгоритм диференційно-діагностичного обстеження, щоб якомога раніше встановити точну причину появи цього симптому.

Безумовно, найчастішою причиною хронічного неспецифічного кашлю в дітей є БА, при лікуванні якої лікарі нерідко стикаються з об'єктивними труднощами навіть при чіткому дотриманні сучасних протоколів. Досягненню контролю БА можуть перешкоджати такі фактори:

- неправильний діагноз;
- неадекватна фармакотерапія;
- неадекватне оцінювання контролю;
- супутні захворювання (алергічний риніт, риносинусит, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ожиріння, психологічні порушення тощо);

- контакт з алергеном та/або тригером (кліщі домашнього пилу, домашні тварини, тютюновий дим тощо);
- фенотип тяжкої БА, яка не контролюється на тлі максимальної терапії;
- генетичні фактори (поліморфізм генів  $\beta_2$ -адренорецепторів, глюкокортикоїдних рецепторів, рецепторів цистеїнілових лейкотрієнів тощо);
- низька прихильність до лікування;
- неправильна техніка інгаляції;
- шкідливі звички.

Найскладніше встановити діагноз БА дітям раннього віку. Так, для дітей перших двох років життя ймовірність діагнозу БА зростає в разі характерної спадкової обтяженості сімейного алергічного анамнезу, наявності алергічних реакцій на харчові продукти та медикаменти, виражених шкірних проявів алергії, вираженого вірус-індукованого БОС із раннім його початком під час ГРВІ та при помітному позитивному ефекті від бронхолітичної терапії. Проте в дітей цієї вікової групи жодна з перелічених характеристик окремо (у т. ч. рівень IgE) не може бути достовірним диференційно-діагностичним критерієм БА.

У дітей віком 2-5 років ключовим критерієм діагностики БА є персистенція симптомів протягом останнього року. Найчастішими тригерами загострень залишаються віруси, а також алергени (харчові, кліщі домашнього пилу, епідермальні алергени, у деяких випадках пилок). Унікальним фенотипом захворювання в цій віковій групі може також бути БА, що провокується фізичним навантаженням. У дітей віком 6-12 років уже без особливих труднощів можна виявити загострення, зумовлені алергенами, та прослідкувати сезонність захворювання.

Як відомо, у дітей раннього віку діагноз БА не можна підтвердити за допомогою методів функціональної діагностики, зокрема тестів з оцінювання функції зовнішнього дихання. У розвинених країнах світу в дітей цієї вікової групи все ширше застосовують метод визначення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі (FENO), що нині розглядається як маркер еозинофільного запалення дихальних шляхів та може бути вимірним у дітей віком до 5 років. У дітей дошкільного віку з рецидивуючим кашлем та візінгом (wheezing — епізоди свистячого дихання) підвищений рівень FENO протягом >4 тиж на тлі ГРВІ вважається прогностичною ознакою БА. Крім того, визначення рівня FENO в динаміці також використовується як критерій оцінювання ефективності лікування.

Проблемним питанням педіатрії та сімейної медицини залишається лікування БА у підлітків, яке зазвичай є малоефективним через незадовільний комплаєнс, відмову від прийому ліків, т. зв. протестну поведінку та високу частоту куріння. При цьому під час вибору тактики лікування часто недооцінюють наявність коморбідності БА з іншими захворюваннями, найбільш поширеним серед яких є алергічний риніт (АР). Часто саме наявність цього супутнього захворювання призводить до погіршення та неконтрольованого перебігу БА. Тому в кожній дитині з БА слід обов'язково оцінювати ймовірність АР за допомогою спеціального опитувальника ARIA.

Поряд із призначенням адекватного лікування важливим фактором посилення контролю над БА та полегшення її перебігу є уникнення тригерів загострень, якщо вони були встановлені (Gold D.R. et al., 2017). Це завдання може бути успішно вирішене завдяки сучасним можливостям моніторингу концентрації пилку різних рослин, який дає змогу попередити сезонні загострення АР та БА.

Згідно з останнім Звітом Глобальної стратегії з контролю та профілактики БА (GINA Report 2018), на основу ведення пацієнтів покладено принцип безперервного оцінювання рівня контролю цього захворювання. Наріжним каменем лікування БА в дітей віком  $\leq 5$  років є інгаляційна терапія. Що стосується вибору засобу доставки препарату, то перевага віддається дозуючому аерозольному інгалятору під тиском (pMDI) зі спейсером (з маскою або без неї залежно від віку дитини).

Небулайзери — єдині альтернативні системи доставки для дітей, яких неможливо навчити ефективному використанню спейсерного пристрою. Якщо для доставки ІГК застосовують небулайзер, його слід використовувати з мундштуктом, аби уникнути потрапляння ліків в очі.

В основі загальної стратегії терапії БА лежить принцип суто індивідуального підходу до пацієнтів з урахуванням причин розвитку, клінічних особливостей перебігу БА, форми та фази захворювання. У деяких дітей на тлі терапії низькими та середніми дозами ІГК не вдається досягти повного контролю, що може бути пов'язано з гетерогенністю індивідуальної відповіді на протиастигматичне лікування, а також з генетичними особливостями формування захворювання (Holloway J.W., 2010; Kuna P., 2006).

При аналізі відомого ступінчастого підходу до лікування БА, який вичерпно висвітлено в рекомендаціях GINA, привертає увагу той факт, що на всіх стадіях терапії застосовують препарати класу АЛР. Якщо дитина не реагує на початкову терапію 2-го етапу, до переходу до 3-го етапу лікування слід використовувати альтернативну терапію 2-го етапу, тобто АЛР. Ці препарати довели свою ефективність (у т. ч. у дітей раннього віку) та вигідно відрізняються від ІГК більш високим рівнем комплаєнсу з боку батьків. Основними нішами застосування АЛР у педіатричній практиці є початкова базисна терапія в дітей з легкою БА (особливо в тих, хто не може чи не буде використовувати ІГК), додаткова терапія до ІГК, лікування пацієнтів із супутнім АР, вірус-індукованою БА та БА, зумовленою фізичними навантаженнями (Dumitru C. et al., 2012).

Зважаючи на патофізіологію БА, АЛР нині відіграють ключову роль у лікуванні дитячої БА. Останні дослідження підтверджують, що АЛР дають змогу не лише знизити дози ІГК, а й зменшити потребу в системних кортикостероїдах при загостреннях БА. На сьогодні представник класу АЛР монтелукаст

включений до протоколів лікування БА як додаткова протизапальна терапія та як альтернатива ІГК; він характеризується хорошою переносимістю та нечастим виникненням побічних ефектів (Neighbour H., McIvor A., 2013).

Нині на все більшу довіру українських педіатрів та сімейних лікарів заслуговує доступний генеричний препарат монтелукасту Глемонт. Безумовно, його ключовою перевагою є доведена біоеквівалентність оригінальному монтелукасту. Виробництво Глемонтом щорічно контролюється Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA). Жувальні таблетки Глемонт (4 та 5 мг) не мають у своєму складі барвників, оксиду заліза — препарат містить мінімальну кількість допоміжних речовин. Дітям віком 2-5 років Глемонт призначають у дозі 4 мг 1 р/добу, 6-14 років — 5 мг 1 р/добу,  $\geq 15$  років — 10 мг 1 р/добу. Мінімальна тривалість прийому становить 3 міс.

Слід зазначити, що, крім БА, Глемонт продемонстрував свою ефективність у лікуванні дітей з БОС та рецидивуючими респіраторними інфекціями. Так, у клінічних спостереженнях на тлі лікування Глемонтом у дітей дошкільного віку при повторних обструктивних бронхітах спостерігалось достовірне зменшення епізодів обструкції під час ГРВІ (Охотникова Е.Н., 2016). У спостереженні за участю дітей дошкільного та шкільного віку з легким персистуючим перебігом БА на тлі лікування препаратом Глемонт було продемонстровано зменшення ризику загострень у період ГРВІ (Антипкін Ю.Г. і співавт., 2016). В обстеженнях дітей на тлі прийому препарату Глемонт ГРВІ не призводила до загострення БА, і лише третина дітей епізодично використовували салбутамол. Під час застосування препарату Глемонт в учасників спостереження не було зареєстровано незапланованих візитів до алерголога/педіатра з приводу БА.

Підготувала Олена Зотова

**ГЛЕМОНТ**  
МОНТЕЛУКАСТ НАТРИУ

**НЕХАЙ РОЗВИВАЄТЬСЯ ТАЛАНТ, А НЕ ХВОРОБА!**

- Контроль легкого та середньотяжкого персистуючого алергічного риніту як ізольованого, так і в поєднанні з БА<sup>1</sup>
- Достовірне зменшення епізодів обструкції в період ГРВІ<sup>1</sup>
- Повний контроль астми у більшості дітей<sup>2</sup>

**ГЛЕМОНТ 10 мг**  
Монтелукаст натрію 10 мг  
30 таблеток, вапні пилкоподібного об'єму

**ГЛЕМОНТ 5 мг**  
Монтелукаст натрію 5 мг  
30 таблеток

**ГЛЕМОНТ 4 мг**  
Монтелукаст натрію 4 мг  
30 таблеток

**ГЛЕМОНТ 3 мг**  
Монтелукаст натрію 3 мг  
30 таблеток

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Монтелукаст натрію 4 мг  
30 таблеток

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Монтелукаст натрію 5 мг  
30 таблеток

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Монтелукаст натрію 10 мг  
30 таблеток

**СКОРОЧЕНІ ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ**

**ГЛЕМОНТ 10 мг**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ 5 мг**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ 4 мг**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ 3 мг**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендується дозувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям: Застосовувати 1 таблетку 1 раз на добу, вечір. Дітям віком від 15 років: Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням.

**ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ**  
Дітям раннього віку: 4 таблетки 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом

# Ліки без шкоди: менеджмент ризиків взаємодії лікарських засобів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією



М.В. Хайтович

**Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 2017 р. розпочала кампанію «Ліки без шкоди» (Medication without harm), що має на меті упродовж 5 років удвічі зменшити смертність від ятрогенних медикаментозних впливів. У рамках цього проекту міністрам охорони здоров'я рекомендується ініціювати створення національних планів, що включатимуть, зокрема, системи та практики управління лікарськими засобами (ЛЗ) [36].**

Побічні (небажані, несприятливі) реакції (ПР) на ЛЗ у розвинутих країнах є основною причиною госпіталізації та смерті людей [7]. Так, у США ПР ЛЗ щорічно спричиняють понад 100 тис. фатальних випадків і призводять до витрат у середньому на суму 136 млрд доларів [39]. У Канаді щороку витрачають у середньому 35,7 млн доларів на звернення за допомогою у відділення невідкладної терапії та госпіталізацію літніх людей з приводу ПР ЛЗ [5].

Наразі розрізняють побічні реакції типу А (augmented – доповнені, поширені), дозозалежні й передбачувані (прогнозовані) реакції (трапляються найчастіше); типу В (bizarre – дивні, несподівані) – не передбачувані (не прогнозовані), не залежать від дози (алергічні, псевдоалергічні, ідіосинкразія); типу С (continuing – тривати) – такі, що виникають при тривалому застосуванні ЛЗ; типу D (delayed – затриманий) – реакції, що з'являються через певний час (канцерогенні, тератогенні тощо); типу Е (end-of-use – відміна) – реакції відміни. Залежно від тяжкості ПР класифікують на легкі, помірні та тяжкі, а з урахуванням наслідків для пацієнта – серйозні та несерйозні [2].

Для підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії застосовують комбінації ЛЗ. Так, комбінація інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і гідрохлортіазиду дає змогу підвищити ефективність антигіпертензивної терапії; бета-адреноблокатора та дигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів – підвищити ефективність антигіпертензивної й антиангінальної терапії.

У випадку, коли відбувається небажана зміна ефективності та/або безпеки одного ЛЗ при одночасному або послідовному його застосуванні з іншим ЛЗ, а також із ксенобіотиками, їжею, спиртними напоями, курінням, має місце взаємодія ЛЗ. Таким чином, взаємодія ЛЗ є варіантом поліпрагмації, необгрунтованого використання ЛЗ – одним із тригерів ятрогенних дозозалежних впливів.

Розглянемо ризики виникнення критичних взаємодій ЛЗ у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, та способи їх мінімізації.

Як відомо, артеріальна гіпертензія (АГ) зустрічається в кожній 3-ї дорослій людини [20]. АГ є основною причиною серцево-судинної смерті в усьому світі,

в тому числі в Україні [1], оскільки зумовлює розвиток нових випадків серцево-судинних захворювань: ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, інсульту тощо [6, 20, 29]. За спостереженнями деяких авторів, загальна смертність населення з 2001 по 2013 рік знизилася на 21%, натомість скоригована за віком смертність унаслідок ускладнень АГ підвищилася на 23,1% [10].

У більшості пацієнтів з АГ для підтримання цільового артеріального тиску (АТ) потрібна антигіпертензивна медикаментозна терапія, при цьому 70% таких хворих призначається  $\geq 2$  антигіпертензивні ЛЗ [40]. Утім, лише в половині пацієнтів з АГ вдається досягти контролю АТ [27].

З огляду на похилий вік, наявність супутніх захворювань та ускладнень АГ (таких як цукровий діабет, застійна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, хронічна хвороба нирок), а також унаслідок поліпрагмації пацієнти з АГ є особливо уразливими у випадку виникнення взаємодії ЛЗ [37].

Взаємодія ЛЗ може відбуватися як на етапах фармакокінетики (при цьому змінюється концентрація ЛЗ у крові й, відповідно, ефективність і токсичність), так і через синергічний (сенситивна чи адитивна дія, сумація дії чи потенціювання) або антагоністичний вплив на молекулярні мішені (фармакодинамічна взаємодія) [3].

Серед механізмів взаємодії ЛЗ на етапі всмоктування слід відзначити утворення хелатних сполук і комплексів; зміну рН; вплив на нормальну кишкову мікрофлору; ушкодження слизової оболонки кишків; зміну моторики травного тракту; вплив на активність глікопротеїну Р; на етапі розподілу – зміну гемодинаміки органів і тканин, конкуренцію за зв'язування з білками плазми крові.

Деякі фітопрепарати можуть впливати на фармакокінетику антигіпертензивних ЛЗ. Наприклад, екстракт із листя дикої африканської оливи покращує всмоктування пропранололу в травному тракті, а також зменшує ефлюкс дилтіазему, внаслідок чого підвищується біодоступність і пропранололу, і дилтіазему [28], що може призводити до виникнення побічних реакцій.

Важливі лікарські взаємодії антигіпертензивних ЛЗ можна пояснити впливом на систему біотрансформації ЛЗ через індукцію чи інгібування їх метаболізму.

Більшість цих ефектів опосередковується системою печінкових гемумісних ізоферментів цитохрому Р450 (СYP), що переважно розміщені в біліпідному шарі ендоплазматичного ретикулу. Найбільшу кількість СYP виявлено в гепатоцитах, однак його ізоферменти знайдено також у кишках, нирках, легенях, надниркових залозах, головному мозку, шкірі, плаценті, міокарді. За ідентичністю амінокислотного складу ізоферменти підрозділяють на 17 сімейств (позначають арабськими цифрами), сімейства, своєю чергою, – на 39 підсімейств (позначають латинськими літерами). У метаболізмі ЛЗ беруть участь ізоферменти сімейств 1-3, у першу чергу СYP3A4 (метаболізує близько 60% ЛЗ), СYP2D6 (метаболізує 15-20% ЛЗ), 2C9, 2C19, 1A2, 2E1 [2, 3].

Індуктори ферментів мікросомального окиснення прискорюють метаболізм ЛЗ. Доведено, що терапевтично-рефрактерна АГ може бути результатом підвищення активності й експресії ізоферментів СYP, унаслідок чого знижується концентрація ЛЗ у плазмі крові [22]. Так, рифампіцин і протисудомні препарати є індукторами ізоферментів СYP, вони зменшують концентрацію в крові субстратів цих ферментів (наприклад, лозартану чи ніфедипіну) і їх ефективність. Специфічним індуктором СYP2D6, крім рифампіцину, є кортикостероїди, здатні знижувати терапевтичний ефект субстратів цього ізоферменту бета-адреноблокаторів.

Індуктором цитохрому СYP3A4 також є рослинний препарат звіробою продірявленого (*Hypericum perforatum*), отже, він може ослаблювати терапевтичну дію блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) та антагоністів кальцію тощо. Тютюновий дим індуктує ізофермент цитохрому СYP1A2, прискорює метаболізм субстратів цього ізоферменту, зокрема пропранололу, що зумовлює зниження концентрації останнього в крові та зменшення його фармакологічної ефективності.

Інгібітори ізоферментів метаболізму ЛЗ, навпаки, уповільнюють його виведення з організму, тож із кожною наступною дозою концентрація ЛЗ у крові й ризик побічних реакцій зростають. Інгібують ізофермент СYP3A4 антибіотики з групи макролідів. Найвищу інгібіторну активність виявляє еритроміцин, помірну – кларитроміцин. Також інгібіторами СYP є антидепресанти – інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Встановлено, що застосування венлафаксину достовірно знижує рівень метаболізму амлодипіну порівняно з раміприлом [9]. При використанні інгібіторів СYP виникають серйозні побічні реакції, особливо в пацієнтів похилого віку з порушенням ниркових функцій, які приймають бета-адреноблокатори [25].

Противіриковий препарат флуконазол у дозі 100 мг/добу пригнічує активність ізоферменту СYP2C9 (зменшує утворення активного метаболіту лозартану і його ефективність), а в разі підвищення його дози до 400 мг – й активність ізоферменту СYP3A4, а отже, порушує метаболізм антагоністів кальцію [3]. Субстратом СYP3A4 є також еплеренон – новий селективний антагоніст альдостерону, тому його слід з обережністю вживати, якщо пацієнт приймає інгібітори СYP3A4, у тому числі азолові противірикові засоби [14].

Нестероїдні потизапальні лікарські препарати (НПЗП) є інгібіторами СYP2D6, відповідно, порушують метаболізм бета-адреноблокаторів. Алкалоїди кату також посилюють ефекти та/або токсичність ЛЗ через інгібування СYP2D6 [4].

Необхідно враховувати, що в пацієнтів з АГ часто наявні супутні захворювання, тому виникає потреба в додатковій фармакотерапії. Зокрема, загострення подагри є показанням до призначення колхіцину. Однак антигіпертензивні ЛЗ взаємодіють із системою СYP3A4 та/або глікопротеїном Р, підвищуючи концентрацію колхіцину в крові та його токсичність [35]. Відомо також про фармакокінетичну взаємодію між антиретровірусними й антигіпертензивними ЛЗ [13, 31].

Вважається, що їжа може впливати на біодоступність антигіпертензивних ЛЗ. Аналіз результатів 236 статей за цією темою дозволив підтвердити лише вплив грейпфрутового соку на метаболізм деяких антигіпертензивних ЛЗ, зокрема антагоністів кальцію [21]. Склянка грейпфрутового соку сповільнює кліренс ніфедипіну, вжитого всередину, у 2 рази, сприяючи розвитку вираженої артеріальної гіпотензії і тахікардії. Меншою мірою грейпфрутовий сік порушує метаболізм амлодипіну.

При одноразовому вживанні великої кількості спиртних напоїв відмічається неспецифічне інгібування ізоферментів СYP, але тривале вживання етанолу спричиняє індукцію майже всіх ізоферментів цитохрому Р450 [3].

Бета-адреноблокатори, особливо пропранолол, знижують печінковий кровоток. Це сповільнює їх власний метаболізм і метаболізм інших ЛЗ (лідокаїну, верапамілу тощо) з високим печінковим кліренсом, для яких печінковий кровоток є лімітуючим чинником біотрансформації. Унаслідок цього підвищується концентрація зазначених ЛЗ у плазмі крові та зростає ймовірність розвитку ПР ЛЗ [2, 3].

Фуросемід знижує швидкість клубочкової фільтрації і пригнічує фільтрацію аміноглікозидних антибіотиків, що призводить до підвищення їх концентрації в крові та зростання ризику виникнення нефро- й ототоксичності. Усі діуретики можуть змінювати нормальну швидкість і ступінь секреції аніонних препаратів (наприклад, саліцилатів). Доведено, що телмісартан суттєво впливає на фармакокінетику метформіну, зменшуючи його концентрацію в крові, підвищуючи при цьому концентрацію в крові глюкози та інсуліну [42].

Фармакодинамічну взаємодію антигіпертензивних ЛЗ у вигляді синергізму найкраще ілюструє потенціювання негативних хронотропних та інотропних ефектів при спільному застосуванні недигідропіридинних антагоністів кальцію

і бета-адреноблокаторів [14]. Пропранолол потенціює вплив багатьох інших ЛЗ, включно з аміодароном, хлорпромазином, тіоридазином, діазепамом, лідокаїном, пропафеноном, золмітриптаном, ризатриптаном, теофіліном, варфарином тощо [14].

Синергізм різних груп антигіпертензивних ЛЗ використовують для підвищення прихильності до лікування, зокрема через створення комбінованих препаратів. Доведено доцільність використання двох або навіть трьох ЛЗ в одній таблетці [26]. Діуретики та, особливо, антагоністи кальцію є ЛЗ вибору для створення комбінованих препаратів з інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Діуретики стимулюють РААС і посилюють ефект антагоністів цієї системи; блокатори кальцевих каналів здійснюють синергічний протекторний ефект на судинну стінку [17]. Однак слід урахувати, що використання комбінованих ЛЗ асоціюється з більш високим ризиком дуплікації (0,8% рецептів), частіше при цьому відмічалось дублювання антагоністів кальцію [30].

Як і більшість інших антигіпертензивних препаратів, бета-адреноблокатори й антагоністи кальцію потенціюють

седацію та ортостатичну гіпотензію, що спостерігається при вживанні етанолу і депресантів ЦНС; їх ефекти підсилюються діуретиками. Переваги і ризики, пов'язані з взаємодією бета-адреноблокаторів з іншими ЛЗ, відображено в таблиці 1 [34].

Прикладом антагоністичної фармакодинамічної взаємодії є вплив НПЗП, у тому числі ацетилсаліцилової кислоти в протизапальній дозі, на ефекти більшої частини антигіпертензивних ЛЗ (табл. 2).

Доведено, що НПЗП порушують утворення судинорозширювальних простагландинів і зменшують ефекти антигіпертензивних ЛЗ у такій послідовності: ІАПФ/БРА > діуретики > бета-адреноблокатори > антагоністи кальцію або альфа-адреноблокатори. За даними французьких дослідників, які проаналізували 11 442 повідомлення про ПР ЛЗ у пацієнтів, які отримували пероральні антигіпертензивні препарати в період 2008-2010 рр., 517 (4,5%) з них (переважно жінки) отримували НПЗП. У 24,2% (125) пацієнтів взаємодія антигіпертензивних ліків та НПЗП була причиною ПР ЛЗ. Частіше повідомлялося про гостру ниркову недостатність (20,7% випадків), зумовлену взаємодією НПЗП та ІАПФ, БРА або діуретиками [16]. Результати останніх досліджень підтверджують цю закономірність: виявлено підвищення АТ в амбулаторних умовах у пацієнтів, які на фоні антигіпертензивної терапії почали вживати НПЗП [15]. НПЗП навіть при однократному прийомі спричиняли гіпертонічний криз у пацієнтів з АГ [41].

Останнім часом для лікування пацієнтів з остеоартритом та АГ розроблено однокомпонентну композицію, що містить в одній таблетці целексиб і амлодипін. Вважається, що протизапальна активність целексибу поєднується із системною

вазодилатацією, індукованою амлодипіном. Однак целексиб може зумовити підвищення АТ [8].

ІАПФ та БРА збільшують ризик токсичності літію і виникнення гіперкаліємії при вживанні препаратів калію або харчових продуктів, що містять цей мікроелемент. Телмісартан підвищує концентрацію дигоксину в крові та ризик дигіталісної інтоксикації [14].

Діуретики потенціюють антигіпертензивні ефекти ІАПФ і БРА. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики, крім того, можуть посилювати вплив недеполяризуючих міорелаксантів і бути антагоністами норадреналіну. Діуретики також можуть підвищити токсичність дигоксину (ймовірно, через гіпокаліємію) і літію. Гіпокаліємія є ускладненням одночасного застосування діуретиків і кортикостероїдів.

Інгібітори фосфодіестерази-5 (силденафіл) знижують антигіпертензивні ефекти  $\alpha_1$ -адреноблокаторів. У разі прийому комбінації останніх із верапамілом різко збільшується ризик ортостатичної гіпотензії [14].

Ефекти  $\alpha_2$ -агоністів суттєво змінюють НПЗП, інгібітори моноамінооксидази. Ортостатична гіпотензія та надлишкова седативна дія потенціюються етанолом та іншими депресантами ЦНС. Гіпотензивні ефекти  $\alpha_2$ -агоністів можуть бути зменшені під впливом трициклічних антидепресантів. Метилдопа і, можливо, інші менш вивчені  $\alpha_2$ -агоністи можуть потенціювати токсичність дигоксину та/або літію й ослаблювати ефекти пероральних гіпоглікемічних засобів [14].

Є 4 основні типи стероїдів, які підвищують АТ: анаболічні стероїди, кортикостероїди, мінералокортикоїди й естрогени. Кортикостероїди можуть призводити до затримки натрію і води, гіпокаліємії. У цих випадках найефективніші діуретики і, можливо, ІАПФ. Естрогенні стероїди раніше були основною причиною АГ, особливо коли в оральних контрацептивах використовувалися високі дози естрогенів. Нижчі дози, що застосовуються нині, набагато рідше підвищують АТ [14].

У великій кількості досліджень вивчалася частота виникнення взаємодії ЛЗ у комплексному лікуванні пацієнтів з АГ. Так, за результатами дослідження (n=125) [38], у 48% пацієнтів виявлено хоча б одну взаємодію ЛЗ. Усього ж зареєстровано 123 взаємодії ЛЗ, більшість з яких були значними (85,36%), утім, жодних серйозних побічних реакцій не спостерігалось. Фармакодинамічні та фармакокінетичні взаємодії ЛЗ мали місце відповідно у 37,39 та 28,76% учасників. Було ідентифіковано 51 взаємодіючу пару ЛЗ, найчастіше – амлодипіну з ателололом. Встановлено, що ацетилсаліцилова кислота взаємодіє з еналаприлом, ателололом, фуросемідом, спіронолактоном, карведилолом і метопрололом (табл. 3).

За результатами іншого дослідження (n=227), у 48 пацієнтів виявлено 53 клінічно значимі взаємодії ЛЗ. Частіше (37,49% випадків) це були учасники віком 50-60 років, чоловіки (62,5%). Здебільшого ЛЗ, відповідальними за взаємодію, були інсулін (33,96% випадків), метопролол (18,86%), торасемід

Продовження на стор. 40.

Таблиця 1. Переваги і ризики комбінованої терапії із застосуванням бета-адреноблокаторів

Лікарський засіб	Переваги комбінованої терапії	Ризики комбінованої терапії
Антагоністи кальцію		
Дигідропіридини	Адитивний ефект у зниженні АТ Покращення контролю серцевого ритму	
Недигідропіридинові препарати		Брадикардія та атріовентрикулярна блокада
Діуретики		Негативні метаболічні ефекти і вищий ризик діабету
ІАПФ, БРА	Бета-адреноблокатори III покоління – адитивний ефект у зниженні АТ	Бета-адреноблокатори I та II покоління – відсутність ефекту комбінації для зниження АТ
Альфа-блокатори	Адитивний ефект у зниженні АТ Безпечні для пацієнтів віком до 70 років	

Таблиця 2. Взаємодія антигіпертензивних ЛЗ з іншими препаратами [43]

Клас ЛЗ	ЛЗ, з якими виникає взаємодія	Механізм взаємодії	Ефект
Бета-блокатори	Верапаміл і дилтіазем	Адитивна дія	Атріовентрикулярна блокада
	Оральні протидіабетичні ЛЗ	Блокада $\beta_2$ -адренорецепторів	Маскування симптомів гіпоглікемії
	Бронхоспазмолітики	Блокада $\beta_2$ -адренорецепторів	Пригнічення бронхоспазмолітичних ефектів
	Добутамін	Антагонізм щодо $\beta_1$ -адренорецепторів	Пригнічення інотропної дії добутаміну
Тіазидні діуретики	Дигоксин	Гіпокаліємія	Дигіталісна інтоксикація
	Іони літію	Порушення ниркової екскреції	Накопичення літію
Альфа-блокатори	Норадреналін	Блокада $\alpha_1$ -рецепторів	Зменшується вазоконстрикторний ефект норадреналіну
Верапаміл і дилтіазем	Дигоксин	Порушення ниркової екскреції дигоксину	Дигіталісна інтоксикація
	Інгібітори протеаз (лікування ВІЛ)	Пригнічення метаболізму в печінці	Накопичення верапамілу або дилтіазему
	Циметидин	Пригнічення метаболізму в печінці	Накопичення верапамілу або дилтіазему
Дигідропіридинові антагоністи кальцію	Бета-блокатори	Блокада бета-адренорецепторів	Пригнічення рефлекторної тахікардії
Фелодипін	Грейпфрутовий сік	Інгібування CYP3A4	Накопичення фелодипіну
ІАПФ	Тіазидні діуретики	Адитивна дія	Суттєве зниження АТ
	Калійзберігаючі діуретики	Зменшення виведення іонів калію	Гіперкаліємія
	НПЗП, у тому числі високі дози ацетилсаліцилової кислоти	Затримка іонів натрію і води	Зменшення антигіпертензивної дії
	Іони літію	Зменшення екскреції іонів літію	Накопичення іонів літію
Антагоністи ангіотензинових рецепторів I типу	Ті ж лікарські засоби, що і з ІАПФ	Як з ІАПФ	Описано раніше
Метилдопа	Іони $Fe^{2+}$	Порушення абсорбції метилдопи в кишечнику	Зменшення антигіпертензивної дії
Клонідин	Трициклічні антидепресанти	Антагонізм щодо центральних $\alpha_2$ -адренорецепторів	Зменшення антигіпертензивної дії
	Бета-блокатори	Не відомий	Частіше феномен відміни клонідину
Клонідин і метилдопа разом	Засоби, що пригнічують ЦНС (сподійні, транквілізатори, нейролептики, протиепілептичні препарати, деякі антидепресанти, блокатори $H_1$ -гістамінових рецепторів, етанол)	Адитивна дія, неспецифічна	Седативна дія, слабкість

# Ліки без шкоди: менеджмент ризиків взаємодії лікарських засобів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Продовження. Початок на стор. 38.

Таблиця 3. Комбінації ЛЗ, що найчастіше взаємодіють, і можливі побічні ефекти		
Пара ЛЗ, що взаємодіють	Частота	Можливі побічні ефекти
<b>Антигіпертензивні ЛЗ</b>		
Атенолол + амлодипін	12	Підвищення ризику гіпотензії
Атенолол + телмісартан	1	Гіперкаліємія
Атенолол + нікардипін	1	Підвищення ризику гіпотензії
Фуросемід + еналаприл	3	Гостра гіпотензія, підвищення ризику розвитку ниркової недостатності
Фуросемід + телмісартан	3	Телмісартан підвищує, а фуросемід знижує рівень калію в крові
Фуросемід + спіронолактон	3	Спіронолактон підвищує, а фуросемід знижує рівень калію в крові
Фуросемід + карведилол	3	Вплив на рівень калію в крові
Фуросемід + атенолол	2	Вплив на рівень калію в крові
Фуросемід + метопролол	1	Вплив на рівень калію в крові
Спіронолактон + еналаприл	2	Гіперкаліємія
Спіронолактон + телмісартан	1	Гіперкаліємія
Спіронолактон + карведилол	1	Гіперкаліємія
Амлодипін + метопролол	1	Підвищення ризику гіпотензії
Телмісартан + метопролол	1	Гіперкаліємія
Карведилол + нікардипін	1	Підвищення ризику гіпотензії
<b>Антигіпертензивні й інші кардіоваскулярні ЛЗ</b>		
Еналаприл + ацетилсаліцилова кислота	5	Порушення ниркових функцій, зменшення ефективності еналаприлу
Еналаприл + дигоксин	1	Дигіталісна інтоксикація
Атенолол + ацетилсаліцилова кислота	3	Зменшення ефективності атенололу / гіперкаліємія
Фуросемід + ацетилсаліцилова кислота	3	Зменшення ефективності фуросеміду / гіпокаліємія
Фуросемід + дигоксин	1	Дигіталісна інтоксикація
Фуросемід + калій	1	Порушення рівня калію
Телмісартан + аторвастатин	2	Підвищений ризик міопатії
Спіронолактон + аторвастатин	2	Підвищений ризик міопатії
Спіронолактон + дигоксин	1	Дигіталісна інтоксикація
Спіронолактон + ацетилсаліцилова кислота	1	Гіперкаліємія
Карведилол + ацетилсаліцилова кислота	1	Зменшення ефективності карведилолу / гіперкаліємія
Метопролол + ацетилсаліцилова кислота	1	Зменшення ефективності метопрололу / гіперкаліємія
Нікардипін + аторвастатин	1	Підвищений ризик міопатії
<b>Антигіпертензивні ЛЗ та НПЗП</b>		
Еналаприл + диклофенак	2	Порушення ниркових функцій
Фуросемід + диклофенак	1	Зменшення ефективності фуросеміду
Спіронолактон + диклофенак	1	Гіперкаліємія
Телмісартан + диклофенак	1	Зменшення ефективності телмісартану / гіперкаліємія
Телмісартан + ацеклофенак	1	Гіперкаліємія
Лозартан + ацеклофенак	1	Гіперкаліємія
Атенолол + диклофенак	1	Зменшення ефективності атенололу / гіперкаліємія
Атенолол + ібупрофен	1	Зменшення ефективності атенололу / гіперкаліємія
<b>Антигіпертензивні препарати й антимікробні ЛЗ</b>		
Амлодипін + метронідазол	5	Підвищується ризик гіпотензії
Амлодипін + флуконазол	1	Підвищується ризик гіпотензії
Фуросемід + цефтріаксон	1	Нефротоксичність
<b>Антигіпертензивні препарати й оральні гіпоглікемічні ЛЗ</b>		
Еналаприл + глібурид	2	Підвищується ризик гіпоглікемії
Фуросемід + метформін	1	Підвищується ризик гіпоглікемії
<b>Антигіпертензивні препарати й інші ЛЗ</b>		
Фуросемід + фолієва кислота	4	Зменшення абсорбції фолієвої кислоти
Амлодипін + метилпреднізолон	1	Гіпотензія
Карведилол + натрію бікарбонат	1	Зменшення ефективності карведилолу

Таблиця 4. Найчастіші клінічно значимі взаємодії антигіпертензивних ЛЗ [11]		
Пара ЛЗ	Клінічне значення взаємодії	Можливий побічний ефект
Еналаприл + фуросемід	Помірна	Постуральна гіпотензія (перша доза)
Еналаприл + гідрохлортіазид	Помірна	Постуральна гіпотензія (перша доза)
Еналаприл + спіронолактон	Значна	Гіперкаліємія
Дигоксин + фуросемід	Помірна	Гіпокаліємія
Дигоксин + спіронолактон	Значна	Дигіталісна інтоксикація
Дигоксин + атенолол	Помірна	Атріовентрикулярна блокада, можлива дигіталісна інтоксикація
Дигоксин + макроліди і доксициклін	Значна	Дигіталісна інтоксикація
Гідрохлортіазид + диклофенак	Помірна	Зменшення діуретичного й антигіпертензивного ефекту
Статини + макроліди	Значна	Збільшується ризик міопатії і рабдоміолізу
Каптоприл + спіронолактон	Значна	Гіперкаліємія
Каптоприл + фуросемід	Помірна	Постуральна гіпотензія (перша доза)
Атенолол + амлодипін	Помірна	Гіпотензія та/або брадикардія
Дигоксин + гідрохлортіазид	Помірна	Гіперкаліємія
Атенолол + диклофенак	Помірна	Зменшення антигіпертензивного ефекту
Гідрохлортіазид + ібупрофен	Помірна	Зменшення діуретичного й антигіпертензивного ефекту

(15,09%) і гідрохлортіазид (15,09%). Найчастіше взаємодіяли такі пари: ципрофлоксацин та інсулін (11,32% випадків), метопролол та інсулін (7,54%), атенолол та інсулін (7,54%). Найчастішими наслідками взаємодії були зниження вмісту калію в сироватці крові та гіперглікемія [37].

Комбінація оральних гіпоглікемічних засобів із блокаторами кальцієвих каналів, а також екзетиніду з кандесартаном асоціюється з гіпоглікемією [18].

Як відомо, рабдоміоліз є одним з найбільш серйозних побічних ефектів статинів. Проведено аналіз звітів про частоту випадків рабдоміолізу в структурі побічних реакцій ЛЗ із квітня 2004 по вересень 2017 р. Виявлено 468 292 записи щодо характеристик пацієнтів, 2 973 172 записи щодо інформації про ЛЗ та 741 016 записів про побічні реакції. Рабдоміоліз був зареєстрований у 5017 пацієнтів. Найчастіше причиною рабдоміолізу був поєднаний прийом антисклеротичного препарату з групи статинів і ЛЗ із групи фібрів, або з тiazидним діуретиком, або з представником ІАПФ; антисклеротичного препарату із групи фібрів і ЛЗ з групи ІАПФ, або спіронолактоном, або метопрололом, або лосартаном, або глібенкламідом [19].

У таблиці 4 наведено найчастіші клінічно значимі взаємодії ЛЗ. Серед факторів, що збільшують ризик взаємодії ЛЗ, назвемо такі, як гострі стани (наприклад, дегідратація, інфекція); ранній дитячий чи похилий вік; зниження ниркових/печінкових функцій; жіноча стать; метаболічний або ендокринний статус (наприклад, ожиріння чи гіпотиреозидизм); поліпрагмація та поліфармація; вузький терапевтичний індекс; фармакогенетика. Особливо високий ризик взаємодії виявлено в осіб похилого віку внаслідок поліфармації [12]. Серед пацієнтів похилого віку, які отримували <5 ЛЗ, побічні реакції відмічались у 5,64%, >5 ЛЗ – у 19,34% [23].

Роль фармакогенетики в збільшенні ризику взаємодії ЛЗ ілюструють результати дослідження китайських учених. Встановлено, що ірбесартан підвищує концентрацію репаглініду в крові пацієнтів китайської популяції з ТТ-поліморфізмом SLCO1B1 [32].

Таким чином, застосування антигіпертензивних ЛЗ може бути неефективним або небезпечним унаслідок їх взаємодії з іншими ліками, тютюном, алкоголем, фітопрепаратами, грейпфрутовим соком тощо. Деякі дослідники рекомендують з метою менеджменту ризиків взаємодії антигіпертензивних ЛЗ (зокрема, бета-адреноблокаторів) для попередження високих концентрацій у крові та серйозних побічних ефектів визначати в кожному конкретному випадку можливі зміни фармакокінетики та шляхів елімінації ЛЗ [25]. Перспективно будувати фармакокінетичні моделі можливих взаємодій ЛЗ, наприклад сартанів, амлодипіну і гідрохлортіазиду [33]. Так, результати фармакокінетичних досліджень довели, що поєднане застосування кандесартану й амлодипіну не змінює концентрацію цих ЛЗ у крові, тому їх комбінація добре переноситься [24].

У випадку необхідності прийому індукторів або інгібіторів метаболізму, а також при їх відміні потрібно коригувати дозу ЛЗ – субстрату метаболізму.

За потреби в знеболювальній терапії пацієнтам, які отримують антигіпертензивні ЛЗ і практично не вживають алкоголь, необхідно призначати не засоби з групи НПЗП, а ацетамінофен.

Уживання комбінованих антигіпертензивних препаратів асоціюється з ризиком дублювання (вживання одного й того ж ЛЗ у двох різних препаратах).

Список літератури знаходиться в редакції. 







Таблиця 1. Превышение симптоматического порога пациента при одновременном воздействии сезонных и круглогодичных аллергенов

	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь
Травы rPhl p1,5												
Подорожник rPla I1												
Полынь pArt v1												
Амброзия pAmb a1												
Alternaria alternate												
Cladosporium clad.												
Aspergillus fumigatus												
Penicillium notatum												

Примечания: сезоны плесневых грибов совпадают с сезонами пыления луговых трав и сорняков; обострение аллергических симптомов летом и осенью может быть связано с аллергией на плесень или реакцией на луговые травы и сорняки.

аллергических заболеваний увеличивается в 2-3 раза каждые 10 лет и уже достигла масштабов эпидемии. В настоящее время аллергопатология входит в число 6 наиболее частых заболеваний человека. По статистике, аллергией какого-либо вида страдает каждый 5-й житель нашей планеты. В Украине подобные заболевания поражают 15-35% населения.

В последние годы наблюдается возрастание количества больных с тяжелым течением АР, с полиаллергией, разнообразными осложнениями, что обуславливает назначение нескольких противоаллергических средств как местного, так и общего действия (Биль Б.Н., 2016). На продолжительность воспалительного процесса при АР влияют анатомические особенности полости носа и околоносовых пазух, повышенная проницаемость сосудистой стенки, искривления перегородки и выраженная ринорея. Последняя способна даже снижать эффективность топических интраназальных препаратов (Биль Б.Н., 2016).

Клинические проявления АР встречаются более чем у 80% больных БА. В свою очередь, пациенты с АР втрое чаще заболевают БА, чем лица, не имеющие данной патологии. Эту взаимосвязь можно объяснить назобронхиальным взаимодействием, подтвержденным во многих исследованиях (рис.).

Так, у пациентов с сезонным АР увеличивается содержание воспалительных клеток в биоптате бронхов, взятом в соответствующий аллергический сезон, даже при отсутствии клинических симптомов БА. И наоборот, у пациентов с БА без симптомов АР определяется повышенное содержание эозинофилов в назальном биоптате и выделениях из носа (Bergeron C., Hamid Q., 2005; Oenbarg J., Kelth P., 2008). Сочетанное течение БА и АР сопровождается увеличением количества внеплановых визитов к врачу, повышением частоты госпитализации, возрастанием затрат на терапию (Романюк Л.И., 2013; Bousquet J. et al., 2005;

Price D. et al., 2005). В рамках концепции «Единая дыхательная система, единый подход» руководства ARIA и GINA (Global Initiative for Asthma) рекомендуют применять комбинированный подход к лечению БА и АР. В частности, пациенты с АР должны обследоваться на наличие астмы, а для лечения болезней верхних и нижних дыхательных путей следует применять комбинированную стратегию. Согласно этим же руководствам, антилейкотриеновые препараты эффективны при АР и БА.

Препарат Гленцет Эдванс («Гленмарк Фармасьютикалс Лтд», Индия) представляет собой фиксированную комбинацию для максимального контроля симптомов АР у пациентов с БА. В 1 таблетке Гленцет Эдванс содержится 5 мг левоцетиризина дигидрохлорида и монтелукаст натрия (количество, эквивалентное 10 мг монтелукаста). Таким образом, Гленцет Эдванс одновременно воздействует на гистаминзависимые и лейкотриеновые пути воспаления, что усиливает контроль астмы у пациентов с АР. Преимущества препарата Гленцет Эдванс – эффективность, безопасность, удобство в применении (1 р/сут) и возможность оптимизировать затраты на лечение (Иванова Н.А. и соавт., 2014). Показано, что комбинированная терапия монтелукастом и левоцетирином, начатая за 6 нед до старта сезона пыления, обеспечивает эффективную профилактику симптомов АР и уменьшает воспаление в слизистой оболочке носа в период контакта с аллергенами (Романюк Л.И., 2013; Philip H. et al., 2002). Немаловажная составляющая успеха данного препарата – повышение приверженности пациентов к лечению, что объясняется удобством использования.

Подводя итог, выступающий подчеркнул, что применение препарата Гленцет Эдванс в комплексной терапии острых риносинуситов позволяет ускорить процесс выздоровления по сравнению со стандартными методами, обеспечить более быстрое уменьшение субъективных и объективных клинических показателей, сократить длительность временной нетрудоспособности.

Еще один доклад профессора С.Б. Безшапчного был посвящен критериям выбора топического стероида для пациентов с ринитами. Согласно определению, АР – это заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением, которое развивается в результате попадания аллергенов на слизистую оболочку носа, и наличием следующих симптомов: заложенность носа, выделения из носа, чихание, зуд в полости носа. АР страдают около 500 млн пациентов в мире, из них до 40% – детского возраста. В Украине круглогодичный поллиноз диагностируется примерно у 5% населения (2,3 млн человек). Следует отметить, что 9 из 10 больных АР не обращаются за медицинской помощью.

Симптомы АР подразделяются на назальные (уже упомянутые зуд, заложенность, ринорея и чихание) и экстраназальные. Среди последних часто встречаются глазные симптомы: слезотечение, покраснение, зуд, жжение.

Целями лечения пациентов с АР выступают контроль симптомов, профилактика осложнений, ликвидация ограничений повседневной деятельности и физической активности, устранение

влияния АР на способность к обучению и работе, профилактика БА. Достижение данных целей способно обеспечить высокое качество жизни пациента.

Понятие «качество жизни» широко применяется в современной медицинской науке. Согласно определению, качество жизни – это интегральная характеристика физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемая исходя из его субъективного восприятия (Новик А.А., Ионова Т.И., 2007). Составляющими качества жизни выступают функциональные способности человека, его восприятие болезни (субъективные взгляды и суждения), симптомы заболевания или вызванные лечением изменения (Жерносек В.Ф., Новикова М.Е., 2004).

Среди важных негативных влияний АР на качество жизни – нарушение сна, присутствующее у 68% пациентов с персистирующим АР и 48% больных с сезонным АР. Подобные расстройства ведут к появлению общей слабости, раздражительности, ухудшению памяти и дневной сонливости, в более тяжелых случаях – к когнитивным нарушениям. Что касается психического здоровья, то нарушения сна могут вызывать тревогу, депрессию, расстройства внимания и поведения (Camelo-Nunes I.C., Sole D., 2010).

Своевременное активное лечение АР с ликвидацией неблагоприятной симптоматики способно предупреждать снижение качества жизни. В соответствии с существующим алгоритмом основу лечения среднетяжелого интермиттирующего и персистирующего АР составляют интраназальные КС (табл. 2). При выборе КС следует ориентироваться на доказательную базу, подтверждающую эффективность и безопасность препарата. В международной медицинской литературе

Продолжение на стр. 44.

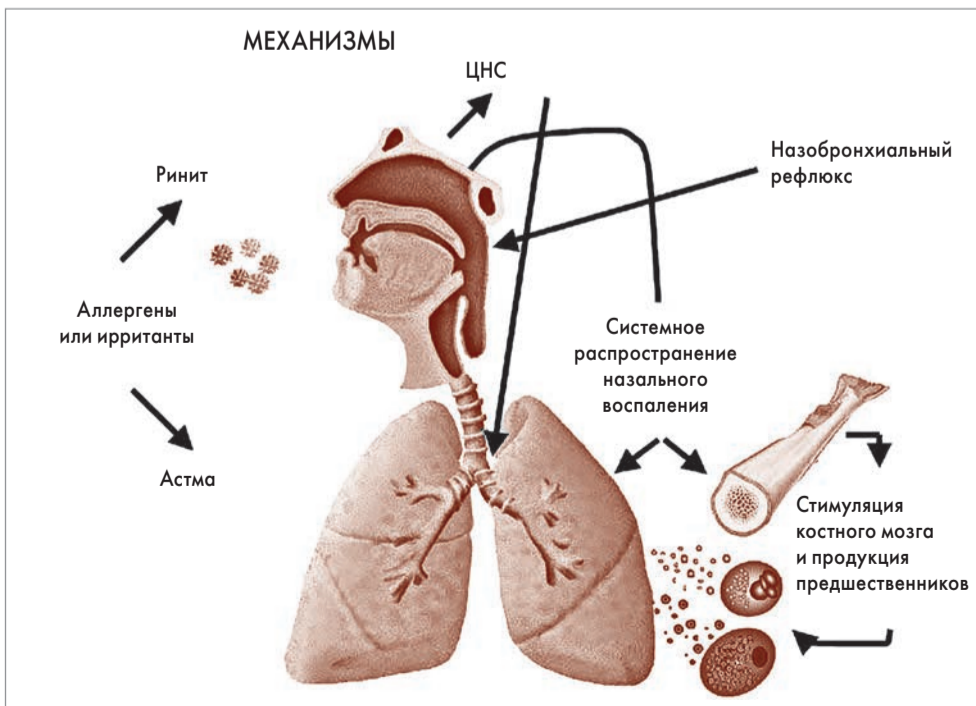


Рис. Назобронхиальное взаимодействие (Bergeron C., Hamid Q., 2008)

# ГЛЕНСПРЕЙ АКТИВ

## ЩОБ АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ НЕ ВІДПРАВИВ У НОКАУТ

**ГЛЕНСПРЕЙ АКТИВ**  
Мометазону фуолат і Азеластину гідрохлорид

Спрей назальний, дозовий  
150 доз

1 флакон містить 14,175 г препарату

**ВДАЛА КОМБІНАЦІЯ ПРОТИ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ**

glenmark



### Бразильские фермерские зрелые сыры как источник протеолитических молочнокислых бактерий, способных уменьшать выраженность аллергии на коровье молоко

**Цель** исследования состояла в том, чтобы получить молочнокислые бактерии (МКБ), способные гидролизовать иммунореактивные белки молока; оптимизировать процесс гидролиза, определить кинетику протеолиза и проверить безопасность выбранного гидролитического штамма.

**Методы и результаты.** Бразильский сыр использовался в качестве источника МКБ, способных гидролизовать основные молочные аллергены. Протеолитические изоляты были подвергнуты полимеразной цепной реакции (ПЦР) со случайной амплификацией полиморфной ДНК для характеристики клонального разнообразия.

С помощью секвенирования рекомбинантной 16S ДНК были идентифицированы 3 протеолитических штамма: *Enterococcus faecalis* VB43, который гидролизует  $\alpha$ -S1-,  $\alpha$ -S2- и  $\beta$ -казеины,  $\alpha$ - и  $\beta$ -лактоглобулин (частичный гидролиз); *Pediococcus acidilactici* VB90 и *Weissella viridescens* VB111, которые вызывают частичный гидролиз  $\alpha$ -S1- и  $\alpha$ -S2-казеинов. *E. faecalis* VB43 показал отрицательный результат на гены вирулентности *asa1*, *agg*, *efaA*, *hyl*, *esp*, *cyLL*, *cyLLS* и положительный – для генов *ase* и *gelE*. Этилендиаминтетрауксусная кислота ингибировала протеолиз, что указывает на то, что основными протеазами *E. faecalis* VB43 являются металлопротеазы.

**Выводы.** Бразильский фермерский сыр является хорошим источником МКБ, способных гидролизовать аллергенные белки молока. Один из изолятов (*E. faecalis* VB43) продемонстрировал выдающуюся активность против этих белков и показал отсутствие большинства тестируемых генов вирулентности. *E. faecalis* VB43 имеет хороший потенциал для производства гипоаллергенных молочных продуктов.

[Biscola V. et al. Brazilian artisanal ripened cheeses as sources of proteolytic lactic acid bacteria capable of reducing cow milk allergy. J Appl Microbiol. 2018.](#)

### Аллергия на гипоаллергенный лак для ногтей: существует ли она?

В составе лака для ногтей основным аллергеном, вызывающим аллергический контактный дерматит (АКД), является тосиламидформальдегидная смола (TSFR). Так называемые гипоаллергенные лаки для ногтей, как правило, не содержат агентов, вызывающих аллергические реакции. В независимом исследовании были изучены коммерчески доступные продукты и их составы. Было отмечено, что в продукции большинства брендов присутствует хотя бы один компонент, способный вызвать аллергическую реакцию; поэтому последняя может возникать даже при использовании гипоаллергенных покрытий. Проводилось исследование каждого конкретного аллергена с помощью патч-теста, поскольку причиной аллергии может быть более одного компонента и нужно проверить точный состав каждого продукта.

Большинство аллергических реакций на лак для ногтей и другие продукты для ухода за ногтями обусловлены TSFR. Реакция на этот аллерген положительна в 6,6% контактных тестов. TSFR широко используется, поскольку придает лаку устойчивость и блеск. После начала производства лаков для ногтей, не содержащих TSFR, были обнаружены новые аллергены, такие как формальдегид, полиэфирная смола, дихлорэтилен, амилацетат, фталаты, гуанин, акрилат, сульфонамид и нитроцеллюлоза, которые также могут провоцировать развитие АКД.

В последнее время широко используются шеллак, акриловый лак, предназначенный для длительного и стойкого покрытия ногтей, эти продукты тоже приводят к развитию АКД. Его клинические проявления разнообразны: могут возникать ониходистрофия, онихолиз и паронихии; однако в большинстве случаев отмечается экзема на пальцах, шее, лице, губах и веках. Это происходит потому, что компоненты являются водорастворимыми. Следовательно, реакция запускается не вскоре после нанесения продукта, а лишь после контакта с водой. При диагностике АКД, ассоциированного с использованием лака для ногтей, следует учитывать анамнез и результаты контактных тестов.

В настоящее время доступно несколько вариантов так называемого гипоаллергенного лака для ногтей, то есть с более низким аллергическим потенциалом. Большинство из них не содержат определенных агентов, которые считаются наиболее распространенными сенсибилизирующими факторами. Тем не менее всегда имеется риск развития АКД, если специфический аллерген, вызывающий реакцию, не подвергался надлежащему исследованию или не определен точный состав продукта.

**Методы и результаты.** Чтобы оценить наличие потенциально аллергенных веществ в так называемых гипоаллергенных или антиаллергенных лаках для ногтей, образцы подверглись анализу химического состава и алергологическому тестированию. Исследуемые аллергены включали толуол, формальдегид, дибутилфталат, TSFR, эпоксидную смолу и сульфаниламид. Данные регистрировались и сравнивались с литературными источниками.

Было обнаружено, что 25 брендов лака для ногтей имеют гипоаллергенные или антиаллергенные линии. В продуктах 10 из них (40%) не было обнаружено ни одного из исследуемых аллергенов, в то время как лаки 15 (60%) брендов содержали по крайней мере один компонент, способный вызывать АКД.

Из 25 протестированных брендов в 15 обнаружен один или несколько аллергенов, 13 (52%) содержали эпоксидную смолу, 11 (44%) – TSFR; 2 (8%) – формальдегид; 2 (8%) – сульфонамид, 1 (4%) – толуол.

**Выводы.** Представленные данные показывают, что большинство марок лака для ногтей (60%), считающихся безопасными, содержат в своем составе TSFR или другие вещества, которые потенциально способны вызывать кожные реакции. Соответственно, алергологическое тестирование гипоаллергенных лаков для ногтей должно проводиться. Кроме того, лицам с АКД необходимо предварительно изучить состав продукта независимо от наличия/отсутствия указаний о его гипоаллергенности на этикетке.

[Militello G. Contact and primary irritant dermatitis of the nail unit diagnosis and treatment. Dermatol Ther. 2007; 20: 47-53.](#)

[Lazzarini R. et al. An Bras Dermatol. 2017 May – Jun.](#)

### Противовоспалительные свойства непсихотропного каннабиноида каннабидиола в экспериментальном лечении АКД

Фитоканнабиноиды модулируют воспалительные реакции, регулируя продукцию цитокинов в нескольких экспериментальных моделях воспаления. Было показано,

что активация каннабиноидных рецепторов 2 типа (CB2) снижает продукцию моноцитарного хемотаксического протеина-2 (MCP-2) в человеческих кератиноцитах, стимулированных полиинозин-полицитидиловой кислотой – поли-(I: C) – в модели АКД in vitro. Целью исследования было изучить, имели ли непсихотропные каннабиноиды, такие как каннабидиол (CBD), противовоспалительный эффект в этой экспериментальной модели АКД.

**Методы.** Кератиноциты стимулировали поли-(I: C) и определяли высвобождение хемокинов и цитокинов в присутствии CBD либо других фитоканнабиноидов (таких как CBDA, CBDV, CBDVA, CBC, CBG, CBGA, CBGV, THCV, THCVA) и антагонистов каннабиноидных рецепторов 1 типа (CB1), CB2 или транзитный рецепторный потенциал ванилоидных рецепторов 1 типа. Также была измерена жизнеспособность кератиноцитов после воздействия фитоканнабиноидов. Клеточные уровни эндоканнабиноидов (анандамид (AEA), 2-арахидоноилглицерин – 2-AG) и связанных с ними молекул (пальмитоилэтанолламид, олеоилэтанолламид) были количественно определены в поли-(I: C)-стимулированных кератиноцитах, обработанных CBD.

**Результаты.** Было отмечено, что в поли-(I: C)-стимулированных кератиноцитах человека CBD повышал уровни AEA и дозозависимо ингибировал поли-(I: C)-индуцированное высвобождение MCP-2, интерлейкина 6 и 8, фактора некроза опухоли. Это первая демонстрация противовоспалительных свойств CBD в экспериментальной модели АКД.

[Petrosino S. et al. Anti-inflammatory Properties of Cannabidiol, a Nonpsychotropic Cannabinoid, in Experimental Allergic Contact Dermatitis J Pharmacol Exp Ther. 2018 Jun; 365 \(3\): 652-663. doi: 10.1124/jpet.117.244368. Epub 2018 Apr 9.](#)

### Сравнение клинической эффективности сальбутамола с использованием компрессорных и mesh-небулайзеров у детей с астмой

В лечении астмы используются ультразвуковые, компрессорные и электронно-сетчатые (mesh) небулайзеры. Сообщается, что mesh-небулайзеры имеют лучшую эффективность ингаляции. Данное исследование было направлено на подтверждение большей эффективности mesh-небулайзеров по сравнению с компрессорными небулайзерами в лечении педиатрических пациентов с бронхиальной астмой (БА).

**Методы.** Участники (88 детей в возрасте до 6 лет) получали лечение в педиатрической клинике Мураяма (Япония). Частоту сердечных сокращений, газовый состав крови, сатурацию кислорода в артериальной крови оценивали до и после терапии с помощью mesh-небулайзера (n=43) или компрессорного небулайзера (n=45) с использованием ингаляционного раствора сальбутамола (0,2 мл для детей  $\geq$  2 лет, n=51; 0,1 мл для детей <2 лет, n=37).

**Результаты.** За исключением времени ингаляции, клинические данные не различались между группами. В обеих группах частота сердечных сокращений значительно возрастала у пациентов, получавших 0,2 мл (1000 мкг) сальбутамола.

**Выводы.** Требуемое время ингаляции для mesh-небулайзера превосходило таковое для компрессорного небулайзера. У детей  $\geq$  2 лет с легкими приступами астмы наблюдалось значительное повышение частоты сердечных сокращений в обеих группах. Доза сальбутамола (0,2 мл для детей старше 2 лет), используемая для купирования легких приступов астмы, должна быть пересмотрена.

[Galindo-Filho V.C., Ramos M.E., Rattes C. et al. Radioaerosol pulmonary deposition using mesh and jet nebulizers during noninvasive ventilation in healthy subjects. Respiratory Care. 2015, vol. 60, no. 9, pp. 1238-1246.](#)

[Murayama N. et al. Comparison of the Clinical Efficacy of Salbutamol with Jet and Mesh Nebulizers in Asthmatic Children. Pulm Med. 2018.](#)

### Аллергические заболевания у детей с СДВГ: систематический обзор и метаанализ

Сообщения о частых проявлениях аллергических заболеваний у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) являются предметом растущего клинического интереса. Однако доказательства, подтверждающие связь между СДВГ и аллергиями, непоследовательны и подлежат систематической проверке. Целью данной работы было собрать и оценить имеющиеся данные исследований о связи между СДВГ и аллергическими заболеваниями у детей.

**Методы.** Поиск в базах данных MEDLINE, EMBASE, CINAHL и библиотеке Кокрановского сотрудничества был завершен 23.11.2015. Критериями включения служили оценка аллергических заболеваний у детей в возрасте  $\leq$  18 лет с диагнозом СДВГ и наличие отдельной группы сравнения. Рассматривались любые сравнительные исследования, как рандомизированные контролируемые, так и обсервационные. Два автора обзора независимо оценили качество выбранных исследований с использованием проверенных инструментов и провели метаанализ в соответствии с рекомендациями Кокрановского сотрудничества.

**Результаты.** Всего в систематический обзор были включены 5 соответствующих критериям исследований. Метаанализ показал связь между наличием СДВГ и астмой по сравнению с контрольными группами (КР 1,80; 95% ДИ 1,57-2,07; 5 исследований, низкий уровень доказательств), но не выявил связи между пищевой аллергией и СДВГ (КР 1,13; 95% ДИ 0,88-1,47; 3 исследования, очень низкий уровень доказательств). Вероятность возникновения аллергического ринита, атопического дерматита и аллергического конъюнктивита была несколько выше у детей с СДВГ по сравнению с таковой у участников контрольных групп.

**Выводы.** Результаты этого обзора и метаанализа показывают, что дети с СДВГ чаще страдают астмой, аллергическим ринитом, атопическим дерматитом и аллергическим конъюнктивитом, чем их сверстники без СДВГ.

[Chang H.Y., Seo J.-H., Kim H.Y. et al. Allergic diseases in preschoolers are associated with psychological and behavioural problems. Allergy Asthma Immunol Res. 2013; 5 \(5\): 315-321. doi: 10.4168/aa.2013.5.5.315.](#)

[Miyazaki C. et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2017.](#)

Подготовила Дарья Мазепина

Н.О. Горчакова, д.м.н., професор, кафедра фармакології  
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; Т.Ю. Гоц, к.м.н., О.Ю. Галкін, д.б.н., м. Київ

# Перспективні лікарські засоби рослинного походження в гінекології при нейроендокринних синдромах

Усі захворювання гінекологічного профілю поділяються на 3 групи: до першої належать ті, що пов'язані з розвитком інфекції в організмі жінки; друга група включає патологію ендокринної системи і порушення гормонального фону; до третьої відносять патологічні стани, що супроводжуються розвитком гіперпластичних або дистрофічних змін, та пухлинні процеси. Використання лікарських рослин може бути корисним при лікуванні багатьох гінекологічних захворювань.

На сьогодні третину лікарських засобів отримують саме з рослинної сировини. Різні рослини використовують для лікування дисменореї, маткових кровотеч, клімаксу. Найчастіше в гінекології застосовуються квітки календули; насіння, корені та листя петрушки; квітки та листя прутняку звичайного; квітки та листя гадючника в'язолистого; трава та квітки підмаренника справжнього та ін.

## Календула лікарська (*Calendula officinalis* L.)

Лікувальні властивості календули, однорічної рослини сімейства айстрових, використовуються протягом тисячоліть у народній та офіційній медицині. Сировиною є квіткові корзинки та квіткові язички, які призначають у вигляді настоїв і настоек. Квіткові корзинки містять β-каротин, лікопін, віолаксантин, рубіксантин, неолікопін А, цитраксантин, флавохром, флавоксантин і хризантемаксантин. Загальна кількість цих каротиноїдів у квітках – близько 3%. Крім того, квіткові корзинки містять аскорбінову кислоту, ефірну олію (0,02%), смоли (3,44%), слиз (до 4%), у тому числі азотомісний (до 1,5%), альбуміни (0,64%), кислоти – яблучну (6,84%), пентадецилову та сліди саліцилової; незначну кількість алкалоїдів.

Препарати з календули мають протизапальну, бактерицидну, гіпотензивну, заспокійливу, кардіотонічну дію. Бактерицидні властивості календули суттєво виражені відносно низки збудників, особливо стафілококів і стрептококів. Фармакологію настою, соку та порошку календули продовжують досліджувати. Препарати календули широко використовуються офіційною та народною медициною. У гінекологічній практиці ці засоби призначають для лікування ерозій шийки матки, трихомонадних кольпітів (у вигляді спринцювань розчином настою календули). Настій і настоянку рослини з успіхом застосовують при аменореї й олігоменореї як регулятор менструального циклу. У клізмах календулу призначають у терапії проктитів і парaproктитів. Календула широко застосовується при захворюваннях порожнини рота та горла, гінгівітах, пародонтитах і молочниці в дітей. Настоянку календули часто використовують для лікування ангіни у вигляді полоскань як самостійно, так і в комплексі із сульфаніламидами та антибіотиками.

При пародонтиті календулу застосовують шляхом рясної іригації порожнини рота до і після видалення зубних відкладень, шляхом закладання в патологічні ясеневі кармани турунд, змочених концентрованим розчином настою календули. У домашніх умовах при пародонтиті замість чищення зубів рекомендують полоскати порожнину рота 2% розчином настою календули. Останню застосовують також при блефаритах. У хворих з тяжкими рецидивуючими лусковими блефаритами вже після перших процедур відмічалось значне покращення, а наприкінці лікування (близько 20 змашувань) у переважної більшості пацієнтів мало місце повне клінічне одужання.

Як зміцнювальний засіб нагідки лікарські застосовують у разі дистрофічних процесів у слизових

оболонках різних відділів травного тракту. Рослина досить ефективна при шлунково-кишкових захворюваннях: гастриті, коліті, ентероколіті, а також при запаленні жовчних шляхів. Указують на її здатність підвищувати апетит. Календулу широко використовують при запальних захворюваннях печінки (жовтяниці, гепатитах) та хворобах селезінки. Настій, настоянка та відвар квіток діють як сечогінні та потогінні засоби при хворобах сечового міхура (утворенні каменів і піску), скрофульозі, рахіті, запамороченні, бронхіті, гастриті, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки. Препарати календули застосовують також і в лікуванні серцевих захворювань, що супроводжуються серцебиттям, задишкою та набряками. Підсилюючи серцеву діяльність, календула забезпечує зменшення набряків. Цьому сприяють також притаманні рослині сечо- та потогінні властивості. У клінічних умовах настоянка календули добре переносилася хворими. У зв'язку з низькою токсичністю максимальна доза препарату не встановлена.

## Льончик звичайний (*Linaria vulgaris* Mill.)

Ця багаторічна рослина сімейства норичникових має у своєму складі алкалоїд пеганін, флавоноїдні глікозиди, лінарин, що розщеплюється на акацетин та рутинозу; неолінарин, що утворює після розщеплення пектолінаригенін та рутинозу; пектолінарин. У траві містяться фітостерин, Н-трикантан та невелика кількість аскорбінової кислоти. Значний внесок у фармакологічну дію препаратів на основі льонку звичайного робить алкалоїд пеганін.

Найбільш детально вивчені токсикологічні та фармакологічні властивості алкалоїду пеганіну. З'ясовано, що він викликає у тварин загальне збудження та підвищення рухової активності. Крім пеганіну, льончик містить флавоноїди. Встановлено, що настоянка льонку підвищує артеріальний тиск, водночас збільшує пульсову хвилю, а також має виражений інотропний ефект, який спостерігається з 3-5-ї хвилини після введення. Також настоянка льонку збуджує непосмуговані м'язи та підсилює сечовиділення на 27-34% упродовж 2 днів після припинення введення препарату. Останнє пояснюється стимулюючою дією на серце.

Галенові препарати льонку здавна застосовували у хворих з атонією кишечника. Доведено, що льончик діє як послаблюючий засіб, м'яко та надійно, без будь-яких побічних реакцій. Ефекти препаратів льонку проявлялися і при хронічних запорах. Льончик малотоксичний, навіть тривале застосування не викликало небажаних явищ.

Клінічні випробування льонку проводяться з 1958 р., після того як був досліджений пеганін і відкриті його цінні фармакологічні властивості. Алкалоїд пеганін використовували при атоніях, парезах, паралітичній кишкової непрохідності, зумовлених оперативним втручанням (видалення тромбованих вен нижніх кінцівок, компресійні переломи хребта тощо). Зазвичай через 2 дні розпочиналося самостійне відходження газів,



Н.О. Горчакова

покращувалася перистальтика кишечника. В окремих випадках дія наступала вже через 2 год. Ефективність пеганіну в цьому відношенні перевищувала таку інших подібних препаратів. У пацієнтів з м'язовою дистрофією пеганін сприяв покращенню загального стану, збільшенню сили м'язів, підвищенню обсягу активних рухів у суглобах кінцівок; іноді спостерігали появу втрачених раніше сухожильних рефлексів, нормалізацію показників електростимуляції м'язів, в окремих випадках – зменшення вмісту креатиніну в сечі. Ефективність використання пеганіну при міопатіях проявлялася значним збільшенням амплітуди електричних коливань при суб'єктивному відчутті наростання м'язової сили, відновленням сухожильних рефлексів, відсутніх протягом декількох років, збільшенням обсягу рухів тощо.

У народній медицині льончик широко використовується як сечогінний, послаблюючий, протиглистний засіб, а також при жовтяниці, хворобах серця та ін.

Завдяки біологічним активаторам, що містяться в льонку звичайному, настій та екстракт рослини усувають ниючий біль при сечокам'яній хворобі, діють як діуретики при сечокиислому діатезі, особливо при фосфатурії. Наявність у льонку великої кількості органічних кислот забезпечує кисле середовище сечі при сольовому діатезі та запальних процесах у сечовивідних шляхах. З переходом лужної реакції сечі в кислу різко зменшується виділення кристаліків сечових солей.

У невеликій кількості льончик вживають при головному болю з блюванням (синдром Мен'єра) та нічному нетриманні сечі. Чай з трави льонку використовують при хворобах печінки. У комбінації з дубовою корою та травою водяного перцю препарати льонку застосовують при геморої у вигляді мазі на свинячому жирі. При введенні мазі в пряму

Таблиця. Використання рослинних препаратів при ендокринній гінекологічній патології

Склад	Показання
<i>Vitex agni casti fructuum extract</i> (екстракт плодів прутняку звичайного)	Застосовується в жінок при порушеннях менструального циклу, пов'язаних з недостатністю жовтого тіла, ПМС, мастодинії (масталгії)
<i>Agnus castus</i> (прутняк звичайний) <i>Caulophyllum thalictroides</i> (стеблелист василісникоподібний) <i>Syclamen europaeum</i> (фіалка альпійська) <i>Strychnos ignatia</i> (грудошник гіркий) <i>Iris versicolor</i> (півник різнобарвний) <i>Lilium tigrinum</i> (лілея тигрова)	Симптоматичний засіб, що застосовується при ПМС, порушеннях менструального циклу, фіброзно-кістозній мастопатії і безплідді, зумовлених недостатністю жовтого тіла
<i>Vitex agnus castus</i> (прутняк звичайний) <i>Zingiber officinale</i> (імбир садовий) <i>Trigonella foenum-graecum</i> (пажитник сінний) <i>Malus sylvestris</i> L. (яблуна лісова)	Призначається жінкам з порушенням менструального циклу, фіброзно-кістозною мастопатією, безпліддям. Має протипухлинну та імуномодулюючу дію
<i>Filipendula vulgaris</i> Moench (корінь гадючника звичайного) <i>Petroselinum radix</i> (корінь петрушки кучерявої) <i>Arium radix</i> (корінь селери) <i>Galii herba</i> (трава підмаренника справжнього) <i>Linariae herba</i> (трава льонку звичайного) <i>Flores Calendulae</i> (квітки нагідок)	Використовується при порушеннях менструального циклу (ПМС, альгодисменореї, дисменореї), фіброзно-кістозній мастопатії ретенційних кістах яєчників. У складі комплексної терапії – при гіперплазії ендометрія, фіброміомі матки, ендометріозі, синдромі полікістозних яєчників

кишку відмічаються знеболання, зниження явищ запалення. Зовнішньо настій льонку зазвичай застосовують для обмивань, компресів при геморої, фурункульозі, виразках, різних хворобах шкіри.

#### Гадючник в'язолистий (*Filipendula ulmaria L.*)

У квітках цієї багаторічної трав'янистої рослини з родини розових міститься до 0,2% ефірної олії, саліцилова кислота, барвники та дубильні речовини, від 4 до 9,7% флавоноїдів, вищі жирні кислоти, віск; у листі та пагонах – до 11% протеїну, 3% жиру, 33% клітковини, до 6% золи та до 300 мг вітаміну С. Крім того, знайдено фенолкарбонові кислоти та їхні похідні (як-от кофейна, елагова), від 3,6 до 16,8% дубильних речовин, від 9,6 до 10,7% флавоноїдів, катехинів. На додачу до зазначених компонентів у корені гадючника є метилсаліцилова ефірна олія, завдяки чому він може замінити хімічний препарат метилсаліцилат. У вітчизняній та західноєвропейській народній медицині використовують підземні та наземні частини рослини. Гадючник виявляє антиспастичну та в'язучу дію при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, а також ранозагоювальну, гемостатичну, потогінну та сечогінну активність. З урахуванням присутності саліцилового глікозиду рослину застосовують в терапії ревматизму, застуди та подагри. Відваром підземної частини рослини та квіток лікують нервові захворювання, гіпертонічну хворобу, кашель. Його рекомендують як антигельмінтний, болезаспокійливий засіб. У тибетській та монгольській народній медицині наземна частина застосовується при захворюваннях легенів, органів травлення, а також як жовчогінний та косметичний засіб. Настойка трави гадючника в'язолистого має антибактеріальні властивості, сприяє швидшому загоєнню ран, виразок, опіків. Корені гадючника в'язолистого застосовують у лікуванні ревматизму, запалення верхніх дихальних шляхів, сечових шляхів, геморою, для промивання гнійних ран, виразок, фурункулів. Відвар кореневищ з коренями вживають при лейкозах, проносі, геморої, ревматизмі, гінекологічних захворюваннях, хворобах травного тракту, ендометріозі, мастопатії, кровотечах, післяпологових ускладненнях. Місцево цей відвар використовують в лікуванні виразок, ран, фурункулів, для спринцювання при наявності виділень білого кольору з піхви.

#### Підмаренник справжній (*Galium verum L.*)

Хімічний склад підмаренника, багаторічної трав'янистої рослини з родини маренових, наразі не вивчений. Відомо лише, що в ньому наявні глікозид асперулозид, аскорбінова кислота, пігментні речовини. Підмаренник справжній має сечогінну, протизапальну, знеболювальну, кровоспинну, депуративну, ранозагоювальну та седативну дію.

Підмаренник справжній широко використовується в народній медицині. Настій трави разом з квітками вживають при діареї, гастриті, жовтяниці, запальних захворюваннях нирок і печінки, набряках, епілепсії, істерії, конвульсіях у дітей, а також при захворюваннях шкіри. При дизентерії з різями в животі приймають порошок трави. Відвар трави підмаренника використовують також для ванн, обмивань, примочок і компресів при псоріазі. При скрофульозі, абсцесах і фурункулах застосовують мазь: траву з квітками розтирають з вершковим маслом. Порошок квіток підмаренника сприяє швидкому загоєнню опіків, виразок і кровоточивих ран. Виражений протизапальний ефект спостерігався при лікуванні гострого пієліту та гострого циститу.

#### Петрушка городня (кучерява) (*Petroselinum sativum L.*)

Це дворічна трав'яниста рослина з родини зонтичних. З лікувальною метою використовують її насіння, рідше – корені та листки. Насіння петрушки городньої містить ефірну олію (близько 2,4-3,2%), апіол (18%), міристицин (10%), алілтетраметоксибензол (38%), флавоноїди (1,12-1,87%), у т.ч. апіїн (1,4%), лютеолінапіозид, жирну олію (гліцериди петрозелінової та петрозелідонової кислот), бергаптен, кумарин. Апіол і міристицин посилюють

скорочення непосмугованих м'язів. У корені петрушки є ефірна олія (0,05-0,08%), апіол, міристицин, флавоноїди (апіїн, ін.), інозит, слизисті сполуки, смоли і цукри; у листках – каротин, лютеолін, апігенін, аскорбінова кислота. Завдяки діуретичним та спазмолітичним властивостям препарати петрушки застосовуються в народній медицині як сильний сечогінний та потогінний засіб при сечокам'яній хворобі, інших захворюваннях сечостатевої системи, набряках серцевого походження. Для лікування хвороб сечовивідних шляхів здебільшого використовують насіння рослини. Сечогінні властивості зумовлені наявністю ефірної олії і флавоноїдів. У зв'язку з тим, що біологічно активних речовин набагато більше в насінні, ніж у коренях, дія препаратів насіння значно сильніша. Ефірна олія петрушки сприяє збільшенню виділення сечі, розширює кровоносні судини і знижує артеріальний тиск. Сечогінні властивості флавоноїдів тісно пов'язані з їхньою спазмолітичною дією. Так, апіїн усуває спазм ізольованої кишки кроля в експерименті дещо слабкіше від папаверину. Ефірна олія та настойка насіння петрушки у великих дозах мають певний вплив на функцію центральної нервової системи. Надмірно великі дози посилюють скоротливість матки, викликають передчасну менструацію і можуть стати причиною абортів. Водні екстракти, які містять мало ефірної олії, не мають таких різко виражених властивостей. У народній медицині відвар насіння або коренів петрушки городньої застосовують як засіб, що викликає апетит і прискорює травлення. Його п'ють при хворобах нирок, сечового міхура, кольках і спазмах кишок, при метеоризмі та для регуляції менструального циклу. Розтерте насіння рослини в минулому вживали при малярії замість хініну. Свіжі листки петрушки прикладають до уражених місць при абсцесах, забитті, комариних і бджолиних укусах для зменшення запального процесу і болю. З цією метою використовують також свіжий сік листків. Товчене насіння втирають у шкіру голови при облісінні та педикульозі. Петрушку використовують і як косметичний засіб. Міцним відваром коренів, змішаним із соком лимона, змазують вранці та ввечері ластовиння і темні пігментні плями на шкірі.

#### Селера пахуча (*Apium graveolens L.*)

Дворічна трав'яниста рослина з родини зонтичних; з лікувальною метою в народній медицині використовують корені, траву і насіння. Хімічний склад селери достеменно не вивчений, лише відомо, що рослина містить велику кількість солей калію і натрію, глікозиди, щавлеву кислоту, пурини, ефірну олію, невелику кількість вітамінів С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР. Найвищий уміст вітамінів у молодому листі (переважають вітамін С та каротин).

Селеру пахучу використовують в народній медицині як сечогінний, депуративний, протиалергічний засіб. Здавна підмічена здатність селери підвищувати загальний тонус організму та підсилювати фізичну і розумову працездатність. У народній медицині багатьох країн настій коренів і листків селери пахучої застосовують при метеоризмі, як сечогінний засіб – при набряках, послаблюючий – при запорах. Її настої вживають також при хворобах нирок, сечового міхура, подагрі, поліартриті і як протиалергічний засіб при кропив'янці, лишаях й інших ураженнях шкіри. Настій насіння рослини використовують проти метеоризму при атонії кишок; він особливо ефективний при дисменореї та аменореї. Селеру пахучу застосовують при пухлинах, що супроводжуються запаленням, «дерев'янистих» флегмонах, а також при забоях – як розсмоктувальний та болезаспокійливий засіб. Настоем коренів і листків селери пахучої обмивають гнійні рани та виразки. До них також прикладають свіжі подрібнені листки або мазь, приготовану з розтертих листків рослини та вершкового масла або соняшникової олії.

#### Вітекс священний (*Vitex agnus-castus L.*)

Рослина належить до родини вербенових. Лікарською сировиною є листя, квітки, плоди, гілки,

рідше кора. До основних груп біологічно активних речовин вітексу священного належать іридоїди, флавоноїди, дитерпени, прогестини, ефірні олії та кетостероїди. За хімічним складом переважають флавонові похідні: кемферол, вітексин, кверцетагетин і кастицин; дещо менше апігеніну, лютеоліну, цинарозиду. Виявлені також флаванони (орієтин, ізокемпферид). Виділені із сировини вітексу священного флавоноїди мають широкий спектр фармакологічної дії: протипухлинну (апигенін, кастицин), дофамінергічну (вітексин), гіпоглікемічну (лютеолін), антиоксидантну, протизапальну та ін. Ферулова, кавава та хлорогенова кислоти, ймовірно, зумовлюють високу протисудомну й седативну активність витяжок. Одними з головних біологічно активних речовин у рослинній сировині вітексу священного є іридоїди. Серед іридоїдних глікозидів, виділених з листя і плодів вітексу священного, велике значення має агнузид. Особливістю агнузиду, виділеного з рослин роду *Vitex L.*, є його естрогеноподібна, а також потужна фунгіцидна активність. У листі та квітках вітексу священного присутні невеликі кількості прогестерону, гідроксипрогестерону, тестостерону, епігестостерону, андростендіону. Можливо, означені біологічно активні речовини доповнюють дію вітексину та агнузиду, створюючи потужний комплекс з естрогеноподібною дією на організм.

Вітекс священний використовується в медицині понад 2 тис. років. У народній медицині відваром і настійкою з плодів, листя і кори здавна лікують хвороби печінки, селезінки, безпліддя, мастопатію, міому в жінок, імпотенцію у чоловіків, малярію. Плоди використовують як пряність, замітник перцю. Клінічні дослідження доводять, що плоди вітексу священного полегшують перебіг передменструального синдрому (ПМС) при недостатності жовтого тіла, менопаузальних симптомів. Завдяки дофамінергічному ефекту вітекс священний застосовується при недостатності лактації, болях у молочних залозах. Побічні ефекти при його використанні виникають рідко і включають у себе висипи, головний біль, посилення менструальних кровотеч.

Екстракт рослини має прогестероноподібну дію, сприяє продукції фолікулоstimулюючого гормону, вивільненню лютеїнізуючого гормону. Вітекс виявляє дофамінергічну активність, пригнічує секрецію пролактину, зв'язуючи D<sub>2</sub>-дофамінергічні рецептори гіпофіза. Підтверджено його протизапальні, антимікробні, седативні, бактерицидні, антифунгальні та знеболювальні властивості. Екстракт вітексу священного знижує рівень пролактину, який, своєю чергою, регулює рівень статевих гормонів і гонадотропінів. Пролактин впливає на емоційну поведінку людини. Підвищена концентрація цього гормону може призвести до порушень менструального циклу і мастопатії. Вітекс священний (прутняк звичайний) та інші лікарські рослини використовуються як самостійно, так і в складі лікарських засобів.

#### Використання фітопрепаратів у терапії гінекологічної патології

Засоби на основі лікарських рослин широко застосовуються в лікуванні захворювань жіночої репродуктивної системи (табл.).

Індивідуалізація лікування з урахуванням особливостей організму конкретного пацієнта, умов його життя, характеру захворювання є основою принципу адекватності фітотерапії.

Перевірене часом використання суміші лікарських рослин – гадючника, селери, петрушки, нагідок, льонку звичайного, підмаренника, прутняку звичайного – внесли великий емпіричний досвід у народну медицину в аспекті лікування ендокринних гінекологічних захворювань. Це заклало основу для формування традиційних схем фітотерапії, ефективність яких стала предметом дослідження та подальших розробок наукової медицини.

# ТРАЙКОР® 145 МГ

Фенофібрат

## Достовірне зниження прогресування діабетичної ретинопатії #1,2

- Зниження ретиальної експресії фактора росту ендотелію судин (VEGF)<sup>1-3</sup> і неоваскуляризації сітківки<sup>\*3,5,6</sup>
- Зменшення апоптозу пігментного епітелію сітківки, проникності судин<sup>\*1,5</sup> і розвитку макулярного набряку<sup>2</sup>

\* При цукровому діабеті 2 типу та існуючій діабетичній ретинопатії \* Експериментальні дані Nanocrystal – нанокристалл

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Трайкор® 145 мг.
2. Keech AC et al. Lancet. 2007;370:1687-97.
3. Abcouwer S.F. et al. DIABETES, 2013, VOL. 62: 36-38.
4. Pathak K. et al. Clin Pharmacokinet (2015) 54:325-357.
5. Simo R. et al. Curr Diab Rep (2015) 15: 24.
6. Royle P, Mistry H, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, et al. Health Technol Assess 2015;19(51).

**КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ТРАЙКОР® 145 МГ. Реєстраційне посвідчення №UA/7921/01/01, дійсне безстроково.**

**Склад:** діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату; допоміжні речовини: сахароза, натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат та ін. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Фібрати. Код АТХ C10A B05. **Показання.** Трайкор® 145 мг показаний як доповнення до дієти та інших немедикаментозних методів лікування (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) при таких станах: тяжка гіпертригліцеридемія з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності або без нього; змішана гіперліпідемія у випадках, коли застосування статинів протипоказане або є непереносимість статинів; змішана гіперліпідемія у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, на додаток до терапії статинами, коли рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності адекватно не контролюється. **Діабетична ретинопатія:** Трайкор® 145 мг показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та існуючою діабетичною ретинопатією. **Протипоказання.** Печінкова недостатність (включаючи білярний цироз печінки та нез'ясовані персистуючі порушення функції печінки). Встановлені захворювання жовчного міхура. Тяжкі хронічні захворювання нирок. Хронічний або гострий панкреатит, крім випадків гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою гіпертригліцеридемією. Встановлена фотоалергія або фототоксичні реакції у період лікування фібратами або кетопрофеном. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у розділі «Склад». Також Трайкор® 145 мг не слід застосовувати пацієнтам з алергією на арахіс, арахісову олію або соєвий лецитин, або подібні продукти через ризик виникнення реакцій гіперчутливості. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Фенофібрат посилює дію пероральних антикоагулянтів та може підвищувати ризик кровотечі. Рекомендується зменшити дозу антикоагулянтів приблизно на 1/3 на початку лікування і в подальшому поступово корегувати її відповідно до МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Ризик серйозного токсичного впливу на м'язи підвищується при одночасному застосуванні фібрату з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або іншими фібратами. При супутньому застосуванні фенофібрату та глітазонів відзначалися випадки зворотного парадоксального зниження рівня холестерину ЛПВЩ. Тому рекомендується контролювати рівні холестерину ЛПВЩ при застосуванні комбінації цих препаратів та припинити їх застосування, якщо рівень холестерину ЛПВЩ стає заниженим. За пацієнтами, які одночасно застосовують фенофібрат та препарати, що метаболізуються CYP2C19, CYP2A6 та особливо CYP2C9 і мають вузький терапевтичний індекс, слід ретельно наглядати та у разі потреби відкоригувати дозу цих препаратів. **Особливості застосування.** Перед початком терапії фенофібратом потрібно провести необхідне лікування відповідних станів, які є причиною вторинної гіперхолестеринемії, таких як неконтрольований цукровий діабет 2 типу, гіпотиреоз, нефротичний синдром, диспротеїнемія, обструктивна хвороба печінки або алкоголізм. Як і при застосуванні інших ліпідознижувальних препаратів, у деяких пацієнтів зареєстровано підвищення рівнів трансаміназ. У більшості випадків це зростання було тимчасовим, незначним та безсимптомним. Рекомендується перевіряти рівні трансаміназ кожні 3 місяці протягом перших 12 місяців терапії та періодично у подальшому. Слід приділити увагу пацієнтам, у яких зростають рівні трансаміназ, та припинити лікування, якщо рівні АСТ та АЛТ більш ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми. У разі появи симптомів гепатиту (наприклад жовтяниці, свербіжу) та підтвердження діагнозу результатами лабораторних аналізів застосування фенофібрату слід припинити. У пацієнтів, які приймали фенофібрат, повідомлялося про виникнення панкреатиту. Це може бути наслідком недостатньої ефективності лікування пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією, прямим впливом препарату або вторинним явищем, опосередкованим каменями у жовчних шляхах або формуванням складу з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід запідозрити у пацієнтів із дифузною міалгією, міозитом, м'язовими судоманіями та слабкістю та/або вираженим підвищенням рівня КФК (у 5 разів вище верхньої межі норми). У таких випадках лікування фенофібратом слід припинити. Ризик токсичного впливу на м'язи може підвищуватися, якщо препарат застосовувати разом з іншим фібратом або інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, особливо у разі наявного захворювання м'язів. Якщо рівень креатиніну підвищується більш ніж на 50% ВМН (верхньої межі норми), лікування фенофібратом слід припинити. Рекомендується перевіряти рівні креатиніну протягом перших 3 місяців після початку лікування та періодично в подальшому. Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Лікарський засіб містить сахарозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахарози-ізомальтази, не слід приймати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Трайкор® 145 мг у період вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки користі/ризиків. Невідомо, чи фенофібрат та/або його метаболіти проникають у грудне молоко людини. Не можна виключати наявність ризику для грудних дітей, тому фенофібрат не слід застосовувати у період годування груддю. Клінічних даних щодо впливу на фертильність при застосуванні препарату Трайкор® 145 мг немає. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Трайкор® 145 мг не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Трайкор® 145 мг можна приймати у будь-який час протягом доби незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Дієтотерапію, розпочату до призначення препарату, необхідно продовжити. Під час лікування гіперліпідемії ефективність лікування потрібно контролювати шляхом визначення рівнів ліпідів у сироватці крові. Якщо через кілька місяців (наприклад через 3 місяці) не досягається адекватна відповідь на лікування, слід розглянути додаткові або інші терапевтичні заходи. **Дорослим.** Рекомендована доза становить 1 таблетку, що містить 145 мг фенофібрату, 1 раз на добу. Якщо пацієнту потрібно застосовувати фенофібрат при двох показаннях (гіперліпідемія та діабетична ретинопатія), слід приймати лише одну таблетку препарату Трайкор® 145 мг на добу. Пацієнтам літнього віку без порушення функції нирок рекомендується звичайна доза для дорослих. Пацієнтам із порушенням функції нирок необхідно зменшити дозу. При хронічних захворюваннях нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) застосування фенофібрату в наявному дозуванні 145 мг не рекомендоване. Трайкор® 145 мг не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки відповідно до даних. Безпека та ефективність застосування фенофібрату дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені і відповідні дані відсутні. Тому фенофібрат не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Найчастіше відзначені небажані реакції протягом терапії фенофібратом – це розлади травлення, порушення з боку шлунка або кишечника. Наведені далі небажані явища спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (n=2344) із взаємною частотою: Часто  $\geq 1/100$ ; Ознаки та симптоми з боку органів травлення (біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм), підвищення рівня трансаміназ, підвищений рівень гомоцистеїну в крові\*\*\*. \*\*\* Середнє підвищення рівня гомоцистеїну в крові у пацієнтів, які приймали фенофібрат, становило 6,5 мкмоль/л та було оборотним після припинення терапії фенофібратом. Підвищений ризик появи венозних тромботичних явищ може бути пов'язаний із підвищеним рівнем гомоцистеїну. Клінічна значущість цього не з'ясована. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 06.03.2018.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних закладів.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися у ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул.Московська 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81. UATRI180302

 **Abbott**

# Больные сахарным диабетом должны иметь возможность видеть: в центре внимания — Трайкор® 145 мг

По материалам научно-практической конференции с международным участием

Ophthalmic Hub 2019, 15-16 марта, г. Киев



Интерес аудитории вызвал доклад руководителя отдела диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук **Любови Константиновны Соколовой** «Современный подход к замедлению прогрессирования диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа: взгляд эндокринолога». В данной публикации в формате «вопрос — ответ» представлены

основные моменты выступления, прозвучавшего на первом пленарном заседании Ophthalmic Hub 2019.

## Является ли проблема сахарного диабета (СД) актуальной для жителей Украины?

СД является злободневной медико-социальной проблемой практически для всех стран мира. К сожалению, наша страна не исключение. Экспертная оценка статистических данных позволяет утверждать о резком росте распространенности данной патологии в Украине: в 2016 г. СД страдали 8,3% мужчин и 9,7% женщин, что в абсолютных цифрах составляло 1 338 751 человек. Принимая во внимание другую неутешительную статистику, утверждающую, что 58,2 и 56,6% наших соотечественников мужского и женского пола имеют избыточный вес, а >14% населения ведет малоподвижный образ жизни, следует ожидать увеличения популяции больных СД. Необходимо подчеркнуть еще один неблагоприятный факт: на момент подтверждения диагноза СД уровень гликозилированного гемоглобина у вновь выявленных больных превышал 9% — значение, свидетельствующее об отсутствии компенсации углеводного обмена и высоком риске развития разнообразных осложнений.

## Какие осложнения наиболее характерны для больных СД?

СД — это чрезвычайно коварное заболевание, его естественное течение может усугубляться формированием как микро-, так и макрососудистых осложнений. Изменение секреции инсулина, нарушение толерантности к глюкозе, рано развивающаяся инсулинорезистентность запускают каскад патологических реакций, первоначально приводящих к поражению микрососудов и обуславливающих появление ретино-, нейро- и нефропатии. Неконтролируемая гипергликемия, периваскулярный фиброз, нарушение регуляции кровотока, микро- и макрососудистые взаимодействия, прогрессирующая эндотелиальная дисфункция неумолимо приводят к макрососудистым осложнениям — атеросклерозу, ишемической болезни сердца, инсульту, облитерирующему атеросклерозу сосудов нижних конечностей. Порой появления этих осложнений не стоит ждать на протяжении нескольких лет, многие из них диагностируют уже на момент установления диагноза СД: 26% вновь выявленных больных СД в Украине страдают нейропатией, 17% имеют клинически значимую ретинопатию, 6,5% — нефропатию, 12% — язву стопы, а 4,3% находятся на диализе.

## Каковы факторы риска формирования диабетической ретинопатии (ДР)?

Основной фактор риска, определяющий вовлечение в патологический процесс органа зрения, — это длительность СД. В когорте больных СД 2 типа старше 30 лет, страдающих этой метаболической патологией <5 лет, ДР диагностируют у 40% пациентов, получающих инсулин, и 24% лиц, не нуждающихся в его приеме для коррекции уровня гликемии. По мере увеличения длительности СД частота встречаемости ДР резко возрастает: среди пациентов, страдающих СД на протяжении 19 лет, ДР имеют уже 84% больных, находящихся на инсулинотерапии, и 53% лиц, не принимающих инсулин. Проллиферативная ДР развивается у 2% пациентов со стажем заболевания <5 лет и у 25% больных с длительностью СД ≥25 лет.

Однако с момента возникновения ДР другим, не менее значимым фактором риска прогрессирования этого осложнения является степень компенсации гликемии. Гликемический контроль признан главным модифицируемым фактором, при помощи которого можно прогнозировать последующую трансформацию ДР от «простой» фоновой ретинопатии к ретинопатии с присоединением макулопатии, препролиферативной и пролиферативной ретинопатии вплоть до терминальной стадии заболевания — полной утраты зрения.

## Когда необходимо проводить обследование больных СД с целью диагностики ДР?

Учитывая необратимость патологических изменений на поздних стадиях заболевания, ДР следует диагностировать как можно раньше. Своевременную диагностику затрудняет первоначально бессимптомное течение ДР: на ранних стадиях больные практически не имеют никаких офтальмологических жалоб и не замечают постепенного снижения остроты зрения. Только при прогрессировании заболевания пациенты начинают предъявлять соответствующие жалобы, причем снижение остроты зрения субъективно ощущается при вовлечении в процесс макулярной области или развитии обширного преретинального кровотечения в стекловидное тело с выраженными/глубокими пролиферативными изменениями. Значимость своевременной диагностики и эффективного лечения ДР сложно переоценить: эти меры позволяют уберечь пациентов от скорбной участи — полной слепоты и инвалидности.

## С помощью каких лекарственных средств можно предотвратить развитие ДР?

Для лечения ДР используются различные препараты, однако лишь некоторые смогли подтвердить свою эффективность и безопасность в ходе широкомасштабных клинических испытаний. Одним из таких препаратов является фенофибрат: его результативность в терапии ДР убедительно доказана в проспективном исследовании ACCORD Eye (n=2865), которое являлось частью контролируемого исследования ACCORD (n=10251). Согласно дизайну ACCORD Eye, пациентов, страдавших СД на протяжении 10,0±7,1 года и имевших ДР, рандомизировали для комбинированной терапии фенофибратом (160 мг/сут) и симвастатином или плацебо и симвастатином на протяжении 4 лет. В другом, не менее масштабном исследовании FIELD (n=9795) части больных СД также проводили офтальмологическое обследование (n=1012) и рекомендовали прием фенофибрата (200 мг/сут) или плацебо. Длительность наблюдения в этом испытании составила 5 лет.

## В чем особенность исследования FIELD?

Его отличает особая тщательность в анализе достигнутых результатов. Например, первичными конечными точками являлись первичный нефатальный инфаркт миокарда и летальный исход, обусловленный ишемической болезнью сердца. В качестве вторичных конечных точек анализировали частоту развития больших сердечно-сосудистых событий, кардиоваскулярной смерти, геморрагического и негеморрагического инсульта, коронарной реваскуляризации, показатели общей смертности. Большое внимание уделялось третичным конечным точкам — сосудистой и нейропатической ампутации, нефатальному раку, прогрессирующим заболеваниям сетчатки, необходимости лазерного лечения ДР, частоте госпитализации по поводу стенокардии, также анализировались количество и продолжительность всех госпитализаций.

## Смог ли фенофибрат повлиять на первичные конечные точки?

В рамках исследования FIELD доказана способность фенофибрата снижать общее количество сердечно-сосудистых событий преимущественно за счет уменьшения случаев нефатального инфаркта миокарда на 24% (отношение рисков, ОР 0,75; 95% доверительный интервал, ДИ 0,62-0,94; p=0,01). Терапия фенофибратом ассоциировалась со снижением общего количества сердечно-сосудистых событий с 13,9 до 12,5% (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80-0,99; p=0,035). Кроме того, прием фенофибрата позволил сократить частоту проведения коронарных реваскуляризаций на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,68-0,93; p=0,003).

## Способствовало ли применение фенофибрата улучшению состояния почек?

Фенофибрат предотвращал прогрессирование нефропатии: количество пациентов, перешедших от нормоальбуминурии к микроальбуминурии или от микроальбуминурии к макроальбуминурии, в группе плацебо составило 539 (11%) человек, в группе фенофибрата — 466 (10%; p<0,05). Регресс нефропатии до нормоальбуминурии зафиксирован у 9 и 8% пациентов из основной и контрольной группы соответственно (p<0,002). Количество больных, нуждавшихся в диализе и получавших плацебо, превосходило таковое в группе фенофибрата (21 против 16%). Прием фенофибрата способствовал снижению соотношения альбумин/креатинин на 23,7% в отличие от группы плацебо, где этот показатель уменьшился всего лишь на 11,5% (p<0,001; средние различия 13,9%; 95% ДИ 9-18). Терапия фенофибратом ассоциировалась

с меньшим прогрессированием и более выраженным регрессом альбуминурии (14 и 18% соответственно; p<0,001). Скорость клубочковой фильтрации на протяжении 5 лет терапии фенофибратом снижалась менее значимо, чем в группе плацебо. Следует подчеркнуть, что зафиксированная положительная динамика отмечалась во всех подгруппах, включая пациентов, получавших блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

## Повлиял ли фенофибрат на необходимость выполнения ампутаций конечностей?

Доказано, что прием фенофибрата ассоциируется со снижением риска первой нетравматической ампутации на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,44-0,94; p=0,02), а также вероятности выполнения малых ампутаций (ниже лодыжки) — на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ 0,34-0,85; p=0,007). Фенофибрат уменьшал частоту малых ампутаций без заболеваний крупных сосудов на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,30-0,94; p=0,027). Интересно, что влияние фенофибрата на частоту первой ампутации не отличалось среди пациентов с удовлетворительным и неудовлетворительным гликемическим контролем, наличием/отсутствием дислипидемии, принимавших / не принимавших ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор РААС. Несмотря на то что снижение частоты первой, СД-обусловленной ампутации возникло только после 1,5 года терапии фенофибратом, впоследствии кривые совокупного риска, характеризующие вероятность проведения ампутации при приеме плацебо и фенофибрата, продолжали достоверно расходиться в течение 5-летнего периода наблюдения.

## Смог ли фенофибрат предотвратить вероятность развития ДР?

Вероятность развития всех видов ретинопатии на фоне приема фенофибрата достоверно уменьшалась (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56-0,84; p=0,0002), в том числе пролиферативной ДР (ОР 0,70; 95% ДИ 0,52-0,93; p=0,015) и ДР с макулярным отеком (ОР 0,69; 95% ДИ 0,54-0,87; p=0,02).

В исследованиях ACCORD Eye и FIELD терапия фенофибратом ассоциировалась со снижением прогрессирования ДР на 60% (ОР 0,40; 95% ДИ 0,26-0,61). В этих работах сообщалось об относительно быстром возникновении офтальмологических преимуществ при приеме фенофибрата: они приобретали статистическую значимость уже спустя 8 мес от начала лечения, причем благотворные эффекты фенофибрата в отношении ДР не зависели от наличия/отсутствия дислипидемии.

## Какому препарату следует отдавать предпочтение в лечении ДР?

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлен качественный оригинальный препарат Трайкор® (Abbott), содержащий 145 мг фенофибрата. Трайкор® обладает множеством полезных действий. Препарат снижает ретинальную экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ингибирует формирование капиллярной трубки. Благодаря выраженному антиангиогенному эффекту Трайкор® ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток капилляров, индуцированную основным фактором роста фибробластов, а также VEGF-обусловленную пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток. За счет антиапоптотической активности препарат уменьшает апоптоз эндотелиальных клеток и клеток пигментного эпителия сетчатки. Трайкор® обладает выраженным противовоспалительным (ингибирует синтез факторов воспаления), антиоксидантным (увеличивает секрецию супероксиддисмутазы, уменьшает оксидативный стресс), гиполипидемическим (снижает уровень триглицеридов, увеличивает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности — ХС ЛПВП) действиями. Трайкор® препятствует неоангиогенезу, уменьшает проницаемость сосудов и развитие макулярного отека, предупреждая тем самым потерю зрения. Способность предотвращать прогрессирование ДР реализуется вне зависимости от контроля липидов за счет наличия у препарата липиднезависимого механизма (снижение активности VEGF, апоптоза, воспаления, неблагоприятного влияния на эндотелий сетчатки и нейропротекции) и липидопосредованного действия (падение уровня триглицеридов, ХС липопротеинов низкой плотности, увеличение ХС ЛПВП, усиление обратного транспорта ХС и липолиза). Благодаря этим фармакологическим особенностям Трайкор® снижает прогрессирование ДР на 60%. Таким образом, прием фенофибрата (Трайкор® 145 мг) является залогом сохранения остроты зрения у лиц, страдающих СД.

Подготовила **Лада Матвеева**



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

## Виклики та реалії сучасної ендокринологічної служби: фундаментальна та прикладна наука в клінічній ендокринології



М.Д. Тронько

### Реорганізація інститутів НАМН України

На сьогодні Україна стоїть на порозі великих змін, не оминуть реформи і вітчизняну медицину. На жаль, однією з головних проблем сучасної медичної науки є недостатнє фінансове забезпечення наукових і клінічних досліджень. Зокрема, матеріально-технічна база науково-дослідних інститутів, що займаються проблемами ендокринології, фінансується на рівні приблизно 20%.

Відповідно до звіту Рахункової палати від 22.12.2016, унаслідок руйнування через постійне недофінансування системи високоспеціалізованої медичної допомоги, яку надають переважно установи НАМН, може бути втрачена відповідна клінічна база та фахівці, які нині забезпечують таку допомогу в Україні.

Однак подолання цієї проблеми все ж можливе. Існує кілька напрямів упровадження господарської діяльності з медичної практики в інститутах НАМН України: плата за послуги медичного обслуговування поза договорами, підприємницька діяльність, організація ліцензованих платних навчальних центрів та реорганізація в казенні підприємства.

Плата за послуги медичного обслуговування поза договорами, укладеними з головними розпорядниками бюджетних коштів, є важливим потенційним джерелом фінансування. За офіційною інформацією Рахункової

палати, у 2015 р. 51% громадян звернулися до поліклінічних підрозділів установ НАМН без відповідних направлень. Правильна організація обліку таких звернень та обґрунтовані тарифи на послуги дадуть змогу отримати певні кошти на цілком законних підставах. Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 17.09.1996 № 1138 (зі змінами), лабораторні, діагностичні та консультативні послуги за зверненням громадян, що надаються без направлення лікаря, віднесені до платних послуг. Упровадження такої підприємницької діяльності дало б змогу зберегти штат висококваліфікованих спеціалістів, надати пацієнтам можливість вибору форми медичного обслуговування та стимулювати науково-практичні розробки.

Ще одним важливим напрямом діяльності є організація при інститутах НАМН України ліцензованих платних навчальних центрів та центрів із впровадження в практику закладів охорони здоров'я інноваційних технологій, розроблених науковими кадрами інститутів. Для отримання ліцензії подаватиметься лише концепція освітньої діяльності за відповідною спеціальністю на заявленому рівні. На сьогодні відсутня вимога щодо подання копій документів про відповідність приміщень санітарним нормам та вимогам правил пожежної безпеки (Постанова Кабінету Міністрів України від 30.12.2015 № 1187).

Крім того, можлива реорганізація інститутів НАМН України в казенні підприємства. Згідно із Законом України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я» (від 06.04.2017), державні та комунальні заклади охорони здоров'я – бюджетні установи можуть реорганізуватися в казенні підприємства або комунальні некомерційні підприємства. У такому випадку установа стає повноцінним суб'єктом господарської діяльності. Аспектами такої діяльності є фінансування підприємства на основі власного фінансового плану; можливість самостійно встановлювати будь-які форми оплати праці працівників, що допускаються законодавством; відсутність приналежності до платників податку на прибуток й податку на нерухомість; можливість наймати за договорами лікарів-ФОП. Джерелами фінансування казенного підприємства можуть бути бюджетні кошти; кошти юридичних і фізичних осіб; кошти, отримані за договорами з органами місцевого самоврядування та іншими закладами охорони здоров'я.

Оскільки важливо не на словах, а реально вдосконалювати українську медицину, перебудова всієї системи охорони здоров'я може дати підґрунтя для змін на краще. Слід при цьому звернути увагу, що зміни варто впроваджувати поступово, але активно.

### Цукровий діабет

Із кожним роком поширеність цукрового діабету (ЦД) продовжує неухильно зростати. Станом на 2017 р. у світі налічувалося 425 млн таких пацієнтів, а до 2045 р. науковці прогнозують підвищення цього показника до 629 млн. Тенденція до збільшення захворюваності на ЦД спостерігається на всіх континентах (рис. 1). Загалом кожна одинадцята людина страждає на діабет. Щороку фіксується близько 3,7 млн смертей, пов'язаних із ЦД та гіперглікемією.

Вже на момент встановлення діагнозу ЦД у більшості українських пацієнтів виявляють ускладнення цієї хвороби, зокрема нейропатії (26%), ретинопатії (17%), виразки стопи (12%), нефропатії (6,5%) чи перебування на гемодіалізі у зв'язку з термінальними стадіями хронічної хвороби нирок (4,3%).

Інтегрованим показником контролю ЦД є глікований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>). У деяких країнах Європи нормальних значень HbA<sub>1c</sub> досягає 25-40% пацієнтів із ЦД, у певних штатах США – >50%, при цьому в Україні в семи з десяти хворих на ЦД показник HbA<sub>1c</sub> становить >9,0%. Варто зауважити, що такі незадовільні результати контролю діабету спостерігаються, незважаючи на програму реімбурсації вартості інсулінів та наявність двох вітчизняних заводів, що їх виробляють. Одним з висновків дослідження UKPDS є те, що часто лікарі не розпочинають інсулінотерапію так рано і так інтенсивно, як це необхідно (Leahy J., 2003). Імовірно, така ситуація має місце і в Україні.

Нині в галузі діабетології можливе впровадження інноваційних технологій. У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» разом з Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України виконується наукова тематика щодо застосування генної терапії стрептозоточин-індукованого діабету в мишей. У межах цієї наукової теми створено векторну конструкцію (рис. 2), що включає послідовність генів бактеріальної плазмиди, яка дає змогу реплікуватися в *Escherichia coli*, а також касети з цільовим геном, котрі містять повтори аденовірусу людини. Для експресії гена проінсуліну людини використано промотор ранніх генів цитомегаловірусу людини, а для посилення експресії цільового трансгена в касету субклонований енхансер-1 вірусу гепатиту В. Зазначена касета в експериментальних умовах синтезує інсулін, однак для вдосконалення цієї технології потрібні подальші дослідження.

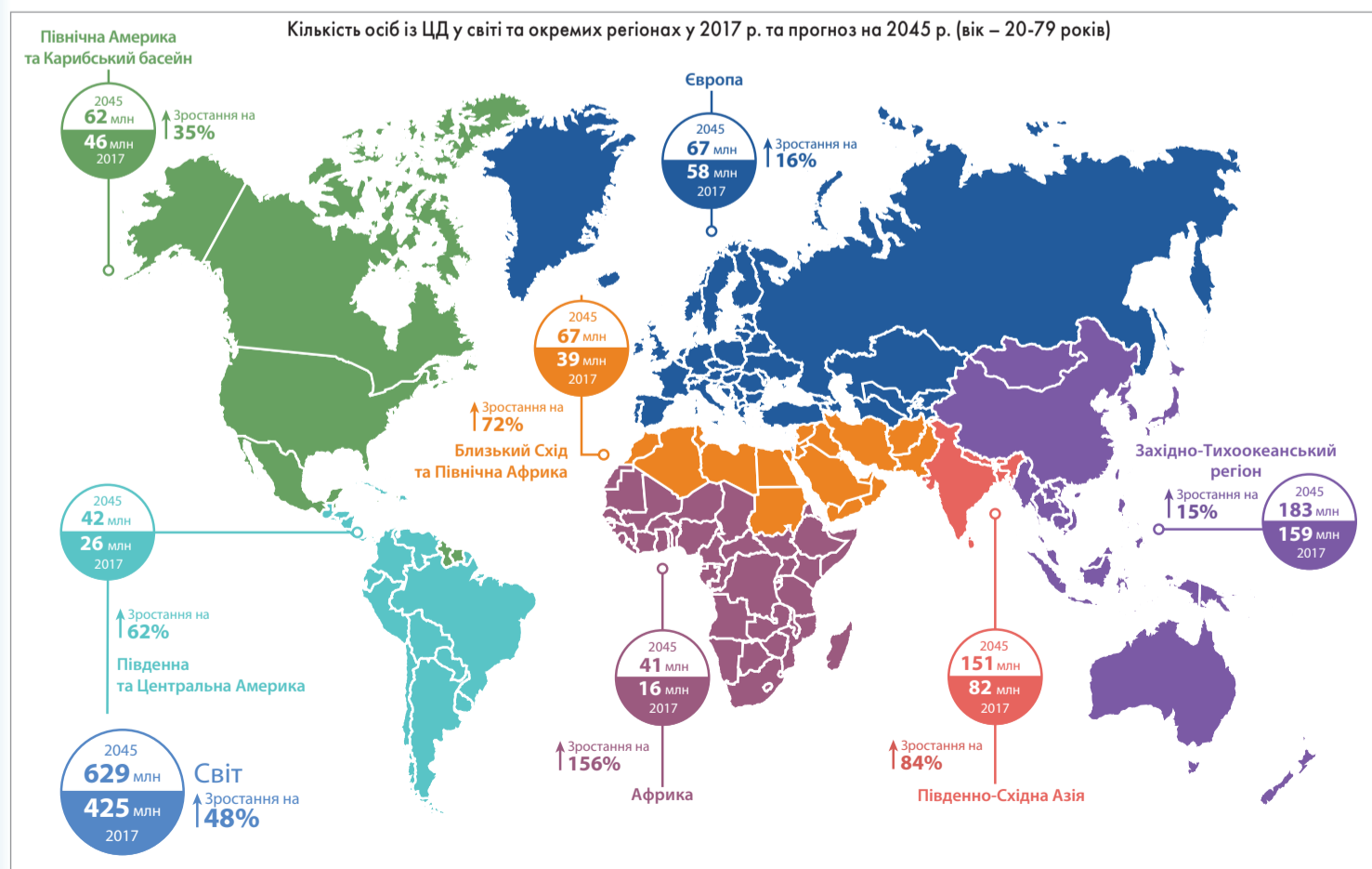


Рис. 1. Поширеність ЦД (IDF Diabetes Atlas, 8<sup>th</sup> Edition, 2017)

Інститутом ендокринології спільно з ТОВ «Інститут клітинної терапії» проводиться також клінічне випробування клітинних і тканинних препаратів та їх комбінації в діабетології в межах наукової теми «Ефективність застосування препаратів кріоконсервованих ядровмісних клітин пуповинної крові людини, кріоконсервованих мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (МСК), виділених із плаценти людини та кріоконсервованої амніотичної мембрани людини окремо та їх комбінації при діабетичній периферійній нейропатії, периферійному ураженні артерій та трофічних виразках нижніх кінцівок». Це випробування є дуже актуальним, оскільки стовбурові клітини виділяються і застосовуються вже понад 4 десятиліття, проте існує досить невелика кількість клінічних досліджень впливу МСК на загоєння хронічних ран.

Препарат кріоконсервованих мезенхімальних клітин плаценти людини (ПКМК-ПЛ), розроблений ТОВ «Інститут клітинної терапії», являє собою заморожену при температурі  $-196^{\circ}\text{C}$  суспензію МСК плаценти. Для виготовлення ПКМК-ПЛ використовують анатомічний матеріал, що відповідає вимогам біологічної безпеки та перевіряється на наявність збудників TORCH-інфекцій (*Toxoplasma gondii*, цитомегаловірус, вірус простого герпесу 1 та 2 типу), сифілісу, ВІЛ-1 та ВІЛ-2, гепатитів В та С, мікоплазми. ПКМК-ПЛ здатен проявляти регенеративні ефекти на діабетичну периферійну нейропатію, периферійне ураження артерій та трофічні виразки нижніх кінцівок, що проявляється в загоєнні виразки або в зменшенні її площі, збільшенні показників регіонарного сегментарного тиску та резерву капілярного кровотоку на 80-100%, активації неоангіогенезу, зменшенні локального запалення завдяки імуносупресивній дії.

МСК здатні мігрувати до травмованих/уражених ділянок та посилювати регенерацію тканин завдяки секреції трофічних факторів і паракринних медіаторів. Окрім того, ці клітини мають імуносупресивні властивості завдяки цитокинам та імунomodуючим речовинам, які виділяють. Доставка МСК у тканини-мішені може здійснюватися шляхом безпосереднього нанесення на рану, внутрішньом'язової, внутрішньовенної або внутрішньоартеріальної ін'єкції. Впровадження генної терапії та лікування за допомогою МСК у рутинну діабетологічну практику здатне забезпечити істотне поліпшення контролю діабету та запобігання ускладненням.

## Ожиріння

39% населення світу віком  $\geq 18$  років (38% чоловіків та 40% жінок) мають надлишкову вагу, 13% – ожиріння (табл. 1).

Наслідки ожиріння включають підвищення захворюваності на ЦД 2 типу, метаболічний синдром, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, інсульт, синдром нічного апное сну тощо. Саме з ожирінням пов'язують підвищений ризик смерті від кардіоваскулярних причин і карцином. Окрім того, ожиріння є незалежним предиктором смертності від усіх причин. З ожирінням асоційовані пухлини, жовчнокам'яна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки, гастроєзофагеальний рефлюкс, діафрагмальні грижі, остеоартрит, порушення

Таблиця 1. Поширеність ожиріння серед чоловіків та жінок (ВООЗ, 2016)

Поширеність ожиріння	Чоловіки	Жінки
У світі	11%	15%
У Європейському регіоні	21,5%	24,5%
В Україні	17,6%	22,1%

Таблиця 2. Зіставлення величин викиду радіоактивного йоду ( $^{131}\text{I}$ ) з ядерних реакторів

Епізод	Викид $^{131}\text{I}$ (кюри)
Аварія на АЕС Three Mile Island, США (1979)	15-20
Аварія на реакторі Windscale, Велика Британія (1957)	20 000
Технологічні викиди з реактора під час виробництва плутонію на підприємстві в Ханфорді, штат Вашингтон, США (1944-1947)	690 000
Аварія на ЧАЕС, Україна (1986)*	40 000 000-50 000 000
Аварія на АЕС Фукусіма, Японія (2011)**	4 000 000-5 000 000

Примітки: \*Викиди ізотопів йоду та телурую з коротким періодом напіврозпаду оцінюють у 100 000 000 кюри, NSCEAR 2008. \*\* Report of Japanese Government to IAEA Ministerial Conference on Nuclear Safety – Accident at TEPCO's Fukushima Nuclear Power Stations, 7 June 2011.

репродуктивних функцій, психологічні та соціальні проблеми (Pischon T. et al., 2008; Loque J. et al., 2010; ВООЗ, 2014; Hamdy O. et al., 2015).

Ще у 2008 р. Американська асоціація ендокринологів прийняла рішення про те, що бариатрична хірургія є першим етапом лікування хворих на ЦД 2 типу за наявності ожиріння III стадії. 2009 р. Американська діабетична асоціація включила бариатричні операції до стандартів лікування ЦД 2 типу. У 2018 р. у консенсусі Американської та Європейської діабетичних асоціацій метаболічна хірургія залишається одним із методів лікування ЦД 2 типу у хворих з ожирінням (термін «бариатрична хірургія» змінено на «метаболічна хірургія»).

Показання до хірургічного лікування ожиріння також зазнали змін. Згідно з точкою зору Національного інституту здоров'я США (1991), показаннями були морбідне ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 40$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ) та ІМТ  $\geq 35$   $\text{kg}/\text{m}^2$  за наявності таких коморбідних станів, як метаболічні розлади, кардіореспіраторні захворювання,

важка патологія суглобів, виражені психологічні проблеми, пов'язані з ожирінням, та ЦД. Відповідно до останніх консенсусних рекомендацій Американської та Європейської діабетичних асоціацій (2018), метаболічна хірургія є рекомендованим варіантом лікування для дорослих із ЦД 2 типу з ІМТ  $\geq 40$   $\text{kg}/\text{m}^2$  та ІМТ 35-39,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ , які не досягають стійкого зменшення ваги та поліпшення супутніх коморбідних станів при застосуванні всіх методів нехірургічної терапії.

На сьогодні Інститут ендокринології працює в напрямі створення центру з проведення метаболічних хірургічних втручань.

## Хвороби щитоподібної залози

Ще однією важливою проблемою вітчизняної ендокринології є хвороби щитоподібної залози (ЩЗ). Провідною причиною збільшення кількості таких патологічних станів в Україні є аварія на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС). Викид радіоактивного йоду ( $^{131}\text{I}$ ) після цієї аварії становив 40-50 млн кюри, що приблизно

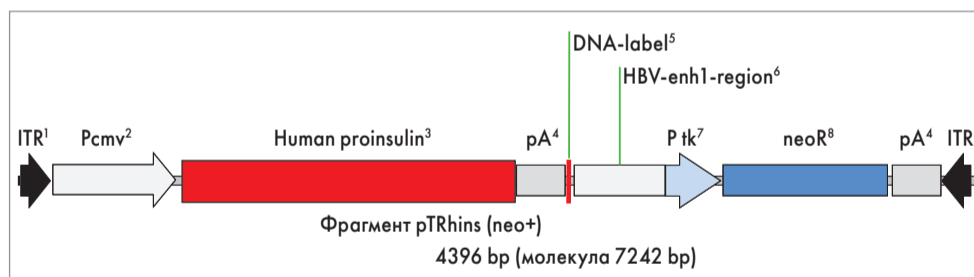


Рис. 2. Структура експресійної касети рекомбінантного плазмідного вектора

Примітки:  
1 – термінальні повтори геному аденоасоційованого вірусу людини;  
2 – Rcmv2 (промотор генів цитомегаловірусу людини);  
3 – Human proinsulin3 (геномний варіант гена проінсуліну людини);  
4 – pA (сигнал поліаденилювання);  
5 – DNA-label (синтетичний зонд);  
6 – HBV-enh1-region (енхансер вірусу гепатиту людини: посилювач транскрипції);  
7 – P tk (промотор);  
8 – neoR (ген неоміцинофосфотрансферази – для селекції трансформованих клітин і отримання трансгенних ліній).

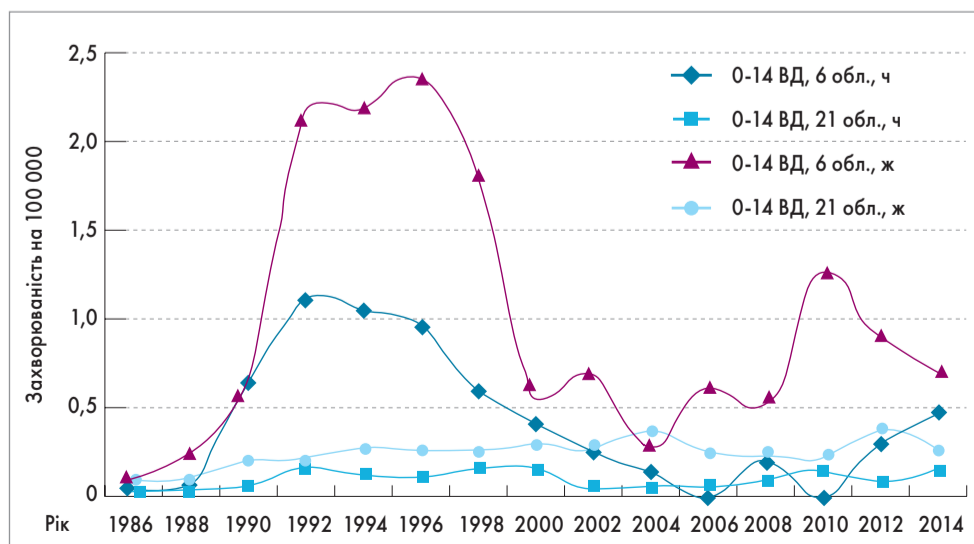


Рис. 3. Часові тренди захворюваності на рак ЩЗ серед дітей України (на час операції)

Примітки: ВД – вік на момент діагнозу; 6 обл. – 6 північних областей, 21 обл. – решта областей; ж – жінки; ч – чоловіки.

в 10 разів перевищує викид після аварії на атомній електростанції у Фукусімі (Японія, 2011; табл. 2). Унаслідок Чорнобильської катастрофи ендокринологи України спостерігали зростання захворюваності на рак ЩЗ, особливо серед дітей (рис. 3). Лише до офіційного реєстру включено 1,5 млн дітей, які зазнали радіаційного впливу.

Для подальшого вивчення ризику раку, пов'язаного з радіаційним опроміненням, було створено Українсько-американський тиреоїдний проект, який передбачає класичне проспективне когортне дослідження радіаційного ризику раку ЩЗ та іншої патології ЩЗ у жителів України, які були опромінені в дитячому та підлітковому віці внаслідок аварії на ЧАЕС і мають прямі виміри активності ЩЗ у травні-червні 1986 р. Учасників цього проекту розподілено на групи залежно від отриманої дози:  $< 0,3$  Гр – низька, 0,3-1 Гр – середня,  $> 1$  Гр – висока. Експертна група рекомендувала сформувати з учасників проекту Чорнобильську когорту для пожиттєвого спостереження, що дасть змогу зробити висновки про відтерміновані впливи іонізуючого випромінювання.

У співпраці з американськими колегами ведеться також робота з вивчення молекулярно-генетичних особливостей постчорнобильських доброякісних та злоякісних пухлин ЩЗ. Метою цієї роботи є формування повногеномної характеристики радіаційно-індукованої папілярної тиреоїдної карциноми з використанням біологічного матеріалу 500 мешканців України.

95% хворих на диференційований рак ЩЗ мають 20-річну медіану виживання завдяки терапії радіоїодом, однак проблемою лікування раку ЩЗ є радіоїодрезистентні метастази, при яких радіоїодтерапія є неможливою. Такі метастази спостерігаються в 4-20% випадків і супроводжуються зменшенням медіани виживання до 2-3 років. Актуальною проблемою зазначеного напрямку ендокринології є розроблення методів доопераційного прогнозування радіоїодрезистентності папілярного раку ЩЗ.

Ключові напрями майбутніх досліджень охоплюють вивчення часової динаміки ризику раку ЩЗ та впливу модифікуючих факторів упродовж 13-30 років після опромінення; створення нових моделей для врахування невизначеностей індивідуальних дозових оцінок при аналізі «доза-ефект»; молекулярно-біологічні та генетичні дослідження на основі матеріалів проекту; об'єднаний аналіз даних білорусько-американської та українсько-американської когорт.

## Розвиток ендокринної хірургії в Україні

На сьогодні в Україні є значна кількість пацієнтів із захворюваннями залоз внутрішньої секреції, яким необхідне хірургічне лікування, щоб надалі зберегти та поліпшити якість життя після оперативного втручання. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, за рік вітчизняними хірургами виконується 10-11 тис. операцій на залозах внутрішньої секреції, що становить 2,2 операції на 10 тис. населення.

Основні напрями науково-практичної діяльності в галузі хірургії

Продовження на стор. 52.

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

## Виклики та реалії сучасної ендокринологічної служби: фундаментальна та прикладна наука в клінічній ендокринології

Продовження. Початок на стор. 50.

залоз внутрішньої секреції включають хірургічне лікування доброякісних і злоякісних захворювань ЩЗ (вузлові форми зоба, аденоми та карциноми ЩЗ, дифузний токсичний зоб); оперативне лікування при первинному та вторинному гіперпаратиреозі; хірургічне лікування хромафінних пухлин наднирничкової та позанаднирничкової локалізації; розроблення проблеми інциденталом – випадково виявлених пухлин наднирничкових залоз (диференційна діагностика, показання та принципи хірургічного лікування); оперативне лікування кортикостером, альдостером, гормонально-неактивних доброякісних і злоякісних пухлин наднирничкових залоз ендоскопічним та заочеревинним доступами; розроблення проблеми ендогенного гіперкортицизму (діагностика, диференціація форм, хірургічне та комбіноване лікування різних варіантів синдрому Іценка-Кушінга); впровадження методів бариатричної хірургії в лікуванні пацієнтів з ожирінням та ЦД; хірургічне лікування облітеруючого атеросклерозу периферійних артерій у хворих на ЦД; розроблення методів лікування синдрому діабетичної стопи та впровадження реконструктивних операцій при атеросклеротичній оклюзії

артерій аорто-клубово-стегнового сегмента, що знижують рівень ампутацій кінцівок; хірургічне лікування захворювань молочних залоз, коригуючі операції на гонадах при вроджених захворюваннях ендокринної системи в дітей; розроблення аспектів періопераційного ведення хворих, знеболення в ендокринній хірургії.

Впровадження сучасних технологій в ендокринну хірургію має бути спрямоване на підвищення доступності гормональної діагностики для населення

України; впровадження високоточної візуалізуючої рентген-радіологічної топічної діагностики пухлин ендокринних органів; упровадження молекулярно-генетичних технологій та дослідження пухлинних маркерів діагностики низки спадкових або сімейних захворювань; генетичний скринінг і розвиток клінічної генетики в ендокринології; впровадження рецепторної сцинтиграфії ендокринних залоз; упровадження оперативних технологій з мінімальною інвазивністю

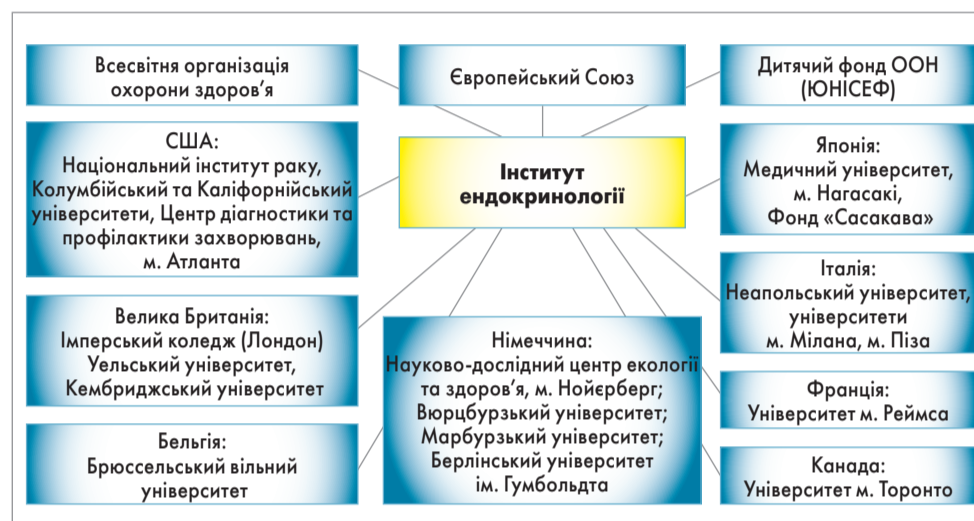


Рис. 4. Співробітництво Інституту ендокринології з міжнародними організаціями та закордонними науковими установами

та травматичністю (ендоскопічна техніка з відеоасистенцією, ультразвуковий скальпель, збільшувальна оптика, електроіндикація поворотних гортанних нервів).

Відповідно до цілей перед представниками ендокринної хірургії в Україні стоять такі завдання: підвищення ролі Асоціації ендокринологів України в процесі підготовки й оцінювання кваліфікації лікарів-ендокринологів та ендокринних хірургів; створення системи оцінювання якості хірургічної допомоги населенню, що особливо важливо в період реформування галузі охорони здоров'я України; визначення показань для хірургічного лікування і стандартизації операцій в ендокринній хірургії; формування та застосування діагностичних протоколів і стандартів лікування, заснованих на принципах доказової медицини; централізація основних видів хірургічної допомоги в спеціалізованих відділеннях ендокринної хірургії, які забезпечені відповідною лабораторною, функціонально-діагностичною та оперативною базою; визначення основних принципів підготовки хірургів-ендокринологів на базі провідних клінік у межах Асоціації ендокринологів України.

Для виконання цих та інших завдань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» активно співпрацює з міжнародними організаціями та науковими установами (рис. 4), розширюючи можливості вітчизняної науково-практичної діяльності в галузі хвороб органів внутрішньої секреції.

### АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Харківська медична академія післядипломної освіти

Харківський національний медичний університет

Науково-практична конференція з міжнародною участю

### Українська школа ендокринології

30-31 травня, м. Харків

Місце проведення: Харківський національний медичний університет (пр-т Науки, 4Б).

#### Тематика заходу

- Сучасні уявлення щодо механізмів розвитку ендокринопатій та їх ускладнень, новітні технології діагностики, терапії та реабілітації
- Проблеми коморбідності ендокринопатій з іншою хронічною неінфекційною патологією
- Наукові підходи до організації ендокринологічної допомоги на сучасному етапі розвитку охорони здоров'я

#### Оргкомітет

61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10,

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Тел.: +380 (57) 700-45-39, +380 (57) 700-45-42; тел./факс: +380 (57) 700-45-38

Козаков Олександр Вікторович, тел.: +380 (67) 571-86-00

Зубко Михайло Іванович (розміщення в готелях), тел.: +380 (67) 919-01-27

E-mail: org@ipep.com.ua



Асоціація  
Ендокринологів  
України

## Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГІЇ для сімейних лікарів

16 травня 2019  
м. Хмельницький



# EndSchool

# Ефективність німецького лікувального комплексу БАЛЬЗАМЕД® у попередженні ураження нижніх кінцівок при діабеті

**Діабетична стопа – тяжке ускладнення цукрового діабету (ЦД), що потребує особливої уваги, добре підбраної та тривалої реабілітації, соціальних і виробничих витрат, пов'язаних з тимчасовою непрацездатністю та інвалідизацією хворого. Стан шкіри нижніх кінцівок у пацієнтів із ЦД є важливим маркером формування діабетичної стопи і, що найголовніше, модифікованим фактором ризику цього ускладнення. Своєчасне виявлення, профілактика та лікування ксерозу шкіри стоп (патологічна сухість) значно покращать якість життя пацієнта із ЦД та попередять розвиток тяжких уражень.**

У пацієнтів із ЦД процес утворення виразки на стопі зазвичай починається з банальної тріщини, причиною якої є саме сухість шкіри. А тріщини є вхідними воротами для інфекції, особливо в пацієнтів з порушеннями артеріального кровотоку. Ксероз стоп є наслідком як загальної дегідратації на тлі декомпенсації ЦД, так і автономної (вегетативної) діабетичної нейропатії, яка порушує іннервацію і регуляцію потових залоз. Отже, ксероз шкіри стопи є не лише косметичною проблемою, а й ланкою патогенезу синдрому діабетичної стопи.

У більшості пацієнтів сухість шкіри стоп під дією звичайних косметичних засобів усувається занадто повільно. Крім того, жирні креми, які раніше традиційно застосовувалися, створюють неприємне відчуття на шкірі, що часто призводить до відмови пацієнтів від місцевого лікування ксерозу. Тому необхідний препарат, що одночасно буде і лікувати, і доглядати за проблемною шкірою стоп, швидко й надійно усуваючи сухість і тріщини, що формуються. Саме таким професійним лікувальним комплексом є БАЛЬЗАМЕД (esparma GmbH, Німеччина), що вже багато років користується широкою популярністю серед пацієнтів і спеціалістів не тільки в Україні, а й у Європі.

Німецький лікувальний комплекс БАЛЬЗАМЕД – це два бальзами для щоденного догляду за проблемною шкірою стоп (Бальзамед АКТИВ та Бальзамед ІНТЕНСИВ), особливо діабетичного генезу. Бальзами мають унікальний склад кератолітичних та зволожувальних компонентів, життєво важливих вітамінів і пом'якшувачів натуральних рослинних олій. Чітко вивіреним, збалансованим складом БАЛЬЗАМЕД забезпечує активне відлущування ороговілих ділянок шкіри, достатнє зволоження та інтенсивне живлення проблемної шкіри стоп.

Базовий склад лікувального комплексу є однаковим і для Бальзамед АКТИВ, і для Бальзамед ІНТЕНСИВ: сечовина (10%), пантенол (провітамін В<sub>5</sub>), масляний розчин вітаміну А, токоферолу ацетат (вітамін Е), олія авокадо та олія жожоба.

Одним з активних компонентів БАЛЬЗАМЕД є сечовина, що не тільки пом'якшує загубілу шкіру, а й заповнює дефіцит води в роговому шарі епідермісу, знижує запалення і дезінфікує. Сечовина підсилює регенерацію шкіри і підвищує її захисні функції, сприяє злущуванню рогового шару, не допускаючи утворення тріщин. Оптиміальна концентрація сечовини – 10%. Саме така концентрація міститься в лікувальному комплексі БАЛЬЗАМЕД, що дозволяє використовувати його довготривало та безпечно. Слід зауважити, що не всі препарати, які містять сечовину, є однаково ефективними та безпечними. Дерматологічні засоби з умістом сечовини понад 10%, як попереджають лікарі, можуть зумовлювати подразнення й алергічні реакції, особливо при тривалому використанні. А концентрація до 10% не забезпечує розкриття всіх позитивних властивостей сечовини.

До складу Бальзамед АКТИВ окрім базових компонентів додатково входить **молочна кислота**, яка обумовлює більш потужний кератолітичний ефект, інтенсивніше зволожує шкіру, стимулює відновлення нормальних клітин. Завдяки цьому дія Бальзамед АКТИВ спрямована перш за все на лікування патологічної сухості шкіри стоп.

Додатковим компонентом Бальзамед ІНТЕНСИВ є **лінолева кислота** (вітамін F). Саме вона забезпечує більш інтенсивний регенеративний ефект Бальзамед ІНТЕНСИВ, сприяє загоєнню дрібних тріщин на шкірі. Крім того, лінолева кислота значно підвищує еластичність шкіри, регулює вміст у ній води, ефективно живить шкіру і підшкірні тканини.

Відрізняються бальзами і за текстурою: Бальзамед АКТИВ є дуже комфортним при використанні вдень, бо має легку текстуру, добре всмоктується в шкіру стоп; Бальзамед ІНТЕНСИВ має більш насичену і щільну текстуру, тому його варто наносити на ніч.

Лікувальні ефекти БАЛЬЗАМЕДУ пропонуємо розглянути на прикладі дослідження О. V. Udovichenko і співавт. (2014). Метою дослідження було порівняти ефективність Бальзамед ІНТЕНСИВ та звичайного крему для догляду за стопами на рослинній основі щодо нормалізації стану шкіри стоп у пацієнтів із ЦД. У дослідженні взяли участь 45 пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу та аномально підвищеною сухістю шкіри стоп, не пов'язаною з дерматологічними захворюваннями (іхтіоз і т. ін.). Середній вік хворих – 60±12 років, тривалість захворювання – 13±7 років. Пацієнти були розділені на дві групи. Терапія проводилася Бальзамедом ІНТЕНСИВ або препаратом порівняння (кремом на основі рослинних олій).

Дослідження передбачало три візити до лікаря: на початку дослідження, через 1 міс терапії, через 2 міс. Перший візит: пацієнтам першої групи (n=23) для проведення терапії був призначений Бальзамед ІНТЕНСИВ. Спосіб застосування: нанесення на сухі ділянки шкіри стоп двічі на день протягом місяця. Пацієнти другої групи (n=22) отримували препарат порівняння (наносився в тому ж режимі). Другий візит: пацієнтам першої групи призначений препарат порівняння, другої – Бальзамед ІНТЕНСИВ (також для застосування протягом місяця). Під час третього візиту здійснили підсумкову оцінку.

При застосуванні Бальзамед ІНТЕНСИВ і препарату порівняння суттєво зменшилася сухість шкіри. При цьому Бальзамед ІНТЕНСИВ забезпечував достовірно більш виражену дію (p<0,05) як у першій групі, так і в другій: прояви діабетичного ксерозу в середньому

знизилися на 44% (проти 22% на тлі препарату порівняння).

З клінічної точки зору має значення кількість пацієнтів, у яких відбулося значне (не менш ніж на 50% – дуже хороший ефект лікування або не менш ніж на 33% – хороший ефект) зменшення ступеня сухості шкіри, а також кількість хворих, які не відповіли на лікування (сухість шкіри зменшилася незначно – менш ніж на 33%, тобто недостатній ефект лікування). Результати продемонстрували значну перевагу Бальзамед ІНТЕНСИВ перед препаратом порівняння: хороший або дуже хороший ефект відзначений у 66% пацієнтів проти 38% для препарату порівняння.

Дані, отримані після 1-го та 2-го місяця лікування, відображають достовірно більш високу ефективність Бальзамед ІНТЕНСИВ у пацієнтів без попередньої топічної терапії. Суб'єктивні відчуття при нанесенні Бальзамед ІНТЕНСИВ більшість пацієнтів описували як приємні. Проведене дослідження показало, що Бальзамед ІНТЕНСИВ значно краще і швидше усуває аномальну сухість шкіри стоп, ніж звичайний крем на основі рослинних олій.

Для отримання оптимального результату в пацієнтів з ксерозом шкіри діабетичного генезу рекомендується щоденне комплексне застосування Бальзамед АКТИВ і Бальзамед ІНТЕНСИВ. Обидва бальзами мають однаково ефективні та потужні лікувальні властивості, кожний – у своїй сфері впливу на стопи. Бальзамед АКТИВ має більш виражені відлущувальні властивості та спрямований на усунення надмірної сухості шкіри стоп – застосовується вдень; Бальзамед ІНТЕНСИВ має більш виражені відновлюючі властивості та сприяє загоєнню мілких тріщин – застосовується на ніч.

**Таким чином, німецький лікувальний комплекс БАЛЬЗАМЕД ефективно усуває такий фактор ризику синдрому діабетичної стопи, як патологічна сухість шкіри, і рекомендований для щоденного використання пацієнтами з проблемою шкіри стоп, особливо діабетичного генезу.**

Стаття підготована за матеріалами:  
Udovichenko O.V. Topical Urea Preparations for the Prevention of Lower Extremities Lesions in Diabetic Patients. Effective Pharmacotherapy. Endocrinology. 2014; 4 (39).

**БАЛЬЗАМЕД**

● *Актив* ● *Інтенсив*

ІНТЕНСИВНИЙ ДОГЛЯД ЗА СТОПАМИ  
**BALSAMED® Intensiv**  
Для вразливої шкіри стоп, схильної до подразнення та утворювання тріщин

АКТИВНИЙ ДОГЛЯД ЗА СТОПАМИ  
**BALSAMED® Aktiv**  
Для сухої загубленої шкіри стоп, схильної до утворення мозолів та натоптнів

- активно зволожує
- попереджає утворення тріщин
- інтенсивно регенерує та живить шкіру
- відлущує ороговілі ділянки та загоює тріщини

esparma

БАГАТОРІЧНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ  
ОСОБЛИВО ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

**В.І. Паньків, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ**

## Сучасний погляд на патогенетичне лікування діабетичної полінейропатії

**Цукровий діабет (ЦД) належить до найбільш розповсюджених хронічних захворювань нашого часу, оскільки збільшення числа таких хворих в усьому світі набуло характеру неінфекційної епідемії. За даними International Diabetes Federation (IDF), нині кількість пацієнтів із ЦД у світі перевищує 420 млн, а у 2040 р., за прогнозами, цей показник становитиме понад 642 млн (IDF Diabetes Atlas, 2017). Таким чином, поширеність ЦД у світі найближчими роками досягне 10%. При цьому обсяг витрат на боротьбу із ЦД постійно зростає. Так, у 2017 р. у США видатки на ведення хворих на ЦД дорівнювали 327 млрд доларів, що на 26% більше, ніж у 2012 р. Витрати на лікування ускладнень ЦД, до яких належить діабетична полінейропатія (ДПН), зросли на 36% (ADA, 2019).**

Можливості контролю ЦД (інсулінотерапія з використанням нових форм інсуліну, помп, сучасні протиглікемічні таблетовані препарати) дозволяють досягнути в більшості хворих цільових показників глікемії натще і постпрандіальної глікемії. Тому при наданні допомоги хворим на ЦД вагомого значення набуває контроль діабетичних ускладнень, у тому числі ДПН (Строков І.А. і соавт., 2019).

При ДПН розвивається прогресуюча загибель волокон периферичних нервів (соматичних та автономних), що проявляється больовим синдромом, порушенням чутливості, зниженням сили дистальних м'язів ніг, порушенням рівноваги з падіннями, формуванням виразок стопи, зниженням працездатності, розладами сну, погіршенням якості життя, а також збільшенням смертності хворих на ЦД.

Встановлено, що основною причиною формування діабетичних ускладнень є стан тривалої гіперглікемії, хоча можливе виявлення ДПН в осіб із предіабетом (Feldman E.L. et al., 2017). Багатьма дослідниками вивчалася можливість профілактики розвитку ДПН лише за допомогою належного контролю глікемії, для чого використовували інтенсивну терапію інсуліном або цукрознижувальними препаратами з реальним досягненням нормоглікемії. В огляді результатів досліджень з вивчення впливу посилення контролю ЦД на ДПН, наявних у Кокранівській базі даних, зроблено висновок, що хворі на ЦД 1 і 2 типу по-різному відповідають на задовільний контроль глікемії (Callaghan V.C. et al., 2012). У разі ЦД 1 типу (1228 пацієнтів) цільовий контроль глікемії достовірно зменшував ризик розвитку ДПН, натомість у хворих на ЦД 2 типу (6669 осіб) не спостерігалось достовірних змін імовірності розвитку ДПН. Автори підкреслюють, що посилення контролю глікемії підвищує ризик виникнення гіпоглікемічних станів, тому при призначенні інтенсивної терапії слід ретельно зважувати співвідношення ризик/користь.

У дослідженні ACCORD відзначалася можливість збільшення смертності при використанні у хворих на ЦД 2 типу інтенсивної терапії за відсутності істотного впливу на ризик розвитку мікросудинних порушень, що призвело до припинення подальшого спостереження (Ismail-Beigi F. et al., 2010). Поза сумнівом, належний контроль ЦД залишається пріоритетним у профілактиці розвитку ДПН. Однак основний висновок, якого можна дійти при аналізі досліджень стосовно впливу

інтенсивної терапії ЦД на ДПН, полягає в тому, що лише ретельного контролю глікемії недостатньо. Необхідне спеціальне лікування ДПН, що ґрунтується на використанні препаратів із впливом на патогенетичні механізми формування патології нервових клітин.

Патогенез ДПН визначається метаболічними порушеннями в нервових і епітеліальних клітинах, що виникають унаслідок гіперглікемії та призводять до порушення функції мікроциркуляторних судин і волокон периферичних нервів. Добре вивчений взаємозв'язок метаболічних і судинних чинників. Ще 2001 р. американський дослідник М. Brownlee узагальнив експериментальні та клінічні дані про молекулярні й біохімічні основи патогенезу ДПН, вказавши на конкретні механізми порушення метаболізму, які спричиняють ураження нервових волокон і судин мікроциркуляторної системи. У формуванні патологічного процесу в ендотелії, судинній стінці й нервових волокнах провідну роль відіграє оксидантний стрес, який призводить до блокади засвоєння глюкози з нагромадженням проміжних продуктів обміну глюкози, запуску поліолового шляху утилізації глюкози, активації протеїнкінази С і утворення великої кількості кінцевих продуктів надлишкового глікування білків (AGEs). Оксидантний стрес, причиною розвитку якого при ЦД є утворення великої кількості вільних радикалів на тлі недостатньої активності власної антиоксидантної системи (антиоксидантних ферментів) організму, виступає пусковим

фактором порушення обміну глюкози. Певною мірою цю теорію підтверджують факти поєднання розвитку ДПН у хворих на ЦД з поліморфізмом визначених генів. Встановлена асоціація розвитку ДПН з поліморфізмом генів мітохондріальної та ендотеліальної супероксиддисмутази і гена PARP, що добре узгоджується з провідною роллю мітохондріального супероксиду у формуванні ускладнень. Аналіз сучасних результатів вивчення патофізіологічних механізмів розвитку і перебігу ДПН принципово не змінює усталений погляд на патогенез ДПН (Hissain N. et al., 2017).

Медико-соціальна і медико-економічна значущість ДПН формують пильну увагу до її діагностики та лікування. У 2010 р. були опубліковані результати наради групи експертів із ДПН (Tefsaye S. et al., 2010), до якої увійшли відомі в усьому світі вчені й лікарі, що займаються вивченням ДПН. У цій публікації подано настанови з класифікації, діагностики та лікування ДПН. Відповідно до сучасних класифікацій, розрізняють генералізовані й фокальні/мультифокальні форми ДПН. Експерти звернули увагу на наявність двох різних підгруп ДПН. Перша – типова хронічна симетрична сенсомоторна – є найпоширенішим варіантом ДПН. Інший варіант позначають як атипичну ДПН з гострим або підгострим початком з монофазним перебігом. До облігатних проявів належать біль та автономні порушення. При цьому слід зазначити, що термін «атипична форма» щодо ДПН не є вдалим.



В.І. Паньків

Відомо, що до 10% випадків полінейропатії у хворих на ЦД мають недиабетичне походження. Запровадження терміна «атипова ДПН» може призвести до діагностичних помилок, наприклад при розвитку у хворого на ЦД хронічної демієлінізуючої запальної полінейропатії. Остання навіть включена як коморбідна патологія до класифікації діабетичних нейропатій.

Не надто вдалою також виглядає пропозиція експертів розділити ДПН залежно від наявності скарг і неврологічного дефіциту на можливу та ймовірну форми ДПН. До того ж ще одна форма – достовірна ДПН – повинна мати електроміографічне підтвердження або супроводжуватися виявленням уражень тонких волокон (кількісне сенсорне тестування, біопсія шкіри). Зрозуміло, що реальна клінічна практика в Україні й сучасний стан практичної охорони здоров'я не дозволяють широко використовувати ці терміни. У наступних переглядах різних характеристик ДПН принципових змін не внесено (Juster-Switlyk K. et al., 2016; Ang L. et al., 2018). Основним дискусійним питанням на сьогодні залишається патогенетична терапія ДПН, оскільки стосовно лікування больового синдрому вдалося досягнути консенсусу.

Патогенетичне лікування ДПН ґрунтується на сучасних уявленнях про механізми її виникнення і прогресування. У першу чергу використовують препарати з антиоксидантним ефектом.

З-поміж них найкраще доведена ефективність при ДПН альфа-ліпоевої (тіоктової) кислоти (АЛК). У літературі опубліковано чимало оглядів, присвячених застосуванню АЛК у разі ДПН (Rochette L. et al., 2015; Papanas N., Ziegler D., 2014). В Україні в аптечній мережі наявні різні препарати АЛК, з котрих звернемо увагу на лікарські засоби Тіогама Турбо та Тіогама таблетки («Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина). Для зручності використання препарат випускається в дозі 600 мг. АЛК може використовуватися у вигляді внутрішньовенних крапельних інфузій і в таблетованій формі.

АЛК – природний коензим мітохондріального мультиензимного комплексу, каталізуючого окислювальне декарбоксилювання  $\alpha$ -кетокислот, таких як піруват і  $\alpha$ -кетоглутарат. Це потужний ліпофільний антиоксидант, що визначає можливість його терапевтичного використання. АЛК є рацемічною сумішшю R (+) і S (-) ізомерів, погано розчиняється у воді й добре – у ліпофільних розчинниках. При введенні в організм АЛК

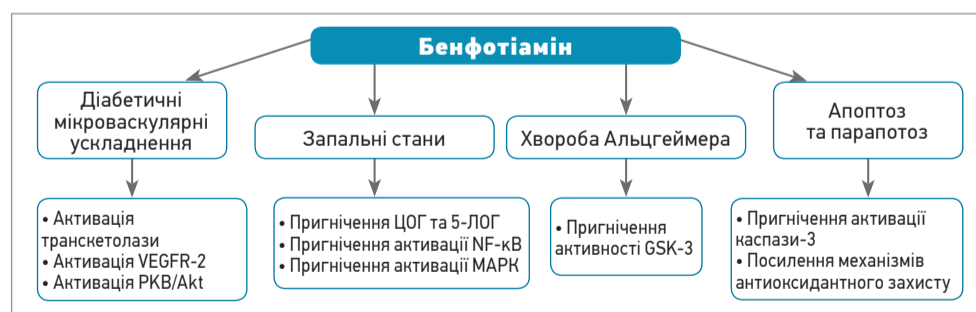


Рис. 1. Вплив бенфотіаміну на патогенез різних захворювань

Примітки: ЦОГ – циклооксигеназа; 5-ЛОГ – 5-ліпооксигеназа; GSK-3 – glycogen synthase kinase 3.

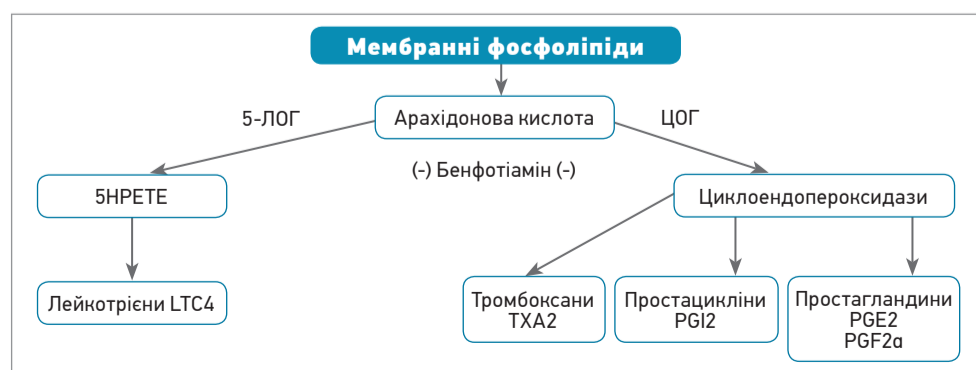


Рис. 2. Подвійне пригнічення 5-ліпооксигенази та циклооксигенази під впливом бенфотіаміну

відновлюється в основному з R-ізоформи до дигідроліпоєвої кислоти, яка й забезпечує основні терапевтичні ефекти, зокрема за рахунок дії як «пастки» основного вільного радикала – супероксиду. Дигідроліпоєва кислота не використовується як лікарський препарат, оскільки при зберіганні легко окислюється.

Експериментальні дослідження на щурах зі стрептозотоциновим і спадковим ЦД показали, що АЛК зменшує переокислення ліпідів (ПОЛ), збільшує активність супероксиддисмутази, покращує ендоневральний кровоток і швидкість поширення збудження в сидничному нерві, збільшує утилізацію глюкози в кардіоміоцитах, пригнічує розвиток катаракти, запобігає ураженню гломерулярного апарату нирок. У клінічних дослідженнях із застосуванням АЛК у хворих на ЦД відзначено поліпшення стану системи мікроциркуляції, зменшення ПОЛ, нормалізацію вмісту оксиду азоту і стрес-білків, зменшення активності фактора транскрипції NF-κB, покращення ендотелій-залежних реакцій судинної стінки, фільтраційної функції нирок і засвоєння глюкози. З проведених експериментальних і клінічних досліджень механізму дії АЛК можна зробити висновок про те, що АЛК впливає на патогенетичні механізми формування та прогресування ДПН.

Перше визначення ефективності таблетованої форми АЛК відноситься до Oral Pilot (ORPIL) Study, в якому вивчали вплив прийому протягом 3 тиж таблеток АЛК тричі на день (сумарна денна доза – 1800 мг) у 12 хворих на ЦД 2 типу з ДПН у порівнянні з ефектом плацебо в аналогічній групі (n=12). Бальна оцінка за шкалою TSS достовірно більшою мірою зменшувалася в групі прийому АЛК (p=0,021). Рахунок за шкалою NDS достовірно зменшувався в групі АЛК у порівнянні з групою плацебо (p=0,025). Відмінностей у частоті побічних ефектів між групами не відзначалося. Основним недоліком роботи можна вважати невелику кількість обстежених, що ускладнює статистичну обробку. У дослідженні Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie (DEKAN) у 73 хворих на ЦД 2 типу з порушенням варіабельності серцевого ритму використовували для лікування або АЛК у таблетках (200 мг 4 р/день, сумарна доза – 800 мг), або плацебо протягом 4 міс. Виявлено достовірне збільшення варіабельності серцевого ритму в групі АЛК у порівнянні з групою плацебо (p<0,05). Частота побічних ефектів у групах достовірно не відрізнялася.

Численні рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані клінічні дослідження показали високу ефективність внутрішньовенного крапельного введення і перорального прийому АЛК у хворих на ДПН.

Важливим з практичного погляду є питання про здатність АЛК зменшувати больовий синдром. Останніми роками нідерландськими вченими опубліковано дві роботи, присвячені цій темі (Mijnhout G.S. et al., 2012). Автори узагальнили всі наявні в літературі клінічні дослідження з інфузійного і таблетованого застосування АЛК у хворих на ДПН. Встановлено, що інфузії 600 мг АЛК протягом 3 тиж швидко зменшують вираженість больового синдрому при ДПН. Стосовно здатності таблетованої форми АЛК швидко зменшувати вираженість

болі залишаються сумнівні, оскільки тривалість прийому таблеток АЛК у дослідженнях не перевищувала 1,5 міс. Здатність АЛК зменшувати больовий синдром при ДПН пов'язана не лише з поліпшенням стану периферичних нервових волокон, що належать до соматосенсорної системи. Недавно було виявлено, що АЛК може модулювати T-тип кальцієвих каналів зі зміною больової імпульсації (Boulton A.J. et al., 2013). Якщо інтенсивність болі при ДПН перевищує 3 бали за візуально-аналоговою шкалою, доцільно одночасно з АЛК підключати до лікування стандартну терапію нейропатичного болі: препарати габапентин, прегабалін, антидепресанти. При інтенсивності болі до 3 балів можна використовувати інфузії АЛК, яка хоча і більш повільно, ніж антиконвульсанти й антидепресанти, зменшує біль, але досить надійно впливає на цей процес. Доцільно навести думку провідних фахівців із ДПН щодо ефективності лікування АЛК: «Антиоксидант АЛК, що вводиться внутрішньовенно, залишається єдиним патогенетичним засобом лікування ДПН із доведеною в рандомізованих контрольованих дослідженнях і при метааналізі ефективністю з рівнем доказовості А» (Tsfaye S. et al., 2010).

В огляді A.J. Bolton і співавт. (2013) вказується, що антиоксидантна терапія АЛК використовується для лікування ДПН понад 40 років. Метааналіз (n=1258) показав, що внутрішньовенне введення АЛК протягом 3 тиж значно зменшує симптоми нейропатії та неврологічний дефіцит. Показано, що пероральне лікування протягом 5 тиж також ефективне. У цій же статті зазначено, що деякі варіанти патогенетичного лікування показали значне клінічне поліпшення за показниками симптомів нейропатії.

Серед препаратів, що використовуються при лікуванні ДПН, слід виокремити бенфотіамін. Цей лікарський засіб використовується для терапії симптомної ДПН у багатьох країнах Європи. На фармацевтичному ринку України бенфотіамін представлений препаратом Бенфогамма («Вьорваг Фарма Гмбх і Ко. КГ», Німеччина).

Бенфотіамін є жиророзчинним похідним тіаміну. У клінічних умовах дефіцит тіаміну призводить до розвитку неврологічних і циркуляторних розладів. ЦД також є одним з патологічних станів, асоційованих з дефіцитом цієї сполуки. У нещодавньому дослідженні Qiuqian Yu і співавт. (2018) вивчали вплив тіаміну на гіперметаболізм глюкози в головному мозку, оскільки цей фактор розглядається як нейродегенеративний індекс хвороби Альцгеймера і тісно пов'язаний з рівнем когнітивної дисфункції. Результати дослідження показали, що дефіцит тіаміну зумовлює синаптичну дисфункцію, яка є важливою патогенетичною ланкою хвороби Альцгеймера.

У порівнянні з еквівалентною дозою тіаміну для бенфотіаміну характерна більш висока біодоступність при пероральному використанні. Крім того, бенфотіамін може виявляти вищу ефективність у лікуванні неврологічних захворювань, ніж тіамін, що було підтверджено в дослідженнях (рис. 1).

Були проведені дослідження впливу бенфотіаміну на процес утворення AGEs, що є важливими факторами

старіння та розвитку дегенеративної патології. Добре вивчено ефект бенфотіаміну на AGEs-залежний метаболічний шлях. Завдяки цим властивостям бенфотіамін здатний модулювати різноманітні патологічні прояви ЦД, зумовлені AGEs, особливо нейропатії, нефропатії та ретинопатії. Відповідно до свого профілю ефективності та безпеки, бенфотіамін є важливим нутрієнтом для превенції прогресування діабетичної нейропатії (Sanchez-Ramirez G.M. et al., 2006). Підвищення активності транскетолази, індуковане введенням бенфотіаміну, характеризується сприятливими ефектами при експериментальній діабетичній нейропатії. У клінічному дослідженні було показано, що застосування бенфотіаміну у високих дозах значно знижує рівень нейропатичного болі. У деяких дослідженнях була також продемонстрована здатність бенфотіаміну впливати на метаболізм арахідонової кислоти, NF-κB, протеїнкінази B, мітоген-активованої протеїнкінази та рецептора фактора росту ендотелію 2 (Raj V. et al., 2018). Завдяки впливу на метаболізм арахідонової кислоти бенфотіамін виявляє протизапальні властивості, що подібні до таких у нестероїдних протизапальних препаратів (рис. 2).

В експериментах *in vivo* були отримані багатообіцяючі результати щодо можливостей лікування неврологічних патологій за допомогою бенфотіаміну. Так, у дослідженні V. Tarpas і співавт. (2018) було показано, що бенфотіамін та його метаболіти (але не тіамін) запускають експресію Nrf2/ARE-залежних генів у головному мозку та фіброблестах дикого

типу в експерименті на мишах, причому активні метаболіти бенфотіаміну чинять більш виражений ефект, ніж материнська молекула. Крім того, бенфотіамін та його активні метаболіти мають високу афінність до білка Keap1, що є перспективною терапевтичною мішенню в пацієнтів з метаболічними порушеннями. Результати дослідження свідчать про те, що бенфотіамін активує метаболічний шлях Nrf2/ARE і є перспективним терапевтичним агентом для лікування таких захворювань, як хвороба Альцгеймера, лобово-скронева деменція та прогресуючий супрануклеарний парез. Ці механізми можуть пояснювати результати клінічного дослідження X. Pan і співавт. (2016), у якому бенфотіамін зменшував прогресування когнітивної дисфункції в пацієнтів із хворобою Альцгеймера.

Враховуючи хронічний перебіг ЦД і необхідність постійного прийому ліків, перевагу слід віддавати препаратам, що забезпечують максимальний лікувальний ефект і не викликають побічної дії в цієї категорії пацієнтів. Одним з таких препаратів є Бенфогамма («Вьорваг Фарма Гмбх і Ко. КГ», Німеччина). Забезпечення хворих на ЦД широким спектром високоякісних препаратів (з урахуванням аспектів фармакоекономіки, індивідуальної чутливості та переносимості конкретного препарату) є запорукою не тільки профілактики та/або призупинення виникнення діабетичних мікро- та макросудинних порушень, а й забезпечення належної якості життя та збереження працездатності.

Список літератури знаходиться в редакції. 



# БЕНФОГАМА® 300

## ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ<sup>1,2</sup>



**МІНІМАЛЬНИЙ КУРС  
ТЕРАПІЇ – 30 ДНІВ<sup>1,4</sup>**

1. P. Kempler Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. 2002. 2. Подачина С.В. «От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти» ЭФЕКТИВНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ. Ендокринологія №1(2012). 3. Bohn A.M. «Лечение диабетической полиневропатии препаратом Милгамма» // Журнал неврологии и психиатрии. 1998. №9. С. 30-32. 4. Строков И.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний//РМЖ. №11 от 12.05.2009.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату БЕНФОГАМА®, Фармакологічна група, Прості препарати вітаміну В. Код АТХ А11D А03. **Склад:** 1 таблетка містить бенфотіаміну 300 мг. **Лікарська форма,** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Локалізація.** Лікування поліневропатії та кардіоваскулярних порушень, спричинених дефіцитом вітаміну В. Клінічно підтверджена недостатність вітаміну В, або незначне харчування (натрилад, бер-бер), паронтеральне живлення упродовж тривалого періоду часу, «нічова» дієта, емоційні, порушення втомленості, поява рясних, підвищена потреба в вітаміні В, каталексія, у період вагітності або годування груддю. Хронічний алкоголізм, захворювання кардіоміопатії, енцефалопатія Вернике, синдром Корсакова. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прийом протипоказаний при алергічних реакціях на вітаміні В. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо, таблетку приймати цілою, заповнюючи достатньою кількістю рідини. Для лікування недостатності вітаміну В, приймають по 1 таблетці на добу. При ліванні поліневропатії рекомендована доза становить 1 таблетку на добу протягом 3 тижнів. Подальше лікування лікар призначає відповідно до отриманого терапевтичного ефекту. **Побічні реакції.** Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (> 1/1000, <1/100), рідко (> 1/10000, <1/1000), дуже рідко (< 1/10000), включаючи окремі повідомлення. 3 бали індивідуальної системи: дуже рідко – реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, алергічні реакції (кропивячка, екзантема), свербіж, почервоніння. 3 бали шкідливо-шкідливої реакції: нудота, блювання, біль у животі, діарея, інш: запалювання, головний біль, тиніт, кахексія. Р. І. МОЗ України №UA/11334/01/01. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для правдивої охорони здоров'я. Перед використанням препаратів обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярська, 62,  
e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua  
www.woerwagpharma.kiev.ua

# Глюкофаж      Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид



## Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові<sup>1,2</sup>
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)<sup>3,4</sup>
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності<sup>5</sup>
- Низький ризик диспепсій при застосуванні Глюкофажу XR<sup>4,6</sup>



**Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR**

**Діюча речовина:** metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р. п. МОЗ України.** Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003.

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8  
Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)

**MERCK**  **acino**

Л.К. Соколова, д.м.н., заведуюча відділом діабетології ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренко НАМН України», г. Київ

## Сахарний діабет і ожиріння: актуальна проблема і ефективне рішення

По матеріалам рекомендацій ADA (2019) і ADA/EASD (2018)

Із года в год авторитетні міжнародні союзи (Всемирна організація здоров'я (ВОЗ), Міжнародна федерація діабета (International Diabetes Federation), Американська асоціація клінічних ендокринологів – American Association of Clinical Endocrinologists) неухайно підкріплюють важливість проблеми сахарного діабета (СД), присвячуючи цьому захворюванню численні практичні керівництва. Так, Американська асоціація діабетологів (American Diabetes Association, ADA) і Європейська асоціація по вивченню діабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) в 2019 і 2018 г. відповідно опублікували обширні керівництва по лікуванню СД, освітлюючи найрізноманітніші аспекти лікування і профілактики даної метаболічної патології, а також супутніх їй захворювань.



Л.К. Соколова

Одним із таких недуг, поширеність якого в світі досягла масштабів епідемії, є ожиріння. По даним оновленого бюлетеня експертів ВОЗ (2018), на протязі 1975-2016 гг. поширеність ожиріння во всьому світі зросла в 3 рази; при цьому в 2016 г. 13% дорослого населення земної кулі страждали ожирінням, що в абсолютних цифрах становило 650 млн осіб. Враховуючи збережені темпи зростання захворюваності, експерти ВОЗ прогнозує безпрецедентний зростання рівня ожиріння: до 2030 г. надлишковий вага / ожиріння будуть мати більше 65% населення Великої Британії, а в Ірландії цей показник досягне небаченого рівня – 80%.

В зв'язі з цим питання ведення хворих СД з надмірною масою тіла / ожирінням є надзвичайно актуальними для лікарів усього світу. Підкріплюючи той факт, що корекція ожиріння може затримати прогресування предіабета в СД 2 типу, а нормалізація маси тіла у осіб, хворих СД, здатна покращити ступінь компенсації глікемії і зменшити потребу в гіпоглікемічних препаратах (ГГП), експерти ADA і EASD пропонують ряд ефективних заходів, спрямованих на лікування ожиріння. В даній статті будуть розглянуті основні способи корекції маси тіла у хворих СД, рекомендовані ADA (2019) і ADA/EASD (2018).

### Контроль ІМТ – обов'язкове умову

Опираючись на дані доказової медицини, представники ADA пропонують цілий спектр дій по оптимальному зниженню маси тіла у хворих СД, включаючи корекцію харчового раціону і звичного способу життя, фармакотерапію і оперативні втручання.

В керівництві ADA підкріплюється важливість моніторингу значень індексу маси тіла (ІМТ) у хворих СД 2 типу: визначати цей показник слід при кожному зверненні пацієнта за медичною допомогою з наступною обов'язковою фіксацією в медичній документації (рівень доказовості В). Адже саме показники ІМТ допоможуть лікарю визначитися

з необхідним обсягом медичної допомоги для кожного пацієнта (табл.).

Визначення ІМТ також дозволить визначити цільові значення маси тіла, вибрати оптимальну інтервенційну стратегію і точно інформувати пацієнта про різке збільшення ризику розвитку кардіоваскулярної патології і смерті від усіх причин при зростанні значень ІМТ.

### Немедикаментозна корекція

В керівництві ADA (2019) підкріплюється, що раціоналізація дієти, збільшення фізичної активності і корекція образу життя призначені для зниження маси тіла на >5%, а також для підтримки досягнутого результату; ці заходи слід рекомендувати хворим СД 2 типу з надмірною масою тіла / ожирінням, готовим предпринять необхідні дії по зміні свого ваги (рівень доказовості А). Експерти відзначають доцільність високої інтенсивності даних заходів (>16 сесій на протязі 6 міс) при умові, що зміна дієти, фізичної активності і біхевіоральна терапія забезпечують енергетичний дефіцит в межах 500-700 ккал/сут (рівень доказовості А).

Більше уваги в розглянутих керівництвах відводиться закріпленню досягнутого ефекту: «Пацієнтам, досягшим короточасних цілей в зменшенні маси тіла, слід рекомендувати довготривалі програми по підтриманню ваги. Такі програми слід надавати як мінімум щомісячно, проводити моніторинг маси тіла (щотижня або частіше) і/або використовувати стратегії, передбачаючі самоконтроль досягнутого результату (рахунок пройдених кроків / відстані). Слід рекомендувати продовжити вживання низькокалорійної їжі з підтримкою високого рівня

фізичної активності (200-300 хв/тиждень) (рівень доказовості А)». Експерти ADA (2019) допускають можливість короточасного підтримання дуже низькокалорійної дієти ( $\leq 800$  ккал/сут) і прийому замінювачів їжі у хворих СД 2 типу, підкріплюючи при цьому необхідність надзвичайно ретельного відбору пацієнтів і проведення такої корекції раціону виключно в медичних закладах під наглядом лікаря.

В більш ранніх рекомендаціях, сформульованих експертами ADA в співпраці з представниками EASD (2018), відзначається, що хворим СД 2 типу слід дотримуватися середземноморської дієти, дотримання якої сприяє зниженню маси тіла і покращенню глікемічного контролю: пацієнти, що дотримуються цієї дієти, на 37% менше потребують в призначенні ГГП по порівнянню з тими, хто не дотримуються її, і виключають з раціону тільки жири (відношення ризиків (ОР) 0,63; 95% ДІ 0,51-0,86). Крім того, середземноморська дієта сприяє зменшенню рівня глікозилюваного гемоглобіну (HbA1c) по порівнянню з контрольною дієтою (середнє відхилення (СР) -3,3 ммоль/моль; 95% ДІ від -5,1 до -1,5 ммоль/моль).

Такі жорсткі рекомендації по зміні образу життя і раціоналізації дієти строго обґрунтовані: переконливо доведено, що зниження маси тіла у хворих СД 2 типу з супутньою артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією надає благотворний вплив на коморбідні стани, сприяючи зменшенню рівня HbA1c, тригліцеридів і артеріального тиску (АД). Експерти підкріплюють, що чим більші успіхи досягне пацієнт в нормалізації своєї ваги, тим значущіше буде динаміка в нормалізації АД, зниженні рівня загального холестерину (ХС) і ХС ліпопротеїнів низької щільності,

зменшенні потреби в гіпотензивних, гіполіпідемічних засобах і ГГП. Крім того, деякі пацієнти, ретельно виконуючи дані рекомендації, можуть досягти нормативних значень глікемії, не приймаючи гіпоглікемічних засобів.

### Look AHEAD: вражаючі результати

В даному контексті буде цікаво привести результати Look AHEAD – одного з найбільш масштабних і тривалих досліджень, в якому вивчалось вплив інтенсивного зміни образу життя на корекцію маси тіла. В цьому дослідженні взяли участь 16 медичних центрів США і 5145 хворих СД 2 типу з ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> (або  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> для осіб, що приймали інсулін). Пацієнтів рандомізували в групу інтенсивного зміни образу життя (ІІОЖ) або виконання стандартної підтримки і навчання (СПО) на протязі 8 років. Першочерговими цілями були рівні первинної кардіоваскулярної захворюваності і смертності. Першочергово представники дослідницької групи Look AHEAD не довели здатності ІІОЖ зменшувати ризик виникнення різних кардіоваскулярних подій у дорослих пацієнтів з СД 2 типу і надмірною масою тіла / ожирінням, однак вони підкріплюють можливість зниження і тривалого підтримання досягнутої маси тіла у таких хворих. Пацієнти, що ввійшли в групу ІІОЖ, змогли знизити свою вагу в середньому на  $4,7 \pm 0,2\%$  від початкових значень впродовж 8 років, тоді як хворі з групи СПО втрачали за цей час тільки  $2,1 \pm 0,2\%$  маси тіла ( $p < 0,001$ ). Інтересно, що 50,3% і 35,7% представників груп ІІОЖ і СПО відповідно змогли зменшити початкову вагу більш ніж на  $\geq 5\%$  ( $p < 0,001$ ). Подібна тенденція збереглася в відношенні втрати  $\geq 10\%$  маси тіла: пацієнти з групи ІІОЖ частіше досягали такого вражаючого результату, ніж учасники групи СПО (26,9 vs 17,2% відповідно). Приведені результати Look AHEAD красномовно свідчать про те,

Продолжение на стр. 58.

Лікування	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>				
	25,0-26,9	27,0-29,9	30,0-34,9	35,0-39,9	>40
Дієта, фізична активність, поведінчеська терапія	+	+	+	+	+
Фармакотерапія		+	+	+	+
Метаболічна хірургія			+	+	+



Л.К. Соколова, д.м.н., заведуюча відділом діабетології ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренко НАМН України», г. Київ

## Сахарный диабет и ожирение: актуальная проблема и эффективное решение

По материалам рекомендаций ADA (2019) и ADA/EASD (2018)

Продолжение. Начало на стр. 57.

что 50% больных СД способны нормализовать массу тела только за счет интенсивного изменения привычного образа жизни, диеты и физической активности.

Не менее значимы результаты вторичного анализа результатов данного исследования (2016). В качестве первичной комбинированной конечной точки использовали уровень кардиоваскулярной смертности, распространенность нефатального инфаркта миокарда / нефатального инсульта, частоту госпитализации, обусловленной ишемической болезнью сердца. В качестве вторичных конечных точек дополнительно анализировали частоту выполнения хирургических вмешательств (аортокоронарного шунтирования, каротидной эндартерэктомии, чрескожного коронарного вмешательства) и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, заболеваний периферических кровеносных сосудов, а также уровень общей смертности. Оказалось, что риск достижения первичной конечной точки у пациентов, которые на протяжении первого года наблюдения смогли уменьшить свой вес минимум на 10%, снизился на 21% (скорректированное ОР 0,79; 95% ДИ 0,64-0,98;  $p=0,034$ ); вероятность достижения вторичной конечной точки уменьшалась на 24% (скорректированное ОР 0,76; 95% ДИ 0,63-0,91;  $p=0,003$ ) по сравнению с лицами, чей вес оставался стабильным или увеличивался.

### Фармакотерапия

При подборе ГПП больным СД 2 типа с избыточной массой / ожирением эксперты ADA (2019) настойчиво рекомендуют врачам учитывать влияние этих лекарственных средств на массу тела (уровень доказательности E). Представители

данной авторитетной организации советуют, по возможности, минимизировать количество медикаментов для лечения коморбидной патологии, ассоциированной с увеличением массы тела (уровень доказательности E). Вместе с тем специалисты ADA предупреждают от изолированного приема лекарственных средств, предназначенных для снижения массы тела, без надлежащей коррекции диеты, физической активности и проведения биоэвизорального консультирования. «... такие медикаменты эффективны только в комплексе с вышеперечисленными мероприятиями», — гласит одно из положений руководства ADA (2019).

### Метформин

Регламентируя особенности назначения гипогликемических препаратов, представители ADA (2019) в следующем порядке перечисляют наиболее оптимальные медикаменты для больных СД с сопутствующим ожирением / избыточной массой тела:

- метформин;
- ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы,
- ингибиторы натрийзависимого ко-транспортера глюкозы (SGLT2),
- агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1),
- миметики амилина.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) оказывают нейтральное действие на массу тела. Больным СД с сопутствующим ожирением не следует назначать препараты, способствующие увеличению массы: секретораги инсулина, тиазолидиндионы и, по возможности, инсулин.

Предпочтительность назначения метформина, подчеркиваемая в руководствах ADA (2019) и ADA/EASD (2018), основывается на результатах многочисленных рандомизированных контролируемых

исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализов. Например, L. Zhou и соавт. (2017), представившие вторичный анализ одного РКИ, показали, что 16-недельная терапия метформином у больных СД 2 типа ассоциируется с плавным постепенным снижением массы тела, начиная с 4-й недели лечения. Ученые подчеркнули, что максимальный эффект в отношении коррекции массы тела развивается у лиц с сопутствующим ожирением, тогда как у пациентов с нормальным/низким ИМТ влияние метформина на данный показатель признано недостаточным (рис. 1, 2).

Следует подчеркнуть, что метформин может использоваться для коррекции гипергликемии и массы тела не только у пациентов среднего возраста, но и у больных пожилого и старческого возраста, а также у детей и подростков. Относительно недавно M. Solymar и соавт. (2018) опубликовали результаты метаанализа 6 РКИ, в которых приняли участие больные ( $n=1541$ ) СД 2 типа старше 60 лет. Ученые доказали, что 12-недельный прием метформина в этой когорте пациентов сопровождается снижением первоначальной массы тела на 2,23 кг (95% ДИ от -2,84 до -1,62 кг;  $p<0,001$ ), падением концентрации общего ХС (-0,184 ммоль/л;  $p<0,001$ ), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП; -0,182 ммоль/л;  $p<0,001$ ). Авторы подчеркнули еще одно значимое преимущество терапии метформином: прием этого препарата достоверно уменьшал риск коронарных событий (на 4-5%) и уровень общей смертности (на 2%) у лиц преклонного возраста.

В настоящее время метформин является препаратом выбора не только для лечения пожилых больных СД, но и для детей и подростков с избыточной массой тела / ожирением. По данным авторов

систематического обзора и метаанализа 11 РКИ (Sun J. et al., 2019), у детей и подростков, принимавших метформин в дозе 1000-2000 мг на протяжении 8 нед – 18 мес, наблюдалось не только снижение массы тела, но и достоверное снижение концентрации ХС ЛПНП (СР -4,29; 95% ДИ от -7,45 до -1,12). Зафиксированный факт J. Sun и соавт. (2019) трактовали как улучшение метаболизма липидов на фоне лечения метформином, объясняя таким образом один из возможных механизмов нормализации массы при приеме этого ГПП.

Американские и европейские эксперты предусматривают следующую тактику действий при назначении ГПП таким больным (рис. 3).

Таким образом, положения обоих руководств – ADA (2019) и ADA/EASD (2018) – единодушно подтверждают целесообразность назначения метформина в качестве ГПП выбора при наличии избыточной массы тела / ожирения. И только при недостаточном ответе на монотерапию метформином предусматривается возможность назначения ингибиторов SGLT2 и/или АР ГПП-1. Такая рекомендация по предпочтительности первоначального применения метформина сформулирована с учетом большой доказательной базы, подтверждающей его эффективность, безопасность, переносимость, низкую стоимость и значительный опыт клинического применения. Эксперты ADA (2019) рекомендуют продолжать прием метформина максимально длительно (при условии хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний). «Другие медикаменты, включая инсулин, следует добавлять к метформину», — подчеркивают представители ADA.

### Дополнительные препараты

При недостаточном эффекте вышеперечисленных мероприятий руководство ADA (2019) предусматривает дополнительное назначение медикаментов, одобренных Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для коррекции массы тела: фентермин (допускается только кратковременное применение  $\leq 12$  нед), орлистат, лоркасерин, лираглутид, а также комбинации фентремина / топирамата ER, налтрексона / бупропиона ER, предназначенных для более длительного приема ( $>12$  нед). Несмотря на то что эти препараты доказали свою способность усиливать результативность терапии, направленной на коррекцию массы тела и нормализацию гликемии, эксперты ADA/EASD (2018) не рекомендуют рутинное применение перечисленных медикаментов из-за их высокой стоимости, умеренной эффективности и наличия разнообразных побочных действий.

По мнению экспертов ADA, эффективность проводимой терапии по снижению массы тела следует оценивать ежемесячно на протяжении первых 3 мес лечения. При недостаточном ответе (снижение массы  $<5\%$ ) спустя 3 мес или при появлении значимых нежелательных явлений при дополнительном

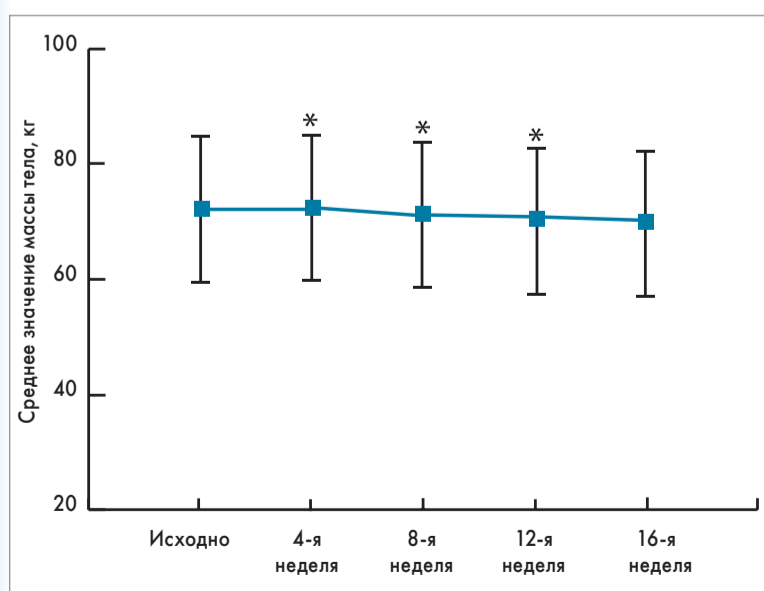


Рис. 1. Изменение массы тела на фоне терапии метформином: динамика снижения веса на каждом визите (Zhou L. et al., 2017)

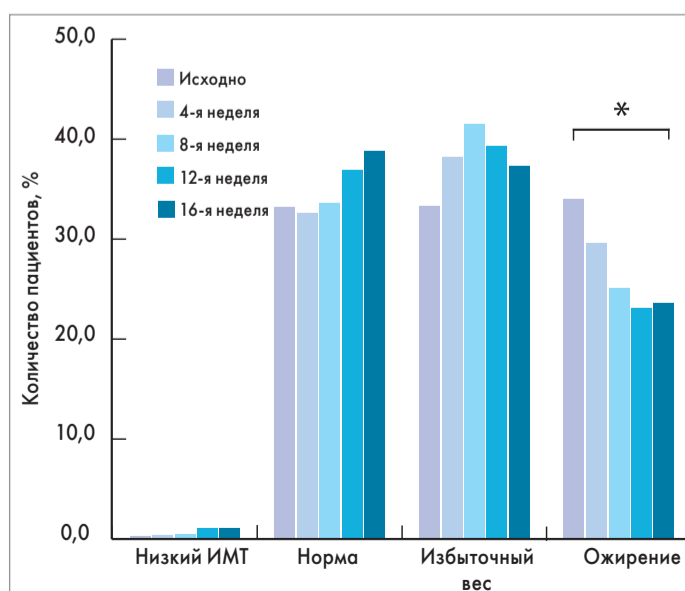


Рис. 2. Количество пациентов, снизивших вес, в зависимости от значений ИМТ (Zhou L. et al., 2017)

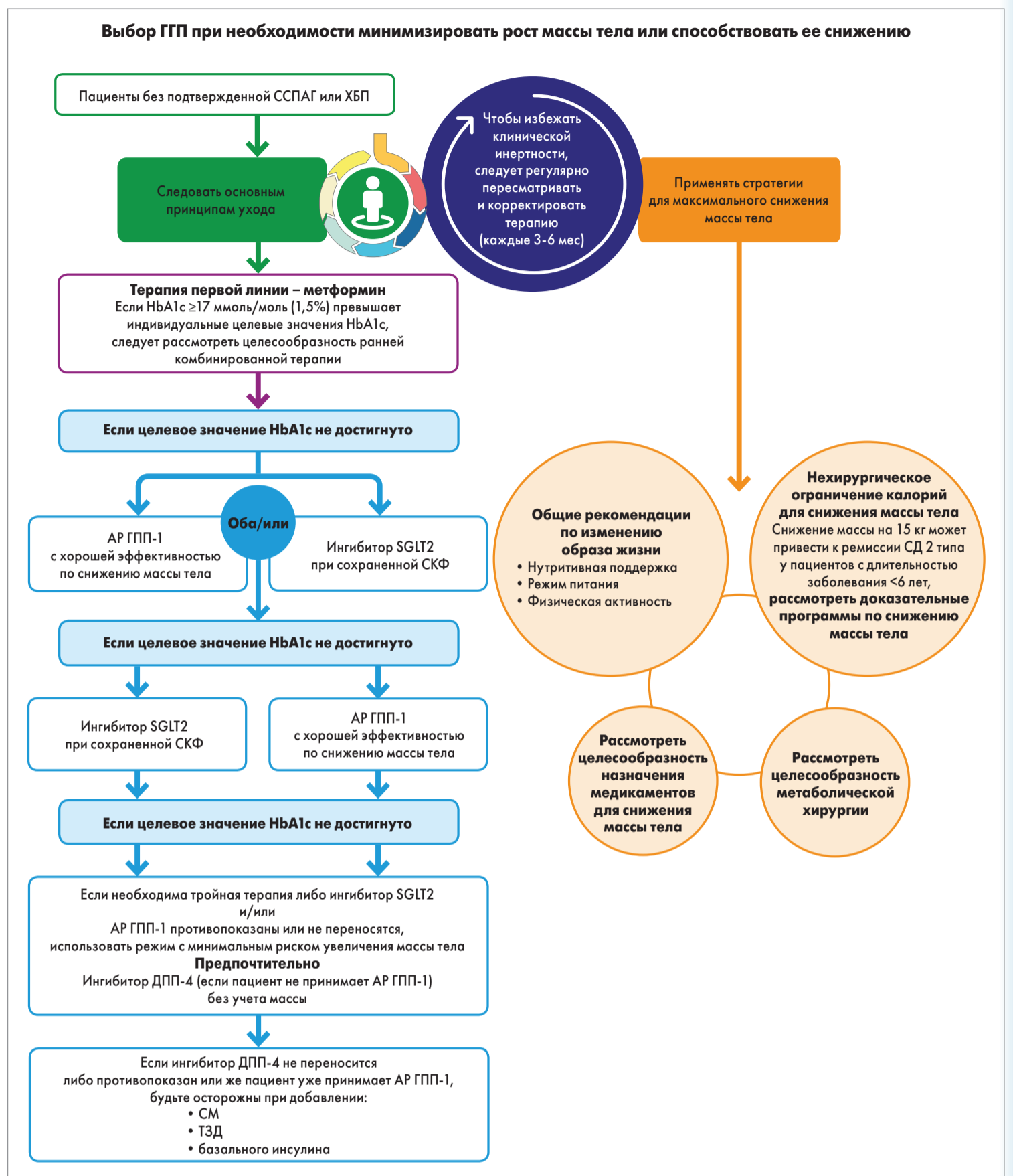
приеме медикаментов, корректирующих вес, следует отменить эти препараты и назначить альтернативные лекарственные средства либо рассмотреть целесообразность использования другого терапевтического подхода.

### Метаболическая хирургия

При неэффективности вышеперечисленных консервативных мероприятий специалисты ADA (2019) рекомендуют прибегнуть к оперативному лечению: метаболическое хирургическое вмешательство показано больным СД 2 типа с ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>, а также взрослым пациентам с ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>, не достигшим значимых успехов в длительном снижении массы тела и улучшении течения коморбидной патологии (включая гипергликемию) посредством соответствующих нехирургических методик (уровень доказательности А). Подобное положение представители ADA сформулировали для больных с ИМТ 27,5–32,4 кг/м<sup>2</sup>, которые не смогли добиться желаемого эффекта в рамках консервативной терапии. Таким образом, согласно современному руководству ADA, хирургическое вмешательство может быть предложено не только больным с морбидным ожирением, ожирением 1-2 ст., но и лицам с избыточной массой тела.

Возвращаясь еще раз к исследованию Look AHEAD, следует привести результаты другого вторичного анализа его данных: T. Wadden и соавт. (2019) оценивали эффективность бариатрического вмешательства у больных СД с сопутствующим ожирением. Оказалось, что пациенты, перенесшие бариатрическую операцию, смогли снизить свой вес на 19,3% на протяжении 10 лет по сравнению с больными из группы ИИОЖ и СПО, которым удалось уменьшить этот показатель только на 5,8 и 3,3% соответственно. Эти данные подтверждают высокую результативность метаболической хирургии, рекомендованной ADA (2019) и ADA/EASD (2018).

Спектр метаболических вмешательств, предлагаемых больным СД в настоящее время, достаточно широк: операции, уменьшающие объем желудка (вертикально-полосчатая гастропластика, бандажирование желудка, установка желудочного баллона), операции, приводящие к уменьшению всасывающей поверхности тонкого кишечника (еюноилеальное шунтирование, наложение анастомоза по Ру, билиопанкреатическое шунтирование). Хотя эксперты ADA не уточняют предпочтительный вид хирургического вмешательства, данные метаанализа L. Li и соавт. (2019) демонстрируют превосходство лапароскопической вертикальной продленной экцизионной гастропластики (ЛВПЭГ) над лапароскопическим бандажированием желудка. Выполнение ЛВПЭГ позволило добиться значимого снижения массы тела через 6 мес (взвешенная разность средних (ВРС) -9,29; 95% ДИ от -15,19 до -3,40;  $p=0,002$ ), 12 мес (ВРС -16,67; 95% ДИ от -24,3 до -9,05;  $p<0,001$ ), 24 мес (ВРС -19,63; 95% ДИ от -29,0 до -10,26;  $p<0,001$ ) и 36 мес (ВРС -19,28; 95% ДИ от -27,09 до -11,47;  $p<0,001$ ) по сравнению с бандажированием желудка.



**Рис. 3. Положения консенсуса ADA (2019) и ADA/EASD (2018) по лечению гипергликемии у больных СД 2 типа: выбор ГПП у больных с сопутствующей избыточной массой тела / ожирением**

Примечания: ССПАГ – сердечно-сосудистая патология атеросклеротического генеза; ХБП – хроническая болезнь почек; ТЗД – тиазолидиноны; СМ – сульфонилмочевина; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Эксперты ADA (2019) настаивают на выполнении метаболического оперативного вмешательства в высоко-специализированных хирургических стационарах с осуществлением последующей длительной поддержки пациентов и рутинного мониторинга микронутриентов, пищевого статуса. Несмотря на эти меры предосторожности, проведение таких вмешательств может осложниться развитием синдрома мальабсорбции, постоперационной пневмонией, тромбозом глубоких вен, легочной эмболией, раневой инфекцией, определяющих 0,25–2,0% уровень летальности. Кроме того, у 25% пациентов, перенесших метаболическое оперативное вмешательство, развивается выраженная депрессия, требующая длительного приема антидепрессантов.

Таким образом, наиболее безопасным, эффективным и экономически доступным методом коррекции избыточной массы

тела / ожирения у больных СД 2 типа является комплексный подход, предполагающий модификацию образа жизни, рационализацию питания, увеличение физической активности в сочетании с длительной фармакотерапией метформином.

### Литература

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the Look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22:5-13
3. Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Nov; 4(11): 913-921. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0. Epub 2016 Aug 30.
4. Wadden TA1. End-of-Trial Health Outcomes in Look AHEAD Participants who Elected to have Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Apr; 27(4): 581-590. doi: 10.1002/oby.22411.

5. Melanie J. Davies. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
6. Margit Solymar. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly – A meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0207947. doi: 10.1371/journal.pone.0207947
7. Lingli Zhou. The magnitude of weight loss induced by metformin is independently associated with BMI at baseline in newly diagnosed type 2 diabetes: Post-hoc analysis from data of a phase IV open-labeled trial. *Adv Clin Exp Med*. 2017; 26 (4): 671-677.
8. Sun J. The effects of metformin on insulin resistance in overweight or obese children and adolescents: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan; 98 (4): e14249. doi: 10.1097/MD.00000000000014249.
9. Li L. Meta-analysis of the effectiveness of laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar; 98 (9): e14735. doi: 10.1097/MD.00000000000014735.

# Комплексний підхід до лікування діабетичної полінейропатії



## КАРДІОАРГІНІН — Здоров'я

— оригінальний комбінований метаболічний препарат на основі аргініну, сукцинату, калію та магнію аспарагінату



- сприяє контролю АТ протягом доби
- нормалізує баланс електролітів
- покращує метаболізм глюкози
- усуває ендотеліальну дисфункцію та зменшує прогресування кардіоваскулярної патології

## НЕЙРОМАКС



— комплексний нейротропний препарат, що містить у своєму складі вітаміни групи В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>)



- покращує синаптичну передачу
- покращує трофіку нервової системи
- проявляє анальгезуючу дію
- нормалізує роботу нервової системи

**КАРДІОАРГІНІН-ЗДОРОВ'Я** Склад: діючі речовини: 1 мл розчину містить аргініну аспарагінату 170 мг, діаргініну сукцинату 140 мг, магнію аспарагінату 40 мг, калію аспарагінату 45 мг; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Склад: діючі речовини: 7,5 мл препарату містять аргініну аспарагінату 1700 мг, діаргініну сукцинату 1400 мг, магнію аспарагінату 175 мг, калію аспарагінату 175 мг; допоміжні речовини: сахарин натрію; метилпарабен (Е 218); пропілпарабен (Е 216); ароматизатор «Суніця», що містить пропіленгліколь, ароматичні речовини (натуральні, ідентичні натуральним); вода очищена. Лікарська форма. Сироп. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Різні комбіновані кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е Х. Показання. У комплексній терапії хронічної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця (стабільна стенокардія, зумовлена дисфункцією або спазмом судин, безболівова ішемія міокарда), артеріальної гіпертензії, атеросклерозу судин серця та головного мозку, діабетичної ангіопатії, гіперхолестеринемії, раннього періоду реабілітації після інфаркту міокарда та інших соматичних захворювань, при облітеруючому ендартерії, порушеннях серцевого ритму, зумовленого дефіцитом калію та магнію в організмі (переважно при шлуночкових аритміях), у т. ч. при лікуванні серцевими глікозидами. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату; гіперкаліємія; гостра та хронічна ниркова недостатність; хвороба Аддісона; атріовентрикулярна блокада; кардіогенний шок (при систолічному артеріальному тиску < 90 мм рт. ст.).

**НЕЙРОМАКС** Склад: діючі речовини: 1 мл розчину містить піридоксину гідрохлориду 50 мг, тіаміну гідрохлориду 50 мг, ціанокобаламіну 0,5 мг; допоміжні речовини: лідокаїну гідрохлорид, калію гексаціаноферат, натрію поліфосфат, спирт бензиловий, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить піридоксину гідрохлориду 100 мг, бенфотіаміну 100 мг; допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, тальк, повідон, кальцію стеарат, крохмаль кукурудзяний, суха суміш «Орадріл white», що містить титану діоксид (Е 171), тальк, поліетиленгліколь, спирт полівініловий. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання. Неврологічні захворювання різного походження: неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогольна), корінцевий синдром, ретробульбарний неврит, ураження лицевого нерва.

РЕКЛАМА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ. ПЕРЕД ВИКОРИСТАННЯМ ПРОКОНСУЛЬТУЙТЕСЯ З ЛІКАРЕМ ТА ОЗНАЙОМТЕСЯ З ІНСТРУКЦІЄЮ ЗАСТОСУВАННЯ. ПРЕПАРАТ МАС ПРОТИПОКАЗАННЯ І ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ. ЗБЕРІГАТИ В НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ.

Р.П. № UA/11187/01/01. Наказ МОЗУ № 1155 від 31.10.2016 р.  
Р.П. № UA/11187/02/01. Наказ МОЗУ № 6 від 02.01.2019 р.  
Р.П. № UA/11453/01/01. Наказ МОЗУ № 1214 від 04.10.2017 р.  
Р.П. № UA/14386/01/01. Наказ МОЗУ № 476 від 27.04.2017 р.



Е.В. Мисюра, д.м.н., ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

## К вопросу комплексного лечения больных сахарным диабетом: на что обратить внимание клиницисту

**Сахарный диабет (СД) в настоящее время считается неинфекционной эпидемией XXI века. Только в Украине, согласно официальной статистике, число диабетических больных составляет более 2 млн человек. Оказание медицинской помощи данной категории населения – тяжелый каждодневный труд врача и в то же время важная социальная проблема.**



Е.В. Мисюра

К сожалению, в нашей стране большинство случаев СД 2 типа диагностируется уже на этапе наличия осложнений. Одним из наиболее ранних и часто встречающихся осложнений СД является диабетическая нейропатия, которая диагностируется у 60% пациентов данной категории и во многом определяет ухудшение качества их жизни [1-5].

Традиционно врачи основное внимание уделяют сенсорной форме диабетической нейропатии, обуславливающей развитие синдрома диабетической стопы, в то время как диабетической автономной нейропатии (ДАН) внимания уделяется относительно мало. Однако наряду с другими поздними осложнениями СД сердечно-сосудистая форма ДАН относится к основным причинам инвалидизации и смерти [6]. Именно наличие ДАН является одной из основных причин безболевых инфарктов миокарда, внезапной смерти у данной категории пациентов [7].

Очень часто при визите к врачу пациент предъявляет на первый взгляд совершенно разнообразные жалобы: на слабость, утомляемость, нарушение глотания, отрыжку, изжогу, запоры, диарею, рвоту, аритмию, потливость, импотенцию, проблемы с мочеиспусканием, ухудшение зрения в темное время суток. Такие пациенты тщательно обследуются целым рядом специалистов, получают самое разнообразное лечение – и часто безрезультатно. Однако все перечисленные жалобы могут свидетельствовать об одном – наличии ДАН [8].

Частота развития ДАН у больных СД составляет 40%, а при длительности СД более 10 лет превышает 65% [9]. Сегодня в медицине под автономной нейропатией принято понимать вид диабетической нейропатии, при котором нарушается работа нервов вегетативной нервной системы, отвечающих за работу внутренних органов.

Вегетативные нарушения, возникающие при ДАН, делаются на органоспецифические и системные. В пределах этих групп можно выделить разнообразные клинические формы ДАН, которые могут проявляться как изолированно, так и в различных комбинациях. Одной из форм является сердечно-сосудистая, основные проявления которой – синусовая тахикардия в покое без синусовой аритмии, плохая переносимость физических нагрузок, безболевая ишемия миокарда (безболевой инфаркт), ортостатическая гипотония, внезапная остановка сердца (вегетативная денервация), внезапная смерть.

Частым симптомом при СД является монотонная тахикардия. Ее причина – поражение парасимпатических нервов, исходящих из системы блуждающего нерва и оказывающих замедляющее воздействие на сердечный ритм. Один из признаков, свидетельствующих о ее наличии, – отсутствие влияния на частоту пульса физиологических воздействий (перемены положения тела, физической нагрузки, отдыха, сна). Клиницисту следует помнить, что наличие монотонной тахикардии приводит к быстрому истощению сердечной мышцы и развитию вторичных сердечно-сосудистых нарушений [10].

Одним из проявлений автономной вегетативной нейропатии у больных СД является также ортостатическая

гипотония, развивающаяся вследствие симпатической эфферентной денервации гладких мышц стенок артерий внутренних органов и конечностей. Больные СД с наличием такой формы автономной вегетативной нейропатии предъявляют жалобы на эпизоды потемнения в глазах, нечеткость зрения, общую слабость, возникающие при принятии вертикального положения. В ряде случаев выраженность ортостатических проявлений вынуждает больных неделями находиться в постели [11]. Основным диагностическим критерием ортостатической гипотонии – снижение показателей артериального давления (АД) более чем на 20 мм рт. ст. при переходе из горизонтального в вертикальное положение. Лечение ортостатической гипотонии состоит из двух компонентов – нефармакологического и фармакологического.

Нефармакологическое лечение в первую очередь подразумевает обучение больного навыкам не стоять неподвижно и не вставать быстро. Врач должен объяснить пациенту, что ортостатические симптомы более выражены в утренние часы, после еды, если руки поднимаются выше положения сердца, а также в жару.

Вместе с пациентом врач должен пересмотреть количество потребляемой соли: следует помнить, что у больных с автономной нейропатией может быть нарушен механизм реабсорбции натрия, что можно компенсировать увеличенным потреблением соли.

Еще один важный аспект: проявления ортостатической гипотонии по утрам ухудшает повышенный ночной диурез. В связи с этим пациент должен быть проинформирован о том, что избежать усиления ночного диуреза можно, если спать с приподнятым головным концом кровати.

Врач должен акцентировать внимание больного, что для снижения объема венозного русла в течение дня рекомендуется носить длинные эластические носки или чулки, плотно сдавливающие поверхностные вены ног. При этом перед сном их следует снимать обязательно в положении лежа. В противном случае стимулируются ночной диурез и гипертензия.

У той категории пациентов с СД, которые из-за наличия диабетической нейропатии не могут носить эластические носки или чулки, можно использовать плотные брюшные бандажи. Их ношение предотвратит скопление венозной крови в нижней части живота.

Пациент должен быть проинформирован, что провоцирующим ортостатические расстройства действием обладают факторы, повышающие внутригрудное и внутрибрюшное давление (натуживание при запорах, подъем тяжестей, изометрические нагрузки), а также перегревание, алкоголь, малоподвижный образ жизни, постельный режим.

Наиболее драматичным проявлением ДАН является внезапная смерть. Ее причинами могут стать нарушения сердечного ритма, безболевой инфаркт миокарда, апноэ во сне, такое проявление ДАН, как «потеря симптомов – предвестников гипогликемии». Последнее состояние характеризуется тем, что порог развития так называемой

вегетативной бури у больных данной категории постепенно повышается, уменьшается выброс адреналина и глюкагона в ответ на гипогликемию, в то время как порог гипогликемии для нарушения церебральных функций и сохранности сознания остается на прежнем уровне [12-14].

Все это указывает на необходимость повышенного внимания врача к проблеме ДАН. На сегодня основным патогенетически оправданным и клинически подтвержденным методом лечения и профилактики диабетической полинейропатии является достижение и поддержание оптимального гликемического контроля. В то же время в реальной клинической практике идеальная компенсация углеводного обмена, поддерживаемая в течение длительного периода времени, осуществима лишь у небольшого числа пациентов. Следовательно, крайне актуальным является возможность использования лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза диабетической нейропатии.

Первые клинические исследования в этом направлении стали проводиться более 20 лет назад [15]. Большое количество исследований было посвящено изучению так называемых антиоксидантов. На сегодня роль окислительного стресса в патогенезе развития диабетической нейропатии не вызывает сомнений. Исследования по оценке эффективности наиболее действенного антиоксиданта –  $\alpha$ -липоевой кислоты – показали потенциальные возможности препаратов данной группы. Доказано, что  $\alpha$ -липоевая кислота способна снижать уровень глюкозы, уменьшать инсулинорезистентность. Кроме того, она обладает гепатопротекторным действием.

Однозначно доказана в настоящее время и эффективность применения у пациентов с ДАН комплексных препаратов витаминов группы В [16]. Витамины группы В непосредственно улучшают питание периферической нервной ткани, в той или иной мере восстанавливают ее функции путем: 1) участия в качестве кофакторов в большинстве обменных процессов, в том числе энергообразующих; 2) ингибирования синтеза и/или блокирования действия воспалительных медиаторов. В высоких дозах витамины группы В обладают анальгезирующим действием, способствуют усилению кровотока и нормализуют работу нервной системы, процессы кроветворения, что клинически проявляется нормализацией рефлекторных реакций у пациентов с СД. Очень важным является комплексное воздействие различных представителей витаминов данной группы, поскольку каждый из них обладает своей уникальной способностью уменьшать проявления полинейропатии (табл.). Эффективным может быть только их использование в оптимальной концентрации [17, 18].

Данным требованиям отвечает отечественный препарат Нейромакс – комплексный нейротропный препарат, содержащий в составе три самых необходимых витамина группы В ( $B_1$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ) в оптимальной дозировке. Нейромакс выпускается в двух формах – в виде инъекций для внутримышечного введения и таблеток. Инъекционная форма содержит лидокаин, который уменьшает болезненность инъекций.

В тяжелых случаях для быстрого повышения уровня препарата в крови лечение начинают с 2 мл раствора внутримышечно 1 раз в сутки. В дальнейшем назначают 1 инъекцию (2 мл) 2-3 раза в неделю. Раствор для инъекций вводят глубоко в мышцу. Курс лечения длится не менее месяца. В промежутке между инъекциями, для дальнейшего лечения и в менее тяжелых случаях применяют препарат в таблетированной форме по 100 мг (1 таблетка) 2-3 раза в сутки.

В отношении пероральных форм комбинированных препаратов витаминов группы В долгое время велся научный спор: быть им или не быть? С одной стороны, каждый клиницист из своего опыта знает, что терапия периферических заболеваний нервной системы и диабетической

Таблица. Влияние витаминов группы В на патогенез нейропатий

Витамин $B_1$ (тиамин)	Витамин $B_6$ (пиридоксин)	Витамин $B_{12}$ (цианокобаламин)
1. Улучшает синаптическую передачу нервных импульсов, влияя на высвобождение ацетилхолина из нервных клеток; обладает антихолинэстеразной активностью	1. Участвует в синтезе нейромедиаторов	
2. Активирует хлоридные каналы в мембранах нервных клеток	2. Участвует в синтезе миелиновой оболочки	
3. Препятствует повреждению нервных структур пировиноградной, $\gamma$ -кетоглутаровой, щавелевоуксусной, глиоксильной кислот и кетопроизводных других кислот, оказывающих прямое токсическое воздействие на нервные структуры и гепатоциты	3. Улучшает энергетический потенциал клеток 4. Антиоксидантный эффект 5. Участвует в процессах свертывания крови, тромбообразования 6. Служит кофактором для аминокислотных декарбоксилаз и трансаминаз, регулирующих белковый обмен; участвует в синтезе и транспортировке аминокислот, обмене холина и незаменимых ненасыщенных жирных кислот	3. Подавляет аномальные изменения при дегенеративных изменениях нервных клеток 4. Способствует борьбе с бессонницей, а также помогает приспособиться к изменению режима сна и бодрствования, что объясняется участием цианокобаламина в синтезе мелатонина

Продолжение на стр. 62.

Е.В. Мисюра, д.м.н., ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

## К вопросу комплексного лечения больных сахарным диабетом: на что обратить внимание клиницисту

Продолжение. Начало на стр. 61.

полинейропатии требует длительного применения терапевтических доз витаминов группы В. Однако длительное применение их инъекционных форм может вызывать дискомфорт, ограничивать активную деятельность и таким образом снижать качество жизни пациентов. В то время как пероральные формы комбинированных препаратов витаминов группы В значительно улучшают комплаентность терапии и качество жизни пациентов с заболеваниями периферической нервной системы.

С другой стороны, ограничением для перорального применения водорастворимой формы тиамин в терапевтических дозах является его относительно низкая биодоступность, поскольку он плохо всасывается и частично разрушается в кишечнике, в котором адсорбируется. Решением этой проблемы стало создание в 1952 г. японскими учеными жирорастворимых форм тиамин, не имеющих этих недостатков. Среди них наиболее биодоступностью и способностью проникать в клетку обладает бенфотиамин, который также входит в состав таблетированной формы Нейромакса. Бенфотиамин свободно проникает через клеточные мембраны как клеток стенок кишечника, так и нервных клеток, благодаря наличию бензольного кольца не разрушается тиаминазой кишечника.

Бенфотиамин обладает самой высокой биодоступностью как среди водорастворимых форм тиамин (в 5 раз выше в сравнении с тиамин мононитратом), так и среди жирорастворимых (в 2 раза выше, чем у фурусултиамин, и в 6 раз выше, чем у тиамин дисульфида). Сравнительные исследования биодоступности разных форм тиамин показали, что бенфотиамин обеспечивает наибольшую концентрацию вещества в плазме, эритроцитах, спинномозговой жидкости, печени, периферических нервах и более длительно сохраняется в организме.

Отечественный препарат Нейромакс доступен широким слоям населения и включен в «Державний формуляр лікарських засобів України», а также в «Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення», что определяет его широкое использование.

**Таким образом, качество жизни и прогноз пациентов с СД определяются наличием такого осложнения, как диабетическая полинейропатия, в том числе автономная ее форма. Диагностика и лечение данного осложнения СД — необходимые составляющие терапии диабетического пациента. Лечение диабетической нейропатии должно быть комплексным и проводиться совместными усилиями не только терапевтов и эндокринологов, но и неврологов, кардиологов, урологов. Основными направлениями лечебного воздействия должны стать нормализация гликемического контроля и проведение патогенетической метаболической терапии, одно из ведущих мест в которой занимают комплексные препараты витаминов группы В, в том числе отечественный препарат Нейромакс.**

Еще одной важной проблемой, требующей тщательного контроля и своевременного лечения у больных СД 2 типа, является эндотелиальная дисфункция. Согласно современным взглядам, эндотелий — диффузно рассеянный по всем тканям эндокринный орган. «Маэстро кровообращения», «внутреннее тело» гемодинамики — так его часто называют в литературе [19]. Следовательно, эндотелиальная дисфункция является одним из видов хронической эндокринной патологии.

В современной медицинской науке под эндотелием понимают слой уплощенных клеток мезенхимального происхождения, выстилающий стенки кровеносных сосудов и капилляров, который обеспечивает процессы обмена между кровью и тканями. Эндотелий представляет собой непрерывную мембрану, состоящую из слоя эндотелиальных клеток, связанных межклеточным «цементом». Анатомически это самый крупный эндокринный орган. Суммарно масса эндотелиальных клеток составляет около 2 кг, что соизмеримо с объемом печени; а площадь поверхности, которую они покрывают, сравнима с футбольным полем [20].

Функции эндотелия многообразны: поддержание баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, регенерация и рост сети кровеносных сосудов, регуляция времени свертывания крови, активное участие в процессах местного воспаления. Эндотелий обуславливает колебание АД, кровоснабжение органов, терморегуляцию, метаболизм, активное кровоснабжение именно того

органа, потребность в работе которого на данный момент наиболее необходима (при физической нагрузке — мышц, при умственной деятельности — головного мозга), восстановление и рост поврежденных тканей, заживление тканей, рост в них новых сосудов, выживание организма за счет способности пропускать к месту воспаления клетки иммунной системы [19, 20]. Определяющая роль в осуществлении всех этих функций принадлежит оксиду азота (NO).

Совсем недавно NO считался сильнейшим промышленным загрязнителем и одним из главных «врагов» всего живого. Сегодня стало известно, что NO постоянно синтезируется в нашем организме — это защита для сердца и стимулятор мозга, источник для мышечного роста и один из главных защитников от бактерий [21]. Эта очень маленькая молекула живет всего около 10 с и функционирует только в том месте, где она была секретирована, однако определяет практически все функции нашего организма, начиная от качества сна и заканчивая противоопухолевой защитой организма [22]. При дефиците NO не только ослабляется вазодилатация, но и запускаются процессы ремоделирования сосудистой стенки, адгезии и агрегации тромбоцитов и моноцитов, то есть инициируются процессы атеросклероза и атеротромбоза. Таким образом, дефицит NO становится проатерогенным фактором.

В настоящее время эндотелиальная дисфункция рассматривается как ранняя фаза развития атеросклероза и атеротромбоза, как основной механизм становления артериальной гипертензии [23]. Она развивается и при физиологических, и при патологических состояниях в организме, таких как старение, почечная и сердечная недостаточность, а в особенности при эндокринных нарушениях — СД, нарушенной толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, ожирении, постменопаузе, репродуктивных нарушениях, о чем нужно помнить и эндокринологам, и семейным врачам. Именно у этой категории пациентов необходимой является коррекция метаболизма NO путем назначения средств, способных повышать его продукцию [24].

Синтез NO осуществляется из L-аргинина ферментом NO-синтазой [25]. Для людей аргинин — условно незаменимая аминокислота. Основным поставщиком эндогенного аргинина является процесс обмена белка в организме. Однако эндогенный синтез аргинина не играет важной роли в регуляции гомеостаза у здоровых взрослых людей. Тогда как при СД наблюдается, кроме того, и снижение активности NO-синтазы, и избыточная активность аргиназы, которая ведет к истощению содержания L-аргинина в плазме крови. Это в значительной мере способствует развитию эндотелиальной дисфункции у данной категории больных [26].

Кроме влияния на синтез NO, аргинин способствует также поддержанию физиологического соотношения между мышечной и жировой тканями, то есть препятствует развитию ожирения [27], непосредственно влияет на предотвращение атерогенной дислипидемии, на нормальное соотношение процессов свертывания крови [28], замедляет развитие опухолей, способствует детоксикации печени [26, 29]. Имеются публикации о возможности улучшения белкового обмена после тяжелых ожогов при использовании этой аминокислоты [29]. L-аргинин имеет существенное влияние и на углеводный обмен: повышает толерантность к глюкозе, стимулирует секрецию инсулина, повышает чувствительность β-клеток к глюкозе; способствует поддержанию внутриклеточных защитных механизмов и энергетического состояния данных клеток [30].

В литературе активно обсуждаются механизмы, с помощью которых аргинин стимулирует выработку инсулина. Сегодня выделяют три пути:

- 1) влияние на деполяризацию мембраны β-клеток;
- 2) опосредовано через NO, который действует как физиологический модулятор секреции;
- 3) опосредованно через стимуляцию секреции кишечного гормона — глюкагоноподобного пептида-1, который влияет на секрецию инсулина.

Природными источниками аргинина являются орехи, морепродукты, рис, соя, мясо, арбуз. Однако часто их употребления становится недостаточно. У большинства больных СД имеется необходимость восполнения аргинина медикаментозным путем для уменьшения проявлений эндотелиальной дисфункции.

Современная общепринятая кардиальная терапия, в том числе у больных СД, включает в себя использование препаратов, не имеющих существенного влияния на предотвращение эндотелиальной дисфункции.

Стандартная терапия не решает полностью проблемы дефицита субстрата (L-аргинина) для образования NO и поэтому очень часто не приводит к стойкому улучшению эндотелиальной функции. В связи с этим для усиления эффективности базисной терапии у больных с наличием хронической эндокринной патологии целесообразным является назначение препаратов метаболического действия, способных улучшать работу эндотелиоцитов, в том числе за счет нормализации синтеза NO.

Зарубежными и украинскими учеными проведен целый ряд исследований по изучению возможности использования с этой целью препаратов аргинина. Так, доказано положительное изменение качества жизни в процессе лечения препаратами аргинина больных с артериальной гипертензией. Показано, что применение отечественного препарата Кардиоаргинин-Здоровье позволяет более эффективно и, что также очень важно, плавно контролировать АД в течение суток. Кардиоаргинин-Здоровье является препаратом выбора в случае принятия врачом решения о необходимости назначения метаболической терапии в дополнение к стандартному антигипертензивному лечению [31].

Сотрудниками Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца было показано, что аргинин имеет также антиаритмическое действие, которое авторы связали со способностью препарата нормализовать баланс электролитов. Кардиоаргинин-Здоровье является универсальным средством, которое может быть назначено при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Его применение может предотвратить полипрагмазию [32].

Проводились исследования данного препарата, показавшие дополнительно и непосредственное кардиопротекторное действие аргинина в условиях ишемии наряду со свойством нормализации АД. Оптимальным путем коррекции NO-зависимой кардиоваскулярной патологии у пациентов пожилого и преклонного возраста является назначение им в комплексной терапии препарата Кардиоаргинин-Здоровье [33, 34].

В недавнем экспериментальном исследовании установлено существенное (на 40%) улучшение метаболизма глюкозы за счет приема L-аргинина при СД 1 и 2 типов. Продемонстрировано увеличение в организме продукции глюкагоноподобного пептида-1, играющего важную роль в регуляции аппетита и метаболизма глюкозы, снижение уровня лептина, резистина и соотношения лептин/адипонектин [35].

Плейотропное положительное действие препарата Кардиоаргинин-Здоровье объясняется его комплексным составом. В 1 ампуле препарата содержится аргинина аспарагината 850 мг, диаргинина сукцината 700 мг, магния аспарагината 200 мг, калия аспарагината 225 мг. Именно наличие в составе калия и магния аспарагината, который «реактивирует» Na-K-АТФазу, способствует снижению риска развития аритмий и судорожных эффектов.

Аргинин, в частности Кардиоаргинин-Здоровье, показан в качестве дополнительной терапии, в том числе у больных СД:

- при хронических болезнях сердца (после инфаркта миокарда, при сердечной недостаточности);
- при нарушениях сердечного ритма (в первую очередь при желудочковых аритмиях);
- при состояниях, сопровождающихся гипомagneмией и гипокалиемией, в том числе когда последняя вызвана передозировкой салуретиками;
- как дополнение к терапии препаратами наперстянки.

Кардиоаргинин-Здоровье производится в двух формах: раствор для инъекций (ампулы по 5 мл) и сироп (флаконы по 50 и 100 мл). Раствор для инъекций необходимо вводить внутривенно капельно по 5 мл. Содержимое ампулы требуется разводить в 5% растворе глюкозы или 0,9% растворе NaCl (100-200 мл). Продолжительность курса лечения составляет 5-10 дней. После завершения внутривенного применения следует перейти на пероральный прием препарата в виде сиропа по 1 дозе (7,5 мл) в сутки курсом 20 дней. По усмотрению врача возможно применение препарата только перорально.

**Резюмируя вышесказанное, еще раз хочется обратить внимание клиницистов на необходимость коррекции у больных СД такой важной составляющей патогенеза диабетических осложнений, как эндотелиальная дисфункция. Это центральное звено патологических состояний, приводящих к инвалидизации и смерти населения. Применение L-аргинина в комплексной терапии нормализует обмен NO, устраняет эндотелиальную дисфункцию и тормозит развитие кардиоваскулярной патологии. Отечественный препарат Кардиоаргинин-Здоровье — надежное средство для кардиопротекции, в том числе у пациентов с СД.**

Список литературы находится в редакции.



# Реферативний огляд рекомендацій 2018 року з клінічної практики в Канаді для профілактики та лікування цукрового діабету

## Визначення та діагностичні критерії

Цукровий діабет (ЦД) – це гетерогенний метаболічний розлад, який характеризується хронічною гіперглікемією внаслідок порушення секреції, дефектної дії інсуліну чи їх поєднання. Діабетична гіперглікемія зумовлює специфічні довгострокові мікросудинні ускладнення з боку очей, нирок і нервів та підвищує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ). Діагноз встановлюється за будь-яким із критеріїв (табл. 1), оскільки всі вони пов'язані з мікроангіопатіями, насамперед із ретинопатією. За відсутності симптомів гіперглікемії одноразове виявлення результату лабораторного тесту в діабетичному діапазоні потребує його повторення (рис. 2); якщо підвищена випадкова глікемія, то для встановлення діагнозу ЦД потрібно визначити глікемію натще чи глікований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>).

Предіабет пов'язаний із високим ризиком виникнення ЦД та його ускладнень і включає такі стани: порушення глікемії натще (ПГН), порушення толерантності до глюкози (ПТГ), показники HbA<sub>1c</sub> в межах 6,0–6,4% (табл. 1).

Метаболічний синдром (МС) – поширене багатоконпонентне порушення, що включає різноманітні поєднання предіабету чи діабету з абдомінальним ожирінням, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією й істотно підвищує ризик ССЗ. Встановлення діагнозу потребує наявності  $\geq 3$  критеріїв (табл. 1). За відсутності ЦД 2 типу в осіб із МС істотно підвищений ризик його виникнення. Пацієнти з МС потребують агресивнішої терапії та контролю факторів ризику для уникнення ССЗ і зниження смертності.

## Класифікація

Більшість випадків діабету відносять до 1 чи 2 типу, хоча іноді їх важко класифікувати. Особливо виділяють гестаційний діабет і рідкісні форми, пов'язані з генетичними мутаціями, хворобами підшлункової залози, лікарськими впливами тощо.

Моногенний ЦД – рідкісний сімейний розлад з аутосомно-домінантним успадкуванням, спричинений генетичними дефектами функції  $\beta$ -клітин, що переважає в молодих людей (<25 років) і не залежить від інсуліну. Треба диференціювати різні форми ЦД, хоча іноді це проблематично, оскільки клініко-діагностичні критерії неспецифічні. При атипових проявах доцільно проводити додаткове тестування, якщо конкретизація діагнозу вплине на тактику ведення пацієнта. Важливою моногенною формою є діабет новонароджених, який зазвичай проявляється у віці  $\leq 6$  міс, клінічно не відрізняється від ЦД 1 типу, але піддається терапії препаратами сульфонілсечовини. Тому генетичне тестування показане всім дітям цієї категорії, а також хворим із діагнозом ЦД 1 типу без ожиріння, котрі почали хворіти з періоду новонародженості чи мають обтяжений спадковий анамнез щодо ЦД у кількох поколіннях.

## Скринінг

Оскільки можливість запобігти чи відтермінувати початок ЦД 1 типу не доведена, рутинний скринінг цієї хвороби не проводиться. Скринінг ЦД 2 типу показано на рисунку 1. У зв'язку з високим ризиком особливої уваги заслуговують такі прояви інсулінорезистентності: предіабет, зниження рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності та/або гіпертригліцеридемія, артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, надмірна маса тіла, acanthosis nigricans, синдром полікістозних яєчників, гіперурикемія/подагра, неалкогольний стеатогепатит. Ризик ЦД перевищує загальнопопуляційний рівень у таких категорій пацієнтів: а) з біполярними розладами, депресією, шизофренією – втричі; б) ВІЛ-інфіковані, особливо за умови застосування високоактивної антиретровірусної терапії – в 1,5–4 рази; в) з обструктивним апное уві сні – коефіцієнт ризику 1,43.

## Первинна профілактика

Оскільки безпечна й ефективна профілактика ЦД 1 типу поки що не визначена, будь-які превентивні заходи не мають виходити за рамки офіційних протоколів.

Стан	Глюкоза плазми крові, ммоль/л		HbA <sub>1c</sub> <sup>3</sup> , %	Додаткові
	Натще <sup>1</sup>	Після навантаження <sup>2</sup>		
ЦД	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$	$\geq 6,5$	Випадкова <sup>4</sup> глікемія $\geq 11,1$ ммоль/л
ПГН	6,1–6,9	$< 7,8$	6,0–6,4	
ПТГ	$< 7,0$	7,8–11,0		
МС	$\geq 5,6$	$\geq 7,8$	$\geq 6,0$	Окружність талії $\geq 90$ см для чоловіків, $\geq 80$ см для жінок (європейців) Сироваткові рівні ліпідів <sup>5</sup> , ммоль/л: тригліцериди $\geq 1,7$ / ХС ЛПНЩ $< 1,0$ для чоловіків, $< 1,3$ для жінок Рівні артеріального тиску <sup>6</sup> , мм рт. ст.: систолічний $\geq 130$ / діастолічний $\geq 85$

Примітки: <sup>1</sup> відсутність споживання калорій  $\geq 8$  год; <sup>2</sup> через 2 год вживання 75 г глюкози під час орального глюкозотолерантного тесту; <sup>3</sup> за умови використання стандартизованого методу; <sup>4</sup> будь-який час доби, незалежно від інтервалу з моменту попереднього вживання їжі; <sup>5</sup> ліпідознижувальна (статири, фіbrates, нікотинава кислота) чи <sup>6</sup> антигіпертензивна терапія.  
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

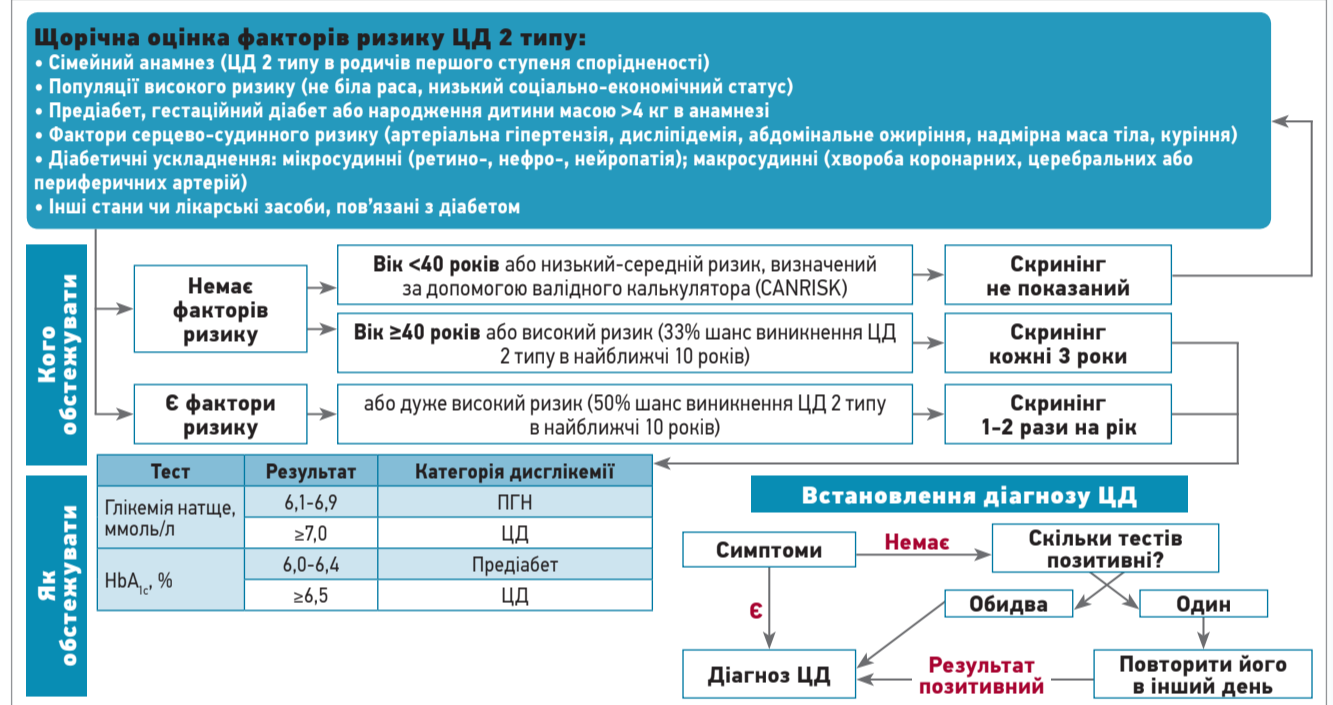


Рис. 1. Скринінг ЦД 2 типу

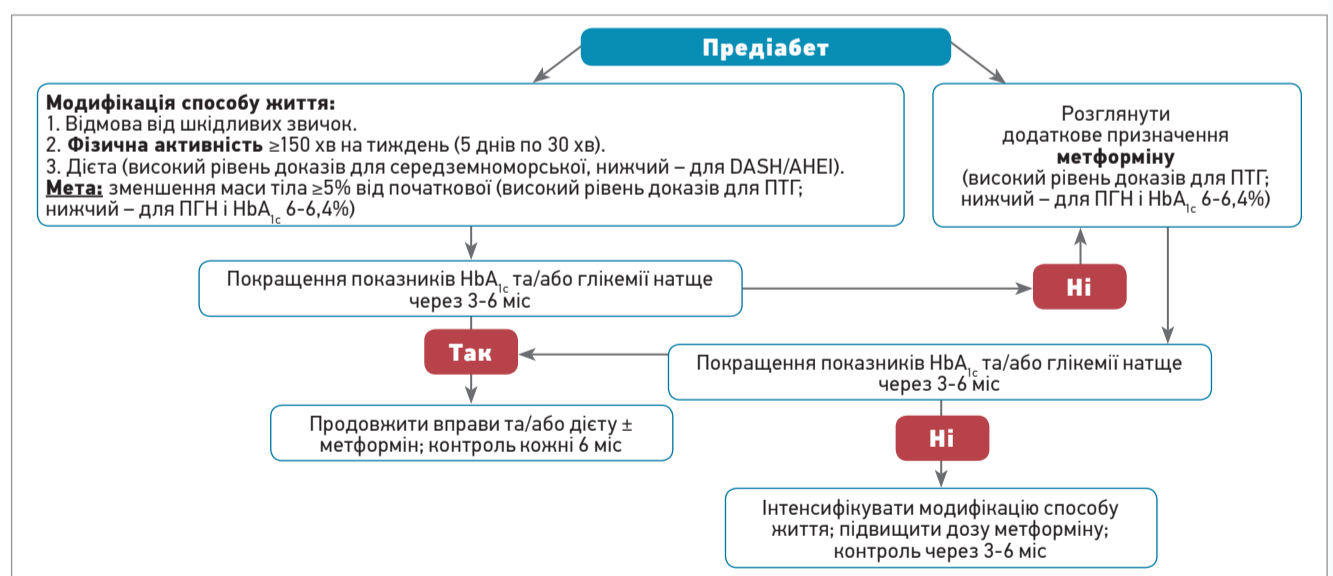


Рис. 2. Первинна профілактика ЦД 2 типу

HbA <sub>1c</sub> , %	Ціль
$\leq 6,5$	Дорослі з ЦД 2 типу: зменшення ризику хронічної хвороби нирок і ретинопатії (клас А, рівень 1А) за умови, що ризик гіпоглікемії низький, зважаючи на характеристики пацієнта та глюкозознижувальних препаратів (клас D, консенсус)
$\leq 7,0$	Більшість дорослих із ЦД 1 та 2 типів: зменшення ризику мікрovasкулярних ускладнень (клас А, рівень 1А) та серцево-судинних ускладнень, якщо досягається на ранніх етапах ЦД (клас В, рівень 3)
Вищі рівні	Мінімізація ризику симптоматичної гіперглікемії, гострих і хронічних ускладнень, передозування глюкозознижувальними препаратами (клас D, консенсус)
7,1–8,0	Функціонально залежні (з огляду на характеристики пацієнта та глюкозознижувальних препаратів)
7,1–8,5	Повторні чи тяжкі епізоди гіпоглікемії в анамнезі, низька настороженість щодо гіпоглікемії. Слабкі пацієнти старечого віку та/або з деменцією / короткою передбачуваною тривалістю життя
Не вимірювати	Кінець життя: уникати симптоматичної гіперглікемії та будь-якої гіпоглікемії

HbA <sub>1c</sub> , %	5,5–6,5	6,5–6,9	7,0–7,4	7,5–7,9	8,0–8,5
Середні показники глікемії, ммоль/л	6,2–7,7	7,8–8,5	8,6–9,3	9,4–10,1	10,2–10,9

Рис. 3. Цілі глікемічного контролю

Продовження на стор. 64.

### Реферативний огляд рекомендацій 2018 року з клінічної практики в Канаді для профілактики та лікування цукрового діабету

Продовження. Початок на стор. 63.

Інтенсивна та структурована модифікація способу життя (рис. 2), яка супроводжується втратою  $\geq 5\%$  початкової маси тіла, знижує ризик трансформації предіабету в ЦД 2 типу на 60%. За умови раннього початку ефект може тривати  $>20$  років. Пацієнтам із високим ризиком рекомендовано такі варіанти дієти: середземноморська, DASH, AHEI. Метформін знижує ризик ЦД на  $\approx 30\%$ , причому позитивний ефект зберігається навіть через 10 років після припинення терапії. Первинна профілактика ЦД 2 типу суттєво знижує частоту ССЗ, ниркової недостатності, сліпоти й передчасної смерті (від усіх причин – на 6,2%, від ССЗ – на 9%).

#### Цілі та моніторинг глікемічного контролю

Оптимальний глікемічний контроль – це фундаментальний принцип ведення ЦД. Із ризиком ускладнень пов'язані як глікемія натще, так і постпрандіальна, тому найкращим критерієм оцінки вважається  $HbA_{1c}$ . Цільові рівні глікемії (ЦРГ) бажано індивідуалізувати, зважаючи на загальний стан пацієнта, функціональну залежність і ймовірну тривалість життя (рис. 3). Зниження рівнів  $HbA_{1c} \leq 7,0\%$  потребує досягнення таких рівнів глікемії: натще чи препрандіальна – 4,0-7,0 ммоль/л; 2-годинна постпрандіальна – 5,0-10,0 ммоль/л. Якщо за таких рівнів глікемії цільове значення  $HbA_{1c}$  не досягнуто, можна розглядати подальше зниження глікемії натще до 4,0-5,5 ммоль/л, постпрандіальної – до 5,0-8,0 ммоль/л за умови низького ризику розвитку гіпоглікемії.

Рівень  $HbA_{1c}$  відображає тривале глікемічне навантаження (8-12 тиж), тому є ідеальним критерієм оцінки ефективності антигіперглікемічної терапії (АГТ). Для контролю досягнення чи підтримки ЦРГ рекомендовано визначати  $HbA_{1c}$  кожні 3 міс, а за певних обставин (значні зміни АГТ, вагітність) – частіше. Після досягнення ЦРГ у стабільні періоди лікування та здорового способу життя контроль  $HbA_{1c}$  можна здійснювати двічі на рік.

Самоконтроль рівнів глікемії (СРГ), блискавичний/тривалий моніторинг глюкози (БМГ/ТМГ) використовують як допоміжні методи оцінки ефекту АГТ, а також для виявлення й запобігання гіпоглікемії. Ці показники включені до структурованої навчально-терапевтичної програми покращення якості глікемічного контролю.

Пацієнти, котрі використовують інсулін  $>1$  раз на добу, обов'язково мають здійснювати СРГ щонайменше 3 рази на добу з визначенням пре- та постпрандіальних показників. Хворим на ЦД 2 типу, що використовують інсулін 1 раз на добу в комбінації з іншою АГТ, рекомендовано здійснювати СРГ хоча б 1 раз на добу в різні періоди часу. Якщо пацієнт не використовує інсулін, частота СРГ визначається індивідуально залежно від класів АГТ, глікемічного контролю та ризику гіпоглікемії. За відсутності адекватного глікемічного контролю треба обов'язково розпочати СРГ (пре- та постпрандіальної) й навчити пацієнта чи опікуна, як змінювати спосіб життя й АГТ залежно від отриманих результатів. Після досягнення ЦРГ та при застосуванні АГТ, що не пов'язана з ризиком гіпоглікемії, СРГ здійснюються рідше. Частоту визначень рекомендовано збільшувати ситуативно, коли цього потребують обставини. Точність показників глюкометра потрібно перевіряти, порівнюючи показник глікемії натще з лабораторним показником з того самого зразка крові принаймні раз на рік, а також тоді, коли рівні  $HbA_{1c}$  не відповідають показникам глюкометра (рис. 3).

Проведення ТМГ рекомендовано для досягнення адекватного глікемічного контролю та зменшення тривалості гіпоглікемії у хворих на ЦД 1 типу, особливо якщо вони використовують тривалі підшкірні інфузії інсуліну (ТПІІ), а БМГ – для зменшення тривалості епізодів гіпоглікемії.

Хворим на ЦД 1 типу потрібно провести інструктаж із визначення кетонів у крові та сечі; тест виконують у таких випадках: періоди гострих захворювань, які супроводжуються гіперглікемією; препрандіальна глікемія  $>14,0$  ммоль/л; наявність симптомів діабетичного

Тип інсуліну	Початок дії	Максимум дії	Тривалість
<b>Болюсні інсуліни (перед або під час прийому їжі)</b>			
Аналоги інсуліну швидкої дії			
Insulin aspart (NovoRapid)	9-20 хв	1-1,5 год	3-5 год
Insulin glulisine (Apidra)	10-15 хв	1-1,5 год	3,5-5 год
Insulin lispro (Humalog) U-100, U-200	10-15 хв	1-2 год	3-4,75 год
Faster-acting insulin aspart (Fiasp)	4 хв	0,5-1,5 год	3-5 год
Інсуліни короткої дії			
Простий інсулін Insulin regular (Humulin-R, Novolin ge Totonto)	30 хв	2-3 год	6,5 год
Простий інсулін Insulin regular (Entuzity U-500)	15 хв	4-8 год	17-24 год
<b>Базальні інсуліни</b>			
Проміжної дії			
Insulin neutral protamine Hagedorn (Humulin-N, Novolin ge NPH)	1-3 год	5-8 год	До 18 год
Тривалої дії			
Insulin detemir (Levemir)	90 хв	Не застосовується	16-24 год
Insulin glargine U-100 (Lantus)			24 год
Insulin glargine U-300 (Toujeo)			$>30$ год
Insulin glargine biosimilar (Basaglar)			$>30$ год
Degludec U-100, U-200 (Tresiba)			42 год
<b>Змішані інсуліни</b>			
Змішаний простий інсулін – NPH			
Humulin 30/70	Один флакон або картридж містить фіксовані співвідношення інсуліну		
Novolin ge 30/70, 40/60, 50/50			
Змішані аналоги інсуліну			
Biphasic insulin aspart (NovoMix 30)	(% інсуліну швидкої чи короткої дії до % інсуліну проміжної дії)		
Insulin lispro / lispro protamine (Humalog Mix 25 / Mix 50)			

Клас	Вплив на ССЗ	Зниження $HbA_{1c}$ у поєднанні з метформіном	Інші зауваження	Вартість
АГППР-1	Ліраглутид: переваги при ЦД 2 типу й клінічних ССЗ. Ексенатид тривалої дії та ліксисенатид: нейтральні	↓↓↓↓↓	Потребують підшкірного введення; гіпоглікемії рідко. Знижують масу тіла. Шлунково-кишкові побічні ефекти; жовчнокам'яна хвороба. Протипоказані при медулярному раку щитоподібної залози чи множинній ендокринній неоплазії 2 типу (в пацієнта чи членів родини)	\$\$\$\$
ISGLT-2	Кана- й емпагліфлозин: переваги при ЦД 2 типу й клінічних ССЗ (зменшують прогресування нефропатії та ХСН)	↓↓↓↓↓	Гіпоглікемії рідко. Знижують масу тіла. Урогенітальні інфекції, гіпотензія, дозозалежні зміни ХС ЛПНЩ. Обережно призначати особам похилого віку, при дисфункції нирок і з петльовими діуретиками. Дапагліфлозин протипоказаний при раку сечового міхура. Зрідка виникає діабетичний кетоацидоз (без гіперглікемії!). Канагліфлозин підвищує ризик переломів і ампутацій (I)	\$\$\$
ІДПП-4	Нейтральні (ало-, саксат- та ситагліптин)	↓↓	Гіпоглікемії рідко; не впливають на масу тіла. Рідко артралгії. Ситагліптин обережно при СН	\$\$\$
Інсулін	Гларгін, деглудек: нейтральні	↓↓↓↓↓	Потребує підшкірного введення; можливі гіпоглікемії, підвищення маси тіла. Відсутність максимальних доз, гнучкі режими	\$-\$\$\$\$
Тіазолідиніони	Нейтральні	↓↓	Досягнення максимального ефекту за 6-12 тиж. Можливі збільшення маси тіла, зрідка гіпоглікемія. Набряки, ХСН, переломи, зрідка рак сечового міхура (піоглітазон); невизначеність щодо серцево-судинного ризику (розиглітазон)	\$\$
Інгібітор $\alpha$ -глюкозидази (акарбоза)	-	↓	Потребує прийому 3 рази на добу. Гіпоглікемії рідко. Не впливає на масу тіла. Часті побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту	\$\$
Секретогени інсуліну: глініди	-	↓↓	Меглітинід зазвичай потребує прийому 3-4 рази на добу. Можливі гіпоглікемії, збільшення маси тіла. Швидше зниження артеріального тиску; зниження постпрандіальної глікемії	\$\$
Препарати сульфонілсечовини	-	↓↓	Гліклазид і глімепірид рідше спричиняють гіпоглікемії, ніж глібурид; збільшення маси тіла. Погана тривалість	\$
Препарат для зменшення маси тіла (орлістат)	-	-	Потребує прийому 3 рази на добу. Не спричиняє гіпоглікемії. Можливі побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту	\$\$\$

Примітки: АГППР-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; ISGLT-2 – інгібітори натрієво-глюкозного котранспортера 2 типу; ІДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4; ХСН – хронічна серцева недостатність.

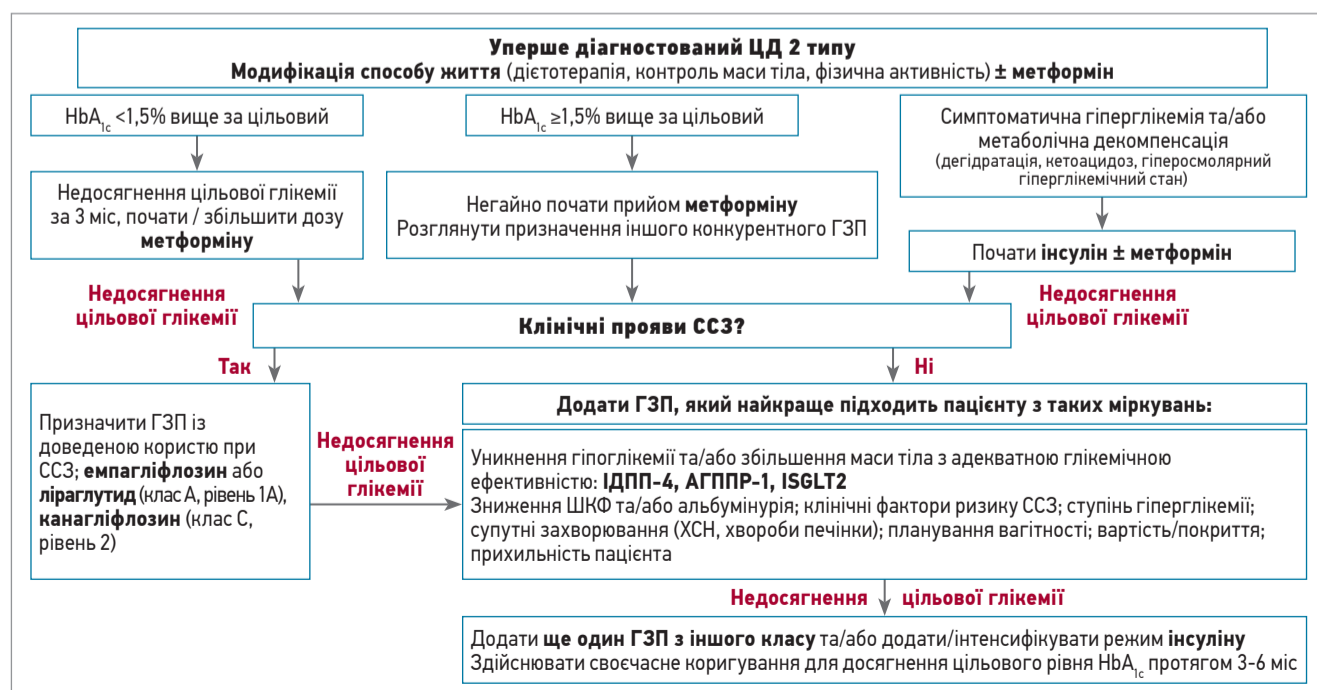


Рис. 4. Ведення пацієнтів із ЦД 2 типу

Примітка: ГЗП – глюкозознижувальні препарати.

кетацидозу (див. нижче); краще визначати кетони в крові, а не в сечі, оскільки це дає можливість раніше виявити кетоз і швидше оцінити відповідь на терапію.

**Антиглікемічна терапія в дорослих**

У разі ЦД 1 типу застосовують різні типи інсуліну (табл. 2). Для досягнення ЦРГ використовують ТППІ чи базально-болюсну ін'єкційну терапію (ББІТ).

Замість простого інсуліну рекомендовано використовувати аналоги інсуліну короткої дії для покращення  $HbA_{1c}$  та мінімізації ризику гіпоглікемії (вищий рівень доказів для ТППІ з lispro й aspart, нижчий – для ТППІ з glulisine), а також для досягнення постпрандіальних ЦРГ. Пацієнтам, які використовують ТППІ + ТМГ і мають епізоди нічної гіпоглікемії, можна рекомендувати помпи з підсиленням сенсором.

При використанні ББІТ замість змішаного простого інсуліну (NPH) рекомендовано застосовувати аналоги інсуліну тривалої дії для зниження ризику гіпоглікемії (вищий рівень доказів для detemir, glargine U-100, нижчий – для degludec, glargine U-300); у разі схильності до нічної гіпоглікемії краще призначити degludec. Пацієнтам, які не досягають ЦРГ, для покращення показників  $HbA_{1c}$  можна призначити ТППІ. Поєднання ТППІ з ТМГ або СРГ покращує якість життя, прихильність до терапії та має сприятливі наслідки для здоров'я. Пацієнтам, які використовують ТППІ, треба періодично проводити обстеження для визначення доречності продовження ТППІ.

Усіх пацієнтів та опікунів треба проінформувати про ризик і шляхи запобігання гіпоглікемії, визначити й обговорити фактори ризику тяжкої гіпоглікемії. У пацієнтів, які не знають про гіпоглікемії, для зниження ризику можна використовувати такі нефармакологічні стратегії: стандартизовану освітню програму, спрямовану на суворе уникнення гіпоглікемії при збереженні загального глікемічного контролю; частіше проведення СРГ, у тому числі в нічний час; ТМГ із високочутливим сенсором при використанні ТППІ; менш жорсткі ЦРГ до 3 міс.

У разі ЦД 2 типу застосовують різні класи глюкозо-знижувальних препаратів (табл. 3), за потреби – інсулін.

Алгоритм ведення пацієнта з уперше виявленим ЦД 2 типу підсумовано на рисунку 4. У хворих на ЦД часто виникає нефропатія (діабетична/гіпертензивна), котра спричиняє зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і хронічну хворобу нирок, на що слід зважати в разі призначення АГТ. Важливо також призначити препарати для захисту серцево-судинної системи (рис. 5). Основні принципи лікування ЦД підсумовано на рисунку 6.

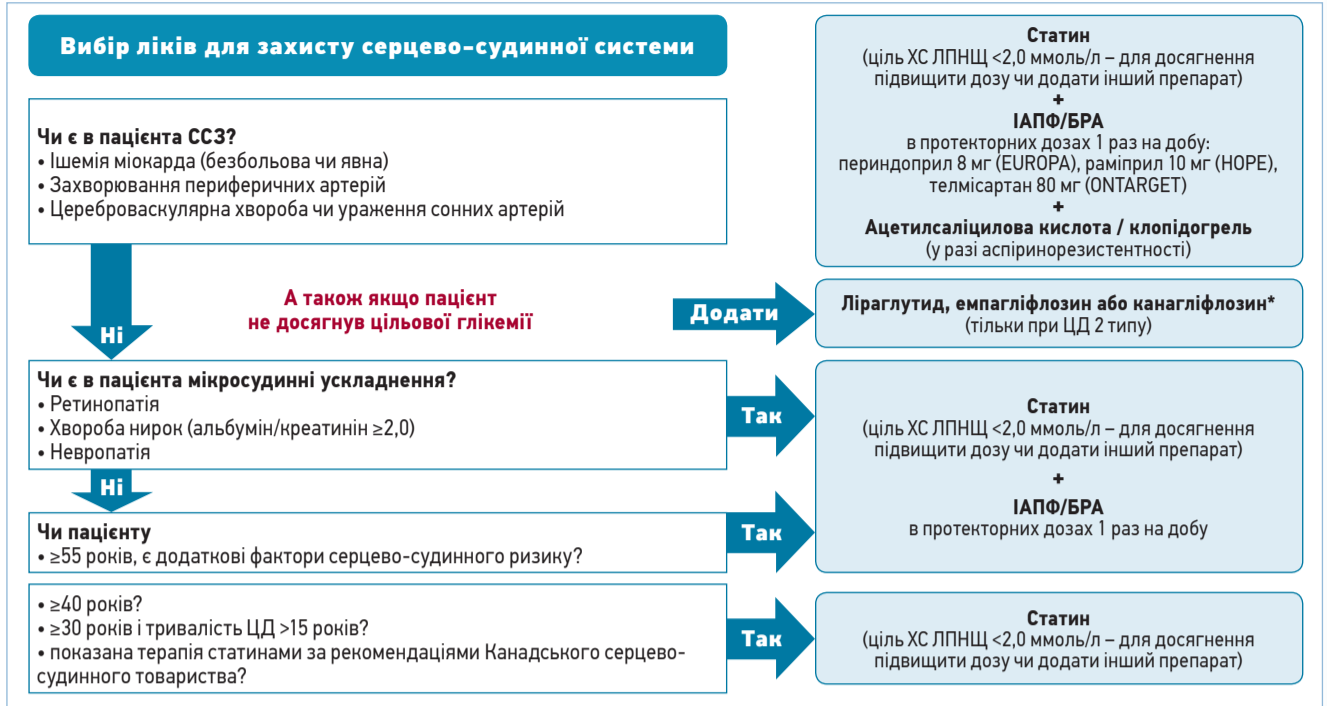
**Гострі ускладнення ЦД та їх ведення в дорослих**

Гіпоглікемія визначається за такими критеріями: 1) поява автономних (тремор, серцебиття, пітливість, тривога, голод, нудота, парестезії, затерпання) та нейроглікопенічних симптомів (слабкість, сонливість, запаморочення, порушення концентрації, мови, зору та притомності); 2) низька концентрація глюкози в крові (<4,0 ммоль/л для людей, які приймають інсулін і секретогени); 3) покращення симптомів після призначення вуглеводів. Тяжкість гіпоглікемії визначається за клінічними проявами. Це найчастіше ускладнення при ЦД 1 типу, дещо рідше виникає в інсулінозалежних хворих на ЦД 2 типу чи в тих, які лікуються секретогенами.

При легкій-середній гіпоглікемії призначають 15 г вуглеводів перорально, краще у вигляді глюкози чи сахарози в таблетках, розчинах (вода, апельсиновий сік) або глюкозному гелі; якщо через 15 хв рівень глікемії <4,0 ммоль/л – терапію повторюють. При тяжкій гіпоглікемії в дорослих зі збереженою свідомістю застосовують 20 г вуглеводів у вигляді таблеток глюкози чи їх еквівалентів; якщо через 15 хв рівень глікемії <4,0 ммоль/л – уживають 15 г глюкози. Якщо пацієнт непритомний без доступу до вени, вводять 1 мг глюкагону підшкірно чи внутрішньом'язово; якщо є доступ до вени – 10-25 г глюкози струминно (20-50 мл 50% розчину декстрази); особи, що надають допомогу, мають якнайшвидше викликати швидку допомогу.

Після ліквідації гіпоглікемії пацієнт має дотримуватися звичного режиму харчування, щоб запобігти рецидиву. Якщо їжа недоступна >1 год, необхідно перекусити (15 г вуглеводів і джерело білка). Особи, котрі наглядають за хворими на діабет із високим ризиком тяжкої гіпоглікемії, мають навчитися вводити глюкагон.

**Гіперглікемічні порушення.** Діабетичний кетацидоз (ДКА) та гіперосмолярний гіперглікемічний стан



**Рис. 5. Особливості призначення препаратів для захисту серцево-судинної системи у хворих на ЦД**  
Примітки: \*призначення канагліфлозину треба уникати в пацієнтів після ампутації нижньої кінцівки; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину.

Рекомендовані цілі (чи персоналізовані цілі)		
<b>A</b>	<b>A<sub>1c</sub></b> (цільові рівні $HbA_{1c}$ )	$\leq 7,0\%$ (або 6,5% для зниження ризику хронічної хвороби нирок або ретинопатії). Якщо пацієнт приймає інсулін або секретогени, треба проводити оцінку гіпоглікемії та безпеки керування транспортом
<b>B</b>	<b>BP</b> (цільові рівні артеріального тиску)	$<130/80$ мм рт. ст. Якщо пацієнт приймає лікування, оцінити зниження ризику
<b>C</b>	<b>Cholesterol</b> (цільові рівні ліпідів)	ХС ЛПНЩ $<2,0$ ммоль/л (або $>50\%$ зниження від початкового рівня)
<b>D</b>	<b>Drugs</b> (ліки для зниження ризику ССЗ)	<b>ІАПФ/БРА:</b> ССЗ, вік $\geq 55$ років із факторами ризику чи ускладнення ЦД. <b>Статини:</b> ССЗ, вік $\geq 40$ років для ЦД 2 типу чи ускладнення ЦД. <b>Ацетилсаліцилова кислота:</b> ССЗ (не застосовується для первинної профілактики). <b>ISGLT2/АГППР-1</b> із доведеною користю при ССЗ (ЦД 2 типу за відсутності досягнення ЦРГ + ССЗ)
<b>E</b>	<b>Exercise</b> (вправи та дієта)	<b>150 хв на тиждень</b> помірно енергійної аеробної активності та вправи на опір 2-3 рази на тиждень; здорове харчування (середземноморська дієта, низький глікемічний індекс)
<b>S</b>	<b>Screening</b> (скринінг ускладнень)	<b>Серце:</b> електрокардіографія кожні 3-5 років у віці $>40$ років або при ускладненнях ЦД. <b>Сітківка:</b> огляд очного дна при ЦД 1 типу – щороку, при ЦД 2 типу – раз на 1-2 роки. <b>Нирки:</b> розрахунок ШКФ і визначення альбумін/креатинін щороку, в разі порушень – частіше. <b>Стопа:</b> щороку тест із монофіламентом (А) / вібраційний (Б), у разі порушень – частіше
<b>S</b>	<b>Smoking</b> (припинити куріння)	Для курців: попросити дозволити надати пораду чи підтримку, організувати терапію
<b>S</b>	<b>Self-management</b> (самоуправління)	Персоналізація цільових рівнів. Оцінка стресу, психічного здоров'я та фінансових або інших проблем, які можуть бути бар'єрами для їх досягнення

**Рис. 6. Принципи лікування ЦД**



**Рис. 7. Принципи невідкладної допомоги при гіперглікемічних діабетичних порушеннях**

(ГГС) – невідкладні стани у хворих на ЦД, які мають багато спільних ознак і потребують госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. При ДКА основним порушенням є кетацидоз, у разі ГГС – гіперосмолярність і суттєве зменшення об'єму позаклітинної рідини.

За умов підозри на ДКА (симптоми, глікемія  $>14,0$  ммоль/л, ЦД 1 типу) треба виміряти β-гідроксипутират у капілярній крові в амбулаторних умовах або в стаціонарі; значення  $>1,5$  ммоль/л потребує подальшого обстеження на ДКА. Відсутність кетонів у сечі не виключає ДКА. У разі появи симптомів ДКА в пацієнтів, які лікуються ISGLT2, треба провести ретельне тестування навіть за умови, що рівні глікемії не дуже високі.

Лікування ДКА/ГГС передбачає: введення рідини, корекцію гіпокаліємії, введення інсуліну, уникнення швидкого зниження осмолярності та пошук причин виникнення. Введення рідини (0,9% NaCl) пацієнтам із ДКА чітко дозоване (рис. 7), тоді як при ГГС швидкість інфузії рекомендують визначати індивідуально. Початкову швидкість інфузії інсуліну (0,1 од/кг/год) треба підтримувати до зникнення кетозу, критерієм якого є нормалізація аніонного розриву; коли рівень глікемії зменшиться до 14,0 ммоль/л, в інфузійну суміш потрібно додати глюкозу для уникнення гіпоглікемії.

Підготувала **Ольга Корольок**



## Застосування Гентацепту в лікуванні трофічних виразок при цукровому діабеті

**Пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) щодня трапляються в практиці сімейного лікаря. ЦД уже давно набув статусу неінфекційної пандемії як в Україні, так і у світі. Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України (2013), у вітчизняних реєстрах налічується понад 1,3 млн таких хворих (Тронько М.Д., 2013).**

Ускладнення ЦД з боку стопи, а саме трофічні виразки, виявляють надзвичайно часто: приблизно в 15% хворих, 18% з яких згодом потребуватимуть ампутації кінцівки (Serra M.V., 2008). Більше того, протягом 5 років спостереження близько 2/3 останніх потребуватимуть контралатеральної ампутації (Serra M.V., 2008). Уже на момент установлення діагнозу ЦД виразки стопи виявляють у 12% пацієнтів (Маньковський Б.Н., 2009). Трофічні виразки можуть бути початковою стадією синдрому діабетичної стопи, фінальні фази якого – гангрена кінцівки та сепсис. Відповідно до визначення Міжнародного консенсусу з діабетичної стопи, цей синдром являє собою комплекс анатомо-функціональних змін стопи у хворих на ЦД, пов'язаний із діабетичною нейропатією, ангіопатією, остеоартропатією, на тлі якого розвиваються гнійно-некротичні процеси (Аникин А.И., 2009; Ключин И.В., 2013).

Визначено, що ризик появи виразок стопи протягом життя пацієнта з діабетом становить 25% (Varga M. et al., 2014). Загалом ЦД виступає нині найчастішою причиною ампутацій кінцівок: на хворих із гнійно-некротичними ускладненнями діабетичної стопи припадає понад половина таких оперативних втручань нетравматичної етіології (Есипов В.К. и соавт., 2014; Митиш В.А. и соавт., 2015). Окрім того, діабетична стопа є найпоширенішою причиною госпіталізації хворих на ЦД та має надзвичайно виражений негативний вплив на якість життя (Vrem H., Tomic-Kanic M., 2007; Costa Almeida C.E., 2016).

Загальновідомо, що в разі підвищеного рівня глюкози в крові всі рани, в тому числі виразки стоп, загоюються повільно. Одною з причин цього є те, що в осіб із ЦД атеросклероз розвивається швидше, ніж за умов нормоглікемії, й характеризується більш вираженим ураженням судин нижніх кінцівок, передусім розташованих нижче коліна. Це явище має назву дистальної ішемії й виступає головним фактором, що перешкоджає адекватному загоєнню цих виразок (Alvim Serra L., 2008).

Оскільки передумовою правильного лікування є точна та своєчасна діагностика, необхідно регулярно (під час кожного візиту) оглядати стопи пацієнтів із ЦД. Попередній анамнез виразкування та поганий контроль глікемії збільшують ризик формування діабетичної стопи. У ході огляду потрібно звертати увагу на ознаки грибкових інфекцій, тріщини шкіри, деформації нігтів і пальців, мацерацію міжпальцевих проміжків, мозолі, температуру шкіри (холодна шкіра може свідчити про ішемію, а гаряча й набрякла – бути ознакою запалення). Крім місцевого огляду, варто контролювати загальний стан пацієнта, виявляючи ознаки інтоксикації: слабкість, задишку, часте серцебиття, гарячку тощо (Mishra S.C. et al., 2017).

Профілактика трофічних виразок і синдрому діабетичної стопи передбачає низку гігієнічних рекомендацій для пацієнта.

- Щодня оглядайте обидві стопи, в тому числі міжпальцеві проміжки. Якщо ви не здатні зробити це самотужки, зверніться до особи, котра за вами доглядає.
- Щодня мийте стопи водою кімнатної температури. Ретельно витирайте їх, особливо в міжпальцевих проміжках.
- У разі сухості шкіри застосовуйте зволожувальні олії чи креми (крім міжпальцевих проміжків).
- Обрізайте нігті прямо, а не півколом.
- Не видаляйте мозолі за допомогою хімічних агентів або мозольних пластирів; також не вирізайте їх самостійно.
- Завжди носіть взуття зі шкарпетками та перед вдяганням перевіряйте взуття на предмет сторонніх об'єктів.

- Уникайте ходіння босоніж.
- Регулярно проходите медичний огляд (у тому числі місцевий огляд стоп).
- Повідомляйте лікаря про появу мозолів, пухирів, подряпин, порізів (Hinchliffe R. et al., 2016).

Лікування трофічних виразок у пацієнтів із ЦД є складним комплексним процесом, що має включати не тільки контроль глікемії, а й повноцінну місцеву терапію. Діабетичні виразки поділяються на нейропатичні, ішемічні та септичні, проте в більшості випадків поєднуються кілька патогенетичних підтипів (Costa Almeida C.E., 2016). Потребу в радикальному оперативному втручанні з приводу синдрому діабетичної стопи збільшують сенсорна нейропатія, знижена опірність інфекціям і значне полімікробне навантаження (Norgren L. et al., 2007; Varga M. et al., 2014). Слід зазначити, що мікробний пейзаж гнійно-некротичного вогнища у хворих із синдромом діабетичної стопи може характеризуватися відмінностями складу мікроорганізмів на поверхні та в глибині рани (Балацкий Е.Р. и соавт., 2003; Ляпис М.О., Герасимчук П.О., 2001).

Обов'язкова передумова загоєння будь-якої рани – наявність здорової грануляційної тканини на її дні, що дає змогу розпочатися поступовій епітелізації від країв до середини дефекту. Бактерійне інфікування, що має місце за умови хронічних ран і виразок, несприятливо впливає на процеси загоєння у зв'язку з продукцією поліморфноядерними клітинами ферментів протеаз, які руйнують колаген, сповільнюють формування рубця та сприяють подальшому поширенню інфекційного процесу (Costa Almeida C.E. et al., 2012; Griffis C.D. et al., 2009). Отже, запобігання інфекції, її ліквідація чи щонайменше зниження бактерійного навантаження є ключовими компонентами лікування трофічних виразок при ЦД (Costa Almeida C.E., 2016). З огляду на полівалентний мікробний склад діабетичних виразок, слід обирати антибіотики (АБ) широкого спектра дії.

Ішемія та діабетична мікроангіопатія призводять до порушення кровопостачання м'яких тканин (Skhirtladze K. et al., 2006; Sedivy J. et al., 2004). Унаслідок цього системне призначення АБ у багатьох випадках не дає змоги досягти мінімальної інгібіторної концентрації й не тільки не забезпечує клінічного ефекту, а й сприяє розвитку АБ-резистентних штамів патогенних бактерій (Percival S.L., Cutting K.F., 2009; Griffis C.D. et al., 2009; Varga M. et al., 2014). Для подолання негативного впливу поліетіологічної дисциркуляції при ЦД на створення достатньої концентрації АБ лікарі часто підвищують дози пероральних і парентеральних засобів, що, без сумніву, зумовлює зростання кількості та тяжкості побічних явищ (Griffis C.D. et al., 2009). Інші ризики системної АБ-терапії – алергічні явища та можливість розвитку дисбактеріозу з формуванням діареї, молочниці тощо (Varadhan K.K. et al., 2014). У зв'язку з цим на провідні позиції виходять топічні АБ (Melichercik P. et al., 2010), передусім гентаміцин.

Гентаміцину сульфат являє собою водорозчинний АБ аміноглікозидного ряду, що продемонстрував активність стосовно багатьох грампозитивних і грамнегативних патогенів, у тому числі *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoea*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*. Оскільки найчастішими патогенами ран некротичного й ішемічного походження є грамнегативні мікроорганізми, гентаміцин є основним агентом терапевтичного арсеналу в таких випадках (Griffis C.D. et al., 2009).

Топічне застосування бактерицидного АБ гентаміцину сприяє створенню у вогнищі інфекції значної

концентрації активної речовини без небажаних токсичних ефектів, що можуть супроводжувати системне всмоктування. За умови місцевого нанесення швидке падіння вмісту препарату після припинення застосування запобігає тривалому утриманню субінгібіторної концентрації – головній причині формування АБ-резистентності. Гентаміцин знижує бактерійне навантаження в рані, а також зменшує виразність ексудації та продукції протеаз, що стимулює загоєння (Costa Almeida C.E. et al., 2012, 2014). Застосування гентаміцину на різних носіях (тампони, піни, силіконові губки) в терапії трофічних ускладнень ЦД вивчалось в багатьох клінічних дослідженнях. Було встановлено, що гентаміцин достовірно пришвидшує загоєння ран, не спричиняючи жодних побічних ефектів (Lipsky V.A. et al., 2012; Varga M. et al., 2014).

Гентацепт (ПАТ НВЦ «Боршагівський ХФЗ», Україна) містить 48 мг гентаміцину в 2 г препарату (порошок у флаконі-крапельниці). Крім того, складниками Гентацепту є триптофан (28 мг) і цинк (20 мг). В експериментальних дослідженнях показано, що триптофан має протизапальний ефект, протидіє формуванню бактерійних біоплівків і пришвидшує загоєння ран, не чинячи при цьому цитотоксичної дії (Bandeira L.G. et al., 2015). N. Varouti та співавт. (2015) вивчали дію топічного триптофану на культурі людських кератиноцитів і в пацієнтів із ранами. Було встановлено, що ця речовина значно зменшує вираженість болю та прискорює епітелізацію дефекту.

У свою чергу, цинк виступає кофактором багатьох ферментних систем, у тому числі матриксних металопротеїназ, які руйнують білки позаклітинного матриксу, колаген і некротичні макромолекули, посилюючи фізіологічну очистку рани, а також активують міграцію кератиноцитів у ході епітелізації (Martin P., 1997; Agren M.S., 1993; Mirastschijski U. et al., 2004; Kogan S. et al., 2017). Цинку властиві цитопротективна й антиоксидантна дії. Топічне застосування цинку має перевагу над пероральним, оскільки дає змогу зменшити частоту суперінфекцій ран, посилити місцевий імунний захист, активувати загоєння (Lansdown A.V. et al., 2007). Експериментальні дослідження на тваринах показують, що впродовж перших 24 год після травматичного пошкодження вміст цинку в тканинах країв рани зростає на 15-20%, а у фазі формування грануляційної тканини та проліферації епідермісу – на 30% (Lansdown A.V. et al., 1999). Безсумнівно, це підтверджує вагому роль цинку в загоєнні ран і виразок. Вивчення хірургічних ран у моделі на щурах показало, що топічні препарати цинку зменшують кількість гнійно-некротичного вмісту та стимулюють епітелізацію (Lansdown A.V. et al., 2007; Keefe K. et al., 1998; Kogan S. et al., 2017). Цікаво, що в дослідженні M.S. Agren і співавт. (2006) топічний препарат цинку зменшував потребу в пероральному АБ у порівнянні з плацебо.

Загоєння ран і виразок – це багатогранна фізіологічна відповідь організму на пошкодження. Фази загоєння рани, в тому числі трофічних виразок при ЦД, включають гемостаз, запалення, проліферацію та ремоделювання. У ході цих процесів відбуваються відновлення мембран епітеліоцитів, коагуляція, контрольоване запалення, ангіогенез, проліферація клітин, утворення рубцевої тканини (Lin P.-H. et al., 2018). Компоненти Гентацепту є доречними в кожній фазі: гентаміцин має бактерицидний ефект, триптофан пригнічує запалення, а цинк посилює епітелізацію. Гентацепт слід застосовувати до повного загоєння, наносячи на поверхню рани шаром 0,5-1 мм. Своєчасне лікування трофічних виразок у пацієнтів із ЦД за допомогою Гентацепту дає змогу знизити бактерійне навантаження та зменшити ризик ампутацій кінцівок. Додатковими перевагами Гентацепту є невисока вартість і зручність у використанні.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



# НАУКА ЛІКУВАННЯ РАН РІЗНОГО ГЕНЕЗУ



✓ ТРАВМАТИЧНІ РАНИ (ПОБУТОВІ)

✓ ХІРУРГІЧНІ РАНИ

✓ ТРОФІЧНІ ВИРАЗКИ

✓ ОПІКИ II ТА III СТУПЕНІВ

✓ БЕШИХОВЕ ЗАПАЛЕННЯ ШКІРИ (РОЖА)

✓ ПРОЛЕЖНІ

## КОМБІНОВАНИЙ АНТИМІКРОБНИЙ ПРЕПАРАТ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

- Виявляє активність до багатьох Gr+ і Gr- бактерій, зокрема *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*
- Справляє пролонговану антимікробну та сорбційно-дезінтоксикаційну дію
- Має комплексний вплив на всі фази ранового процесу
- Забезпечує швидке загоєння ранової поверхні



## ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ВСІХ ВІКОВИХ КАТЕГОРІЙ

БХФЗ  bcrp  
www.bcrp.com.ua

Коротка інформація про лікарський засіб ГЕНТАСЕПТ. Склад: 1 флакон 2 г містить: гентаміцину сульфату - 48 мг, L-триптофану - 28 мг, цинку сульфату - 20 мг, метоксану - кількість для одержання маси вмісту флакона 2 г; 1 флакон 5 г містить: гентаміцину сульфату 120 мг, L-триптофану - 70 мг, цинку сульфату 50 мг, метоксану - кількість для одержання маси вмісту флакона 5 г. Лікарська форма. Порошок для зовнішнього застосування. Фармакотерапевтична група. Антибіотики в комбінації з хіміотерапевтичними препаратами. Код АТХ D 06 C. Фармакологічні властивості. Гентасепт - комбінований антимікробний препарат пролонгованої дії для місцевого застосування. Показання. Лікування ран, інфікованих збудниками, чутливими до препарату. Протипоказання. Підвищена чутливість до гентаміцину сульфату та інших компонентів, які входять до складу препарату. Побічні реакції. Можливе виникнення побічних реакцій, зумовлених наявністю гентаміцину сульфату у складі препарату: алергічні реакції, включаючи еритему, кропив'янку, контактний дерматит, свербіж. Упаковка. По 2 г або 5 г у пластиковому флаконі. Категорія відпуску. Без рецепта. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/1279/01/01 від 03.07.2014. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщягівський ХФЗ» 03134, Київ, вул. Миру, 17 (044) 205-41-23

# Диклоберл®

diclofenac sodium

ВАШ  
ВИБІР<sup>6</sup>

93,9%\*

„Золотий” стандарт  
протизапальної терапії!<sup>1</sup>



- Збалансований інгібітор ЦОГ<sup>2\*\*</sup>
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама<sup>3</sup>
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом<sup>4</sup>
- Не впливає на метаболізм хряща<sup>5\*\*</sup>
- Можливість індивідуального підбору дози<sup>6</sup>
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок<sup>6</sup>
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)<sup>7</sup>

\* інгібування простагландину E<sub>2</sub><sup>8</sup>

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

**Склад:**  
Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;  
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);  
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

**Показання.** Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

**Протипоказання.** Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгорання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

**Спосіб застосування та дози.** Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад коліки) дозову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожен день). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

**Побічні реакції.** Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

**За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).** Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

**Виробник** Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Виробник** Диклоберл® N 75: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

<sup>1</sup> Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1): 163-78.

<sup>2</sup> Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

<sup>3</sup> Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10): 1142.

<sup>4</sup> Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm.res.* 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

<sup>5</sup> Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

<sup>6</sup> Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).

<sup>7</sup> Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Española de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.

<sup>8</sup> A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, I De Lepeleire, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and PJ De Schepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol.* 2000; 40; 1109

\*\* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,  
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**