



Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія



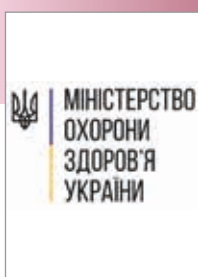
№ 1 (67) 2023 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37635



Редакція

Світлій пам'яті
Ігоря Іванченка

Читайте на сторінці 9



Рекомендації

Вірусний гепатит С.
Клінічна настанова,
заснована на доказах

Читайте на сторінці 14



Кандидат медичних наук

Олексій Зотов

Метаболічний синдром
як чинник розвитку
і перебігу раку
грудної залози

Читайте на сторінці 20



Рекомендації

Ожиріння в дорослих:
ведення пацієнтів
у клінічній практиці

Читайте на сторінці 22



Всі випуски тематичного номера
**«Гастроентерологія.
Гепатологія. Колопроктологія»**
на порталі:

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Мезим[®], відтепер ще і в капсулах!¹



Міні-таблетки¹

Мезим[®] капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією¹ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну аміполітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну аміполітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

UA_MEZ_13_2022_V1-visual 13/12/2022.

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Порушення харчової поведінки у дітей: вплив на функцію підшлункової залози

Згідно з сучасними даними, поширеність захворювань кишечника у дітей є надзвичайно високою і продовжує неухильно зростати з кожним роком. Структура хронічних захворювань кишечника включає як функціональні, так і запальні та деструктивні процеси. Дуже важливе місце, особливо у дітей раннього віку, посідають як спадкові, так і набуті захворювання кишечника, перебіг яких пов'язаний із синдромом мальабсорбції. У рамках семінару «Конспект педіатра: актуальні питання дитячої гастроентерології», який відбувся 9 лютого 2023 р., член Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN), професор Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Олена Сергіївна Няньковська висвітлила основні причини порушення травлення у дітей, які супроводжуються мальабсорбцією.

Основні причини порушення травлення, які супроводжуються мальабсорбцією, в більшості випадків пов'язані з трьома ключовими факторами: вживанням незвичайної їжі, вживанням надмірної кількості їжі, а також запальними захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Проблема порушень харчової поведінки у дітей, підлітків та дорослих дуже актуальна, що пов'язано з урбанізацією населення та покращенням якості життя. У 2012 р. були презентовані результати популяційного дослідження, проведеного в США, які продемонстрували, що понад 80% підлітків мають супутні порушення харчування [1].

Сучасна класифікація порушень харчування включає 4 підтипи розладів харчової поведінки: вживання неїстівних предметів (PICA), порушення жування (rumination disorder), уникання або обмеження прийому їжі (avoidant/restrictive food intake disorder – AFRID) та нервова анорексія (anorexia nervosa – AN) [2]. Вживання неїстівних предметів є одним з найбільш поширених розладів харчової поведінки, який класифікується залежно від типу обраної для вживання субстанції [3]. Що стосується нервової анорексії, яку також часто називають булімією, вона встановлюється при наявності наступних діагностичних критеріїв:

- повторні напади нестримного споживання їжі з двома характерними ознаками:
 - споживання за певний час такої кількості їжі, яка однозначно перевищує ту, що може спожити за цей час переважна більшість людей;
 - втрата контролю над процесом споживання їжі під час нападу;
- невідповідна компенсаторна поведінка для запобігання збільшенню маси тіла (блювання, проносні та сечогінні лікарські засоби, інтенсивні фізичні вправи);
- напади переїдання і компенсаторної поведінки хоча б раз на тиждень протягом 3 міс;
- надмірний вплив маси тіла та стану фігури на самооцінку.

Сучасні діагностичні критерії визначають переїдання як повторні епізоди споживання їжі без регулярної компенсаторної поведінки, яка характерна для нервової булімії, з частотою мінімум 1 раз на тиждень протягом 3 міс. Окремо також визначають характерні риси, які притаманні особам, що страждають від переїдання: низька самооцінка, відчуття провини, сорому та відразі, постійна втрата контролю, напади переїдання, що зазвичай відбуваються на самоті, прийом їжі при відсутності голоду.

Звичайно всі вищепераховані порушення харчової поведінки, окрім впливу на самооцінку, також чинять значний вплив на стан організму в цілому, зокрема на стан ШКТ. Оцінити порушення з боку гастроінтестинальної системи можна, наприклад, за допомогою лабораторних досліджень, зокрема копрограми, а також візуально оцінити кал. Так, значні порушення в роботі ШКТ будуть видимі і неозброєним оком. Наприклад, ахолічний кал у дитини вказує на патологію печінки, жовчовивідних шляхів або підшлункової залози (ПЗ). Кров у калі може вказувати на наявність у дитини анальних тріщин, хвороби Крона, кишкових і паразитарних інфекцій та інших запальних захворювань ШКТ.

Стеаторея та креаторея є ранніми ознаками екзокринної недостатності ПЗ. Стеаторея – патологічний стан, характерною рисою якого є збільшення кількості жирових компонентів у випорожненнях. Він супроводжується порушенням всмоктування жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) і незамінних жирних

кислот. Окрім того, надлишок ліпідів зв'язує речовини неліпідної природи (наприклад, білки, вуглеводи, водорозчинні вітаміни), що, у свою чергу, порушує їх всмоктування. Усі ці патологічні зміни призводять до розвитку синдрому мальабсорбції – симптомокомплексу, спричиненому мальдигестією і мальабсорбцією в тонкій кишці однієї або кількох харчових речовин (здебільшого вуглеводів, білків, а також жирів, мінеральних речовин, вітамінів). Всі ці зміни викликають дефіцитні стани у дітей.

Відповідно до сучасних рекомендацій Європейського товариства щодо кістозного фіброзу/муковіцидозу (The European Cystic Fibrosis Society, ECFS), при наявності у дитини синдрому мальабсорбції рекомендовано оцінити рівень фекальної панкреатичної еластази 1 і за умови зниження її рівня призначити замісну ферментативну терапію [4]. Як відомо, панкреатична еластаза – протеолітичний фермент, що відповідає за розщеплення пептидів і білків. Еластаза синтезується в ПЗ у вигляді неактивної форми – проферменту проеластази, яка у складі панкреатичного соку потрапляє у дванадцятипалу кишку, де під впливом трипсину перетворюється на еластазу. У дітей з незначними функціональними порушеннями концентрація еластази в калі може бути в межах норми, тоді як її зниження вказує на наявність патології з боку ПЗ. Враховуючи це, рівень панкреатичної еластази 1 є найбільш інформативним з неінвазивних методів діагностики недостатності ПЗ.

При підтвердженій недостатності ПЗ доцільним є застосування замісної ферментативної терапії. Відповідно до сучасних рекомендацій, вибір ферментного препарату повинен ґрунтуватися на наступних факторах: препарат не повинен знижувати рівень рН шлунку і викликати діарею, повинен мати гарну переносимість і відсутність побічних реакцій. Окрім того, лікарський засіб повинен мати оболонку, що захищає ферменти від перетравлення шлунковим соком. Що стосується ефективності препарату при недостатності ПЗ, то він повинен забезпечувати швидке вивільнення ферментів у верхніх відділах тонкої кишки, мати у своєму складі ліпазу, яка відповідає за розщеплення ліпідів.

Таблиця. Рекомендації щодо інтерпретації рівнів ФК у дітей та збору матеріалу

Рекомендації	Коментар
ФК у дітей від 1 до 4 років	
Не використовувати граничний рівень <100 мкг/г для дітей молодше 4 років	Через широку варіабельність значень ФК, виявлену у дітей віком від 1 до 4 років
Будьте обережні, застосовуючи рівень <50 мкг/г для дітей віком <4 років	Оскільки референтні значення ФК для цього вікового діапазону не були встановлені, а <50 мкг/г – рівень, рекомендований для дорослих
ФК у дітей ≥4 років	
У дітей ≥4 років рекомендованим граничним значенням для ФК є рівень 50 мкг/г	Рівень ФК відповідає дорослим, проте у деяких випадках здорові діти можуть мати рівні ФК ≥100 мкг/г
Показники ФК залежать від методики збору. ESPGHAN рекомендує: <ul style="list-style-type: none"> • збирати зразки у будь-який час доби безпосередньо з випорожнень без будь-якої попередньої обробки; • не збирати зразки з підгузків/пелюшок, особливо коли консистенція випорожнень нещільна; • не збирати зразки під час чи після очищення кишечника та/або нижньої ендоскопії; • не зберігати зразки більше 3 дів при кімнатній температурі перед обробкою або більше 7 дів при негайному охолодженні. 	



О.С. Няньковська

Усім цим характеристикам відповідає препарат **Мезим®** капсули, створений на основі сучасної технології Eurand Minitabs®, яка забезпечує вищу фармакологічну доступність ліпази порівняно зі стандартними твердими пероральними лікарськими формами, такими як таблетки чи капсули, заповнені гранулами, а також рівномірність перемішування з їжею й оптимальну активність ферментів. **Мезим®** капсули представлені лікарською формою, що поєднує властивості капсул і таблеток. При цьому мінітаблетки, якими заповнені капсули, стійкі до дії кислого середовища шлунка. Дозування ферментних препаратів для дітей має свої особливості. **Мезим®** капсули 10 000 містить 20 мінітаблеток розміром 2×2 мм і приблизно 500 Од ліпази. Дітям до 1 року мінітаблетки з капсули висипають у чистий посуд і, відрахувавши необхідну кількість, дають випити з водою під час прийому їжі. Починати рекомендовано з невеликої дози (1000 Од ліпази/кг маси). У випадку наявності у дитини тяжкої екзокринної недостатності використовують 4000-5000 Од ліпази/кг маси/добу.

Іншими частими причинами розвитку синдрому мальабсорбції у дітей є наявність супутніх запальних захворювань ШКТ, у тому числі хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту. Зокрема, педіатричні пацієнти цієї групи або їх опікуни зазвичай повідомляють про значний діарейний синдром, що і допомагає педіатру запідозрити наявність запальної патології ШКТ. Діагностика запальних захворювань ШКТ у дітей має певні особливості. Так, при підозрі на хворобу Крона або неспецифічний виразковий коліт не рекомендовано одразу призначати дитині колоноскопію, оскільки ця діагностична процедура є інвазивною та несе певні ризики. Тому на першому етапі діагностики рекомендовано провести визначення фекального кальпротектину (ФК) – білка, який продукується нейтрофілами, моноцитами і плоским епітелієм (крім епітелію шкіри). ФК виділяється у великій кількості з калом при пошкодженні слизової оболонки кишечника. Окрім того, він є маркером активності лейкоцитів і запалення, відповідно, його рівень корелює безпосередньо з числом нейтрофілів у просвіті кишечника. Запальні захворювання кишечника характеризуються підвищенням рівня ФК, у той час як його нормалізація у процесі лікування свідчить про відновлення слизової. Відповідно до сучасних рекомендацій Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) і Північно-Американського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHAN) 2021 р., визначення рівнів ФК рекомендоване при діагностиці та з метою моніторингу стану при запальних захворюваннях кишечника, а також при диференціації запалення від інших функціональних ШКТ-розладів. Підвищення концентрації ФК може попередити про ризик розвитку некротизуючого ентероколіту та допомогти виявити ураження ШКТ у дітей із пурпурою Шенлейна – Геноха. Рекомендації щодо інтерпретації рівнів ФК у дітей та збору матеріалу наведені в таблиці.

Сучасні стратегії діагностики синдрому мальабсорбції передбачають виконання копрограми та визначення еластази калу. При підозрі на запальні захворювання кишечника рекомендоване визначення ФК. При наявності у дитини порушень екзокринної функції ПЗ доцільним є застосування ферментних препаратів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Сочнева**

ГАСТРОТЕК®

мізопростол



ЗАХИЩАЄ І ВІДНОВЛЮЄ

Гастротек – шлях до
відновлення фізіологічного
захисту слизової

Препарат вибору при
лікуванні та профілактиці
НПЗП-індукованих гастро-
та ентеропатій³



аналог
природного
простагландину E1



ВІДНОВЛЮЄ
фізіологічні захисні
властивості та
цілісність слизової



працює в шлунку,
12-палій кишці
та тонкому кишечнику



захищає від
руйнівного впливу
НПЗП на слизову²



Ю.М. Степанов, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»; **О.П. Петішко**, науковий співробітник відділу науково-організаційної методичної роботи та інформаційних технологій; **О.М. Татарчук**, к. біол. н.; **Г.І. Бочаров**, заступник директора з лікувальної роботи; **В.І. Горбунцова**, завідувача консультативної поліклініки, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро; **С.В. Косинська**, к. мед. н., доцент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету

Клініко-лабораторне та інструментальне дослідження ефективності й безпеки препарату Гастротек®

На тлі прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) може виникнути ураження будь-якого відділу шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Дія НПЗП реалізується через зменшення синтезу простагландинів шляхом пригнічення циклооксигенази (ЦОГ), що регулює їх синтез з арахідонової кислоти. Тому в наш час актуальним є вивчення і дослідження клініко-лабораторної та інструментальної ефективності препарату Гастротек® у пацієнтів з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та дванадцятипалої кишки (ДК), спричиненими НПЗП, на підґрунті комплексного вивчення клінічної картини, стану показників ейказоноїдного ряду, модульованих НПЗП, і структурних змін слизової оболонки (СО) до та після лікування цим препаратом.

Ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони є однією з найпоширеніших патологій ШКТ [1-3]. З успіхами антихелікобактерної ерадикаційної терапії частота нехелікобактерних уражень ШКТ зростає, що пов'язується в т.ч. із прийомом пошкоджуючих СО препаратів [1, 3, 4]. Так, одними з найбільш вживаних є НПЗП. Їх дія реалізується через зменшення синтезу простагландинів шляхом пригнічення ЦОГ, що регулює їх синтез з арахідонової кислоти. Проте простагландини чинять не тільки прозапальний, а й протективний ефекти, зокрема гастропротективний. Розвиток НПЗП-асоційованих ушкоджень ШКТ пов'язують із порушенням синтезу саме гастропротекторних простагландинів (ПГЕ-1) у СО [5, 6].

На тлі прийому НПЗП може виникнути ураження будь-якого відділу ШКТ, від стравоходу до кишечника. Найчастіше патологічні зміни спостерігаються в антральному відділі шлунка, рідше – у цибулці ДК у вигляді ерозивних, виразкових або запальних змін [7]. Нерідко вони проявляються такими ускладненнями, як кровотечі і перфорації, що можуть загрожувати летальними випадками [1, 2, 8, 9].

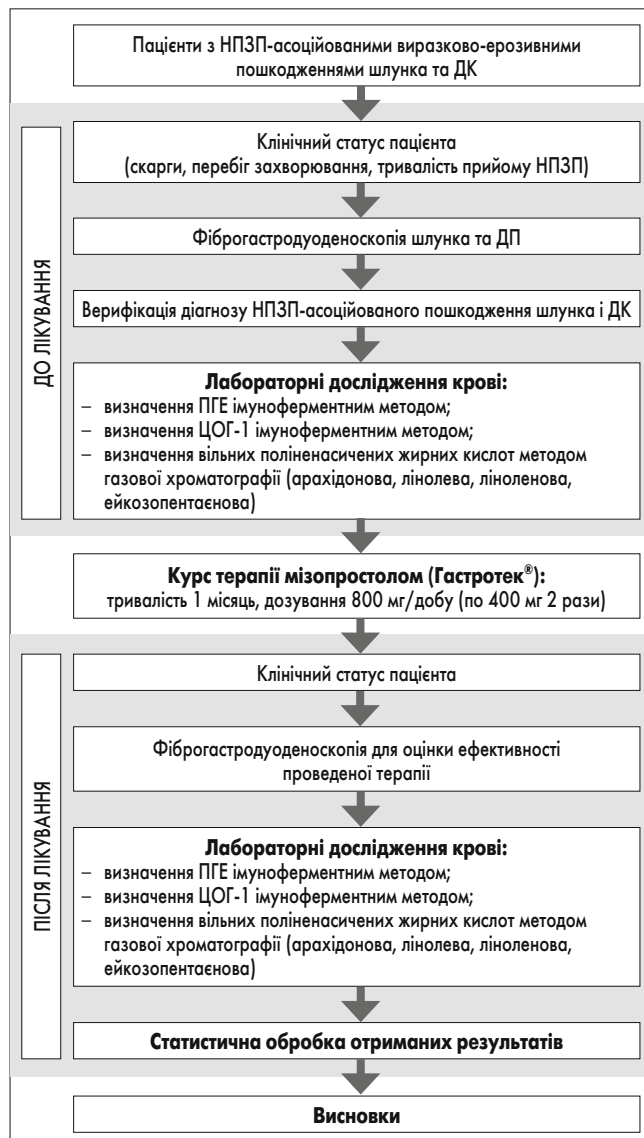


Рис. 1. Дизайн дослідження ефективності препарату Гастротек® у пацієнтів (n=30) з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та ДП, спричиненими НПЗП

Лікування НПЗП-асоційованої гастродуоденопатії включає відміну протизапального препарату, що, ймовірно, викликав ураження СО, та призначення антисекреторних засобів [3, 7, 9]. Це забезпечує загоєння ерозивно-виразкових пошкоджень в більшості випадків, а додавання цитопротекторів покращує та прискорює ці процеси. З цією метою застосовується мізопростол, аналог природного ПГЕ-1, який сприяє загоєнню виразкової хвороби та полегшенню її симптомів. Мізопростол захищає СО ШКТ шляхом пригнічення базальної, стимульованої та нічної секреції кислоти, зменшує об'єм та протеолітичну активність шлункового соку і збільшує секрецію бікарбонату слизу [9, 10]. Його можна також використовувати у профілактичних цілях для запобігання розвитку медикаментозних ушкоджень.

В Україні з'явився вітчизняний препарат, що містить мізопростол, – Гастротек® (ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). В 1 таблетці містяться 0,2 мг мізопростолу у вигляді мізопростолу дисперсії (1:100 у гіпромелозі) та допоміжні речовини. В залежності від діагнозу, рекомендовано 800 мг (0,8 мг) щодня у 2-х або 4-х розподілених дозах, що приймають зі сніданком та/або кожним основним прийомом їжі та перед сном (лікування виразки ДК, виразкової хвороби шлунка і пептичної виразки, спричиненої НПЗП). Курс становить 4-8 тижнів. При профілактиці пептичної виразки, викликаній НПЗП, приймають 200 мг 2, 3 чи 4 рази/добу. Доза підбирається індивідуально для кожного пацієнта та відповідає його клінічному стану [11].

Метою цього дослідження стало вивчення клініко-лабораторної та інструментальної ефективності препарату Гастротек® у лікуванні пацієнтів з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та ДК, спричиненими НПЗП, на підґрунті комплексного вивчення клінічної картини, стану показників ейказоноїдного ряду, модульованих НПЗП, та структурних змін СО до та після лікування цим препаратом.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у 30 пацієнтів з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка і ДК, спричиненими НПЗП, без виразкової хвороби в анамнезі та без прийому інших пошкоджуючих СО препаратів. Серед обстежених було 12 (40%) жінок, 18 (60%) чоловіків, середній вік тих, хто брав участь у дослідженні, – 52,5±2,4 року. Середня тривалість прийому НПЗП склала 21,2±3,8 місяця, з коливанням приблизно від 1 до 60 місяців.

Найчастіше пацієнти застосовували такі НПЗП: ацетилсаліцилову кислоту – 17 (56,7%) випадків, диклофенак – 9 (30%) випадків, цитрамон – 4 (13,3%) випадка. Відповідно, патологія, через яку призначалися НПЗП, – це серцево-судинні захворювання, остеохондроз хребта, суглобовий больовий синдром та головний біль.

На рис. 1 представлений дизайн дослідження ефективності препарату Гастротек® у пацієнтів з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та ДК, спричиненими НПЗП.

Усім пацієнтам проводили клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження згідно з протоколом



Ю.М. Степанов



С.В. Косинська

дослідження до та після курсу препарату Гастротек® за схемою: 2 таблетки по 200 мг, тобто 400 мг або 0,4 мг мізопростолу 2 рази/добу – зранку під час сніданку та ввечері перед сном протягом 1 міс. Після закінчення курсу лікування робили контрольні дослідження.

Для оцінки змін показників ейказоноїдного ряду в сироватці крові пацієнтів імуноферментним методом (ELISA) визначали вміст ПГЕ-1 за допомогою тест-набору фірми Elabscience (США) та рівень ЦОГ-1 за допомогою тест-системи фірми Wuhan Fine Biotech Co Ltd (Китай). Принцип методу ELISA заснований на кількісному визначенні антигену безпосередньо його пошарового зв'язування зі специфічними до нього антитілами. Дослідження проводили відповідно до інструкцій для тест-набору. Імуноферментний аналіз виконували за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США), на якому проводили вимірювання оптичної щільності при довжині хвилі 450 нм.

Ендоскопічне дослідження проводилося в режимі NBI за загальноприйнятою методикою з використанням відеоендоскопічної системи Evis Exera III та відеогастроскопа Olympus 190 (Японія).

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою прикладних програм Statistica 6.1. Нормальність розподілу кількісних показників оцінювали за допомогою критерію Шапіро – Уїлка. Для опису даних застосовували медіану (Me), нижній (25%) і верхній (75%) квартилі. Порівняння показників медіани здійснювали за U-критерієм Манна – Уїтні. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче 95% (p<0,05).

Дотримання етичних аспектів

Дослідження проведено відповідно до вимог Гельсінської декларації, правил належної клінічної та лабораторної практики, національних нормативно-правових документів у сфері біоетики. До початку дослідження всі пацієнти надали інформовану згоду на його проведення. Усі процедури затверджені локальним комітетом з біоетики.

Результати дослідження

До лікування пацієнти скаржилися на біль в епігастрії (89%), правому чи лівому підбер'ї (54%), печію (35%), відрижку (26%). Після лікування стан значно покращився.

У результаті оцінки клінічної симптоматики встановлено, що прийом препарату Гастротек® сприяв

Продовження на стор. 6.

Ю.М. Степанов, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»; О.П. Петішко, науковий співробітник відділу науково-організаційної, методичної роботи та інформаційних технологій; О.М. Татарчук, к. біол. н.; Г.І. Бочаров, заступник директора з лікувальної роботи; В.І. Горбунцова, завідувача консультативної поліклініки, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро; С.В. Косинська, к. мед. н., доцент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету

Клініко-лабораторне та інструментальне дослідження ефективності й безпечності препарату Гастротек®

Продовження. Початок на стор. 5.

зменшенню частоти больового та диспепсичного синдрому більше, ніж у 5 разів ($p < 0,01$; рис. 2).

Крім того, комплексна терапія із застосуванням препарату Гастротек® сприяє вірогідному зменшенню інтенсивності клінічних симптомів вже через 7 днів ($p < 0,01$) після початку прийому препарату та зникненню клінічних проявів через 10 днів ($p < 0,01$; рис. 3).

Аналіз патології, через яку пацієнту призначали НПЗП, показав, що це серцево-судинні захворювання (майже в 60% випадків), остеохондроз хребта (близько 30%) та інші больові синдроми, у т.ч. головний біль. Треба відзначити, що більшість пацієнтів мали ураження через прийом аспірину в малих кардіологічних дозах, прийом цих препаратів становив від 2 до 60 місяців, із середньою тривалістю $18,7 \pm 5,9$ місяця.

Результати оцінки змін показників ейкозаноїдного ряду показали, що до лікування у 83,3% (25 із 30) пацієнтів з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та ДК, спричиненими НПЗП, встановлено зниження рівня ЦОГ-1. Середнє його значення було вірогідно нижче в 1,6 раза ($p < 0,05$) порівняно зі значеннями контрольної групи (табл. 1). Також до лікування у 76,7% (23 із 30) обстежених пацієнтів було встановлено зниження вмісту ПГЕ-1 в 1,8 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою.

Після лікування препаратом Гастротек® встановлено вірогідне збільшення в 1,4 раза ($p < 0,05$) середнього рівня ЦОГ-1 порівняно зі значеннями до лікування. Внутрішньогруповий аналіз показав, що у 76,7%

(23 із 30) пацієнтів встановлено позитивну динаміку підвищення активності ЦОГ-1. Рівень ПГЕ-1 після лікування зростає на 83,3% (у 25 із 30 пацієнтів) і збільшується у 2 рази ($p < 0,01$) порівняно з рівнем до лікування. Крім того, встановлено, що у пацієнтів із НПЗП-асоційованими ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та ДК рівень ЦОГ-1 та ПГЕ-1 у сироватці крові був пов'язаний із тривалістю прийому НПЗП (табл. 2).

Встановлено зниження активності ЦОГ-1 в 1,6 раза ($p < 0,05$) у групі пацієнтів із тривалістю прийому НПЗП до 10 місяців; в 1,8 раза ($p < 0,05$) у групі пацієнтів із тривалістю прийому НПЗП від 10 до 20 місяців та в 2 рази ($p < 0,05$) у групі пацієнтів із тривалістю прийому НПЗП більше 20 місяців. Вміст ПГЕ-1 у сироватці крові у групі пацієнтів із тривалістю прийому НПЗП більше 10 місяців був вірогідно нижче в 1,7 раза ($p < 0,05$), ніж у тих, хто приймав НПЗП ≤ 10 місяців.

Так, при більшій тривалості прийому НПЗП спостерігаються більш глибокі порушення, що може потребувати додаткової корекції.

Оцінка ерозивно-виразкових ушкоджень СО шлунка та ДК при ендоскопічному обстеженні до та після лікування дозволила оцінити відновлення СО на тлі комплексного лікування.

При проведенні езофагогастроуденоскопії до лікування у 9 (30%) пацієнтів виявлено виразку (2 – шлунка та 7 – ДК). У 76,7% пацієнтів спостерігалися ерозивні ураження СО з локалізацією переважно в антральному відділі шлунка та ДК. В усіх пацієнтів спостерігали еритему СО гастродуоденальної зони.

Оцінка ендоскопічної картини показала, що після лікування препаратом Гастротек® відбулося зниження в 4 рази ($p < 0,01$) частоти виявлення еритеми СО. Ерозивні ураження визначалися лише у 6,7%, виразкові дефекти загоїлися в усіх (100%) випадках. Тобто в середньому загоєння ерозій та виразок гастродуоденальної зони ШКТ склало 93,3% ($p < 0,01$; рис. 4).

Таким чином, на тлі лікування препаратом Гастротек® спостерігалось відновлення СО шлунка та ДК, ушкоджених НПЗП.

Загальна оцінка препарату Гастротек® показала безпечність та добру переносимість у пацієнтів із НПЗП-асоційованими ушкодженнями гастродуоденальної зони ШКТ при застосуванні згідно з інструкцією протягом 1 місяця. Побічних ефектів не спостерігалось.

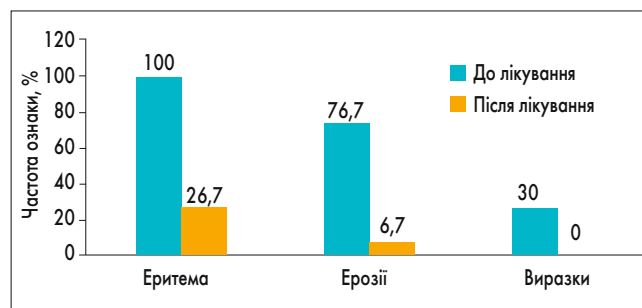
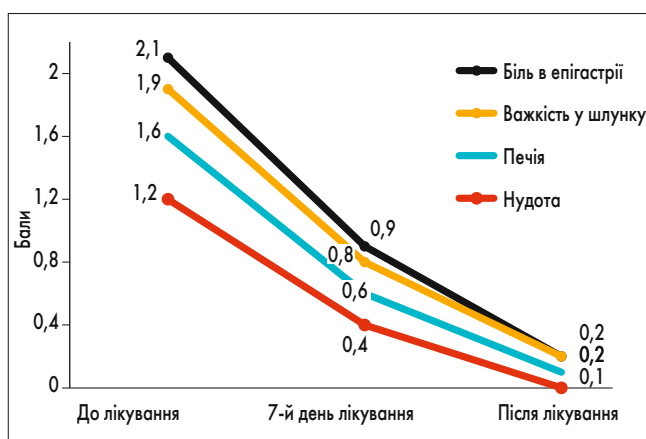
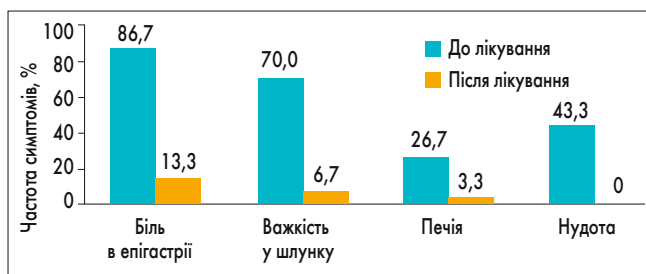
Отже, згідно з результатами проведених клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, Гастротек® є ефективним у лікуванні пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка та ДК, спричиненими прийомом НПЗП.

Висновки

- Прийом препарату Гастротек® зняв больовий синдром та диспептичні явища у більшості пацієнтів – у 82,6% випадків ($p < 0,001$).
- Встановлено нормалізуючий вплив препарату Гастротек® на активність ЦОГ-1 у сироватці крові у 76,7% пацієнтів, що зумовлено підвищенням рівня цього показника в 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з даними до лікування.
- Терапія препаратом Гастротек® призводить до збільшення в 2 рази ($p < 0,01$) рівня ПГЕ-1 у пацієнтів із НПЗП-асоційованими ушкодженнями гастродуоденальної зони ШКТ.
- Прийом препарату Гастротек® чинить позитивний вплив на структурні зміни СО шлунка та ДК, сприяючи загоєнню ерозій та виразок у 93,3% випадків ($p < 0,01$).
- Препарат Гастротек® показав безпечність та добру переносимість у пацієнтів із НПЗП-асоційованими ушкодженнями гастродуоденальної зони ШКТ при застосуванні згідно з інструкцією протягом 1 місяця.
- Гастротек® ефективний для лікування пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка та ДК, спричиненими НПЗП, що підтверджується даними клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

Література

1. Schneider C., Venerito M. Gastroduodenale Ulkuskrankheit und Helicobacter pylori [Peptic ulcer disease and H. pylori gastritis: key advances in clinical management]. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2022. N 147 (17). P. 1103-1108. <https://doi.org/10.1055/a-1640-2830>.
2. Azhari H., King J.A., Coward S., Windsor J.W., Ma C., Shah S.C. et al. The Global Incidence of Peptic Ulcer Disease Is Decreasing Since the Turn of the 21st Century: A Study of the Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD). The American journal of gastroenterology. 2022. 117 (9), 1419-1427. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000001843>.
3. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. Lancet (London, England). 2017. 390 (10094), 613-624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7).
4. Herszenyi L., Juhasz M., Mihaly E., Tulassay Z. A fekeletbetegseg es a stressz [Peptic ulcer disease and stress]. Orvosi hetilap. 2015. 156 (35), 1426-1429. <https://doi.org/10.1556/650.2015.30249>.
5. Miyake K., Ueki N., Suzuki K., Shinji Y., Kusunoki M., Hiratsuka T., Nishigaki H., Tatsuguchi A., Futagami S., Wada K., Tsukui T., Nakajima A., Yoshino S., Sakamoto C. Preventive therapy for non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers in Japanese patients with rheumatoid arthritis: the current situation and a prospective controlled-study of the preventive effects of lansoprazole or famotidine. Alimentary pharmacology & therapeutics. 21. 2005. Suppl 2, 67-72. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02477.x>.
6. Bourgeois S., Carr D.F., Musumba C.O., Penrose A., Esume C., Morris A.P., Jorgensen A.L., Zhang J.E., Pritchard D.M., Deloukas P., Pirmohamed M. Genome-Wide association between EYA1 and Aspirin-induced peptic ulceration. 2021. EBioMedicine, 74, 103728. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103728>.
7. Свінціцький А.С. Механізми терапевтичної ефективності та побічної дії нестероїдних протизапальних препаратів//Практикуючий лікар. – 2012. – № 4. – С. 5-12.
8. Hawkey C., Avery A., Coupland C. A. C., Crooks C., Dumbleton J., Hobbs F.D.R., Kendrick D., Moore M., Morris C., Rubin G., Smith M., Stevenson D., HEAT Trialists. Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England), 2022. 400 (10363), 1597-1606. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01843-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01843-8).
9. Chu S.J., Yoon K.T., Kim J.S. The Korean journal of gastroenterology// Taehan Sohwagi Hakhoe chi, 76 (5), 232-237. 2020. <https://doi.org/10.4166/kjg.2020.139>.
10. Taha A.S., McCloskey C., McSkimming P., McConnachie A. Misoprostol for small bowel ulcers in patients with obscure bleeding taking aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology, 3 (7), 469-476. 2018. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30119-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30119-5).
11. Гастротек, інструкція <https://compendium.com.ua/info/550032/>.



Таблиця 1. Активність ЦОГ-1 та ПГЕ-1 у сироватці крові пацієнтів із ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та ДК до та після лікування

Показники, одиниці виміру	Контроль (n=16)	До лікування (n=30)	Після лікування (n=30)
ЦОГ-1, нг/мл	14,6±3,55	9,18±0,53*	12,81±1,35#
ПГЕ-1, пг/мл	4124,7±571,31	2341,3±237,14*	5210,3±385,31##

Примітки:
* – $p < 0,05$ – вірогідна різниця показників порівняно з контролем;
– $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ – вірогідна різниця між показниками до та після лікування.

Таблиця 2. Активність ЦОГ-1 та ПГЕ-1 у сироватці крові пацієнтів з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та ДК залежно від тривалості прийому НПЗП

Показники, одиниці виміру	Контроль (n=16)	До 10 місяців (n=9)	Від 10 до 20 місяців (n=11)	Більше 20 місяців (n=10)
ЦОГ-1, нг/мл	15,8 (12,5; 29,5)	10 (9,53; 11,98)*	8,7 (7,05; 11,05)*	8 (6,25; 8,9)*
ПГЕ-1, пг/мл	3555 (2272; 4769)	4383,5 (3029,8; 5208,8)	2546,5 (1338; 5032,3)**	2595,5 (2419,8; 2820,3)**

Примітки:
* $p < 0,05$ – вірогідна різниця порівняно з контролем;
** $p < 0,05$ – вірогідна різниця порівняно з 1 групою.

З М І С Т

ПАМ'ЯТЬ

Світлій пам'яті Ігоря Іванченка 9

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Порушення харчової поведінки у дітей:
вплив на функцію підшлункової залози
О.С. Няньковська 3

Спадковий рак шлунково-кишкового тракту: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження 10-12

Метаболічний синдром як чинник розвитку і перебігу раку грудної залози
О.С. Зотов 20-21

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Клініко-лабораторне та інструментальне дослідження ефективності й безпечності препарату Гастротек®
Ю.М. Степанов, С.В. Косинська, О.М. Татарчук та ін. 5-6

Виразкова хвороба шлунка:
оптимальні стратегії лікування 13

Місце біорегуляційного підходу в комплексному лікуванні хронічних захворювань кишечника 19

Ожиріння в дорослих:
ведення пацієнтів у клінічній практиці 22-27

ГЕПАТОЛОГІЯ

Вірусний гепатит С
Клінічна настанова, заснована на доказах 14-17

МУКОЗА КОМПЗИТУМ
Лікарський засіб

Дія

- Регенеруюча
- Імуномодуюча
- Протизапальна
- Дезінтоксикаційна
- Муколітична
- Секретомоторна

Показання

- Запальні та ерозивно-виразкові процеси слизових оболонок
- шлунково-кишкового тракту
 - сечостатевої системи
- Дисбіоз кишечника



Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Мукоза композитум, розчин для ін'єкцій. РПЛ UA/2946/01/01 від 02.07.2020. **Склад.** Діючі речовини: Argentum nitricum D6, Atrypa bella-donna D18, Scenellus americanus D4, Cephaelis ipecacuanha D6, Coffeacellum Noode D28, Hydrastis canadensis D4, Kalium bichromicum D6, Kreosotum D10, Lacteus D10, Mandragora e radice siccata D10, Manduca cuncturango D6, Momordica batemina D6, Mucosa coli suis D6, Mucosa fucus chiodecti suis D6, Mucosa diodeni suis D6, Mucosa lei suis D6, Mucosa jejuni suis D6, Mucosa melaleuci suis D6, Mucosa oculi suis D6, Mucosa onopordi suis D6, Mucosa oris suis D6, Mucosa palmaris suis D6, Mucosa pylori suis D6, Mucosa recti suis D6, Mucosa vesicae felleae suis D6, Mucosa vesicae ulmariae suis D6, Natrum acetylaceticum D6, Oxalis acetosella D6, Pankreas suis D10, Phosphorus D6, Pulvis graecus D6, Serratia anascorbium D6, Strychnos tox-vomica D11, Solfer D6, Veratrum album D4, Veratrum album D6, допоміжні речовини: натрієв хлорид, вода для ін'єкцій. **Протипоказання.** Перша триместр вагітності. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гіперчутливість до лікарського засобу. **Побічні реакції.** У людини не спостерігано жодних побічних реакцій, зміни умісту вказані.

Виробник: «Біологія Хайнцель Хельм ГмбХ»/Biologische Heilmittel Heel GmbH Баден-Баден, Німеччина. Маєть застереження Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 17.02.2021 р.

ВІСНИК
online

щомісячний дайджест для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



2023
Львівський медичний форум

23-25 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ГалMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Акушерське, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції.

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VI спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників



Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер
«Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- С.М. Ткач**, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- М.Б. Щербиніна**, д. мед. н., професор, декан факультету медичних технологій діагностики та реабілітації Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Засновник – **Іванченко Ігор Дмитрович**

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Анна Хиць**

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Редакція a.khyts@health-ua.com

Відділ маркетингу chaplyzhenko@health-ua.com

Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ ІНК»

Офіс 1, вул. Зодчих, 50А, м. Київ, 03162.

Підписано до друку: квітень 2023 р.

Замовлення № 0150.

Наклад **12 750** прим.

Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №14867-3838Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37635

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» є спеціальним виданням для медичних установ та лікарів.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:

поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,

електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 316,93 грн
- на 3 місяці – 948,29 грн
- на 6 місяців – 1890,58 грн
- на 12 місяців – 3776,16 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 631,76 грн,

на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1104,55 грн,

на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 791,45 грн,

на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 949,00 грн,

на півріччя – 477,50 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 635,16 грн,

на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 620,80 грн,

на півріччя – 310,44 грн



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

e-mail: podpiska@health-ua.com,

www.health-ua.com

ПЕРЕДПЛАТА НА 2023 РІК!



www.health-ua.com



Світлій пам'яті Ігоря Іванченка

*Віддай людині крихітку себе,
За це душа поповнюється світлом*

Ліна Костенко

18 січня 2023 року пішов у Вічність засновник і очільник Видавничого дому «Здоров'я України» Ігор Дмитрович Іванченко. Ми, всі, хто працював, вчився, проживав життя поруч з Ігорем Дмитровичем, втратили не просто керівника, колегу, втратили дуже важливу і близьку людину. Мабуть, у професійному медичному колі немає фахівців, які б не чули про Видавничий дім «Здоров'я України», не співпрацювали з ним чи не користувалися його контентом, але, мабуть, мало хто знає, що такий якісний професійний медичний інформаційний продукт створив... військовий офіцер. Він поєднував у собі талант, харизму, креативність, надзвичайну комунікабельність і пристрась до своєї справи.

Ігор Дмитрович не просто керував Видавничим домом, він завжди особисто спілкувався з провідними фахівцями в галузі медицини, директорами профільних інститутів, керівниками і ключовими особами у сфері фармацевтичного бізнесу, вирішував найскладніші питання, налагоджував безліч контактів — його абсолютна впевненість і віра в «Здоров'я України», його любов до того, що він створив і розвивав усі ці роки, не могли залишити байдужим нікого.

Так, саме небайдужий Ігор Дмитрович був рушійною силою всіх нових проєктів, він підтримував, надихав, створював проєкти сам, брав безпосередню участь в їх реалізації, «хворів ними» — і не лише як керівник, а і як людина, яка працює над проєктом. Він був нашим Плечем!

Ігор Дмитрович мав надзвичайну здатність відчувати людей. За 25 років існування Видавничого дому «Здоров'я України» він створив не просто колектив — це була друга родина для всіх нас і для нього в тому числі. За цей час Видавничий дім пережив багато складних подій і потрясінь, що відбувались у нашій країні, але навіть у найважчі часи ніхто не йшов саме через неймовірний колектив, душею якого був Ігор Дмитрович. Він жив нами, любив нас, кожному давав можливість висловитись, і голос кожного був почутий.

Професійне спілкування і дискусії з ним завжди були емоційними, жвавими, часто з гумором, а головне — змістовними. Із найскладнішою робочою проблемою будь-хто міг прийти безпосередньо до нього, і вона вирішувалась максимально ефективно, коректно і швидко. Таку підтримку важко переоцінити, вона надихала.

Після смерті Ігоря Дмитровича колегами, які працювали певний проміжок часу у Видавничому домі «Здоров'я України», було написано дуже багато теплих і щирих слів. Майже в усіх дописах можна було прочитати — «мій найкращий шеф»... Так і було, він знав усіх своїх співробітників, завжди поводив себе з ними як рівний із рівними і знаходив слова для кожного — це неймовірна і дуже рідкісна риса для керівника. Для нього не було ані чужої радості, ані чужого горя.

Ігор Дмитрович був не лише успішним, талановитим і креативним бізнесменом, від був надзвичайною Людиною, турботливим батьком, чуйним і люблячим дідусем, надійним другом. Він обожнював свій Дім, свою Родину, свій Ірпінь, який під обстрілами вимушений був покинути, свою Україну, за яку вболівав і як українець, і як військова людина.

Він відчайдушно боровся з підступною хворобою, і ми всі вірили і були впевнені, що переможемо і цього ворога. Жодного дня Ігор Дмитрович не переривав свою діяльність, майже не пропускав щотижневих нарад, на кожній знаходив для нас слова підтримки і бажав: «Мирного неба вам сьогодні». Востаннє це було за кілька днів до того, як...

Таких людей тяжко втрачати, він був Сонцем, яке зігрівало, тому згадувати його ми будемо завжди світло і тепло, бо в наших серцях і пам'яті безліч історій з Ігорем Дмитровичем — корисних і професійних, смішних і добрих, зворушливих і щирих...

*Дякуємо Вам, Шефе!
Назавжди в наших серцях!
Світла пам'ять!*

**Редакція видань «Педіатрія», «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія»,
«Онкологія. Гематологія. Хіміотерапія»**



Спадковий рак шлунково-кишкового тракту: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження

Знання про генетичну схильність до раку шлунково-кишкового тракту постійно поглиблюються з виявленням нових генів. Подібним чином краще розуміння зв'язку генотип/фенотип у пацієнтів із синдромом Лінча (LS) або сімейним аденоматозним поліпозом (САП) уможливує надання індивідуалізованих рекомендацій щодо спостереження. Крім того, було показано, що визначення молекулярного профілю хворих на рак може мати вплив на таргетну терапію, таку як імунотерапія. Фахівці, які займаються лікуванням пацієнтів із пухлинами шлунково-кишкового тракту, повинні бути ознайомлені з основними спадковими раковими синдромами і направляти пацієнтів до спеціалізованих онкологічних відділень для належного генетичного консультування та вирішення конкретних проблем, пов'язаних із кожним випадком генетичної схильності.

Синдром спадкового неполіпозного колоректального раку (синдром Лінча) Поширеність і пенетрантність

LS становить 1-3% усіх діагностованих випадків колоректального раку (КРР). Це спричинено мутаціями зародкової лінії в одному з генів відновлення невідповідності (*MMR* – *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* або *PMS2*) чи в молекулі адгезії епітеліальних клітин (*EPCAM*, яка викликає епігенетичне мовчання *MSH2*) і успадковується за аутосомно-домінантним типом. Понад 70% мутацій ідентифікуються в *MLH1*, *MSH2* або *EPCAM* у пухлинах з мікросателітною нестабільністю (*MSI*).

LS характеризується підвищеним ризиком появи КРР (30-73%) і злосликих новоутворень інших органів поза ободовою кишкою, таких як ендометрій (30-51%), яєчники (4-15%), шлунок (до 18%), тонка кишка (3-5%), сечові шляхи (2-20%), підшлункова залоза (4%), головний мозок. Носії патогенних варіантів генів *MLH1* і *MSH2* мають значно вищий ризик розвитку КРР у молодшому віці на момент встановлення діагнозу порівняно з носіями патогенних варіантів *MSH6* або *PMS2*. Кумулятивна захворюваність на рак ендометрія та сечових шляхів вища у носіїв *MSH2*. Дані про оцінку ризику раку для носіїв *EPCAM* поки обмежені.

Історично склалося так, що два клінічних фенотипи LS були описані в осіб із зародковими патогенними варіантами гена *MMR*, які поєднуються із пухлинами центральної нервової системи (синдром Тюрко) або шкірних залоз (синдром Муїра – Торре). Нещодавно третій фенотип, що називається

конституційним, або двоалельним дефіцитом *MMR* (*CMMRD*), був описаний у тих осіб, які є гомозиготними або складними гетерозиготами для патогенних варіантів гена *MMR*. Він характеризується плямами на шкірі кольору кави з молоком і пухлинами, що виникають у дитинстві.

Клінічна та молекулярна діагностика

Зміни в генах *MMR* призводять до накопичення помилок під час реплікації ДНК, особливо в повторюваних послідовностях, відомих як мікросателіти, спричиняють *MSI* в асоційованих із LS пухлинах. Через зміни в генах *MMR* у пухлинах LS може бути відсутня експресія відповідного білка *MMR* (перевірено імуногістохімічним – ІГХ – фарбуванням). ІГХ-тест на *MMR* у пухлинах КРР має чутливість і специфічність 94 і 88% відповідно і сильно корелює зі статусом *MSI*.

Клінічні критерії, що використовуються для ідентифікації осіб із ризиком розвитку LS, такі як критерії Amsterdam II і переглянуті рекомендації Bethesda, базуються на віці та сімейному анамнезі раку (табл. 1).

Через обмежену чутливість і специфічність клінічних критеріїв було запропоновано ширший молекулярний ІГХ-скринінг КРР з *MMR* та/або *MSI* за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (рис.). Було показано, що універсальний ІГХ-тест на *MMR* пухлини у пацієнтів із КРР є більш чутливим за рекомендації Bethesda для ідентифікації осіб із ризиком LS (100 проти 87,8%). Крім того, клінічні критерії дедалі більше поступаються універсальному ІГХ-тесту на *MMR* завдяки ролі *MSI*

як біомаркера для прогнозування хорошої відповіді на лікування інгібіторами імунних контрольних точок у пацієнтів із прогресуючим раком. Генетичне тестування зародкових мутацій можна розглядати у пацієнтів, які відповідають критеріям Amsterdam, незалежно від статусу *MMR*. Якщо доступне мультигенне панельне тестування, гени *MUTYH*, *POLE* і *POLD1* можна додати до генів *MMR*, особливо в осіб, у яких пухлину діагностовано у віці до 50 років (клас рекомендацій III; рівень доказовості C).

Колоноскопічне спостереження. Була продемонстрована прискорена послідовність аденоми-карциноми в осіб із LS. Періодичне колоноскопічне спостереження дозволяє видаляти поліпи та діагностувати ранню стадію КРР. Колоноскопія, що проводиться через кожні 3 роки, дає змогу знизити захворюваність на КРР і смертність на 62 і 66% відповідно, тоді як частіші скринінгові обстеження асоціюються з ранньою стадією КРР на момент діагностики та зниженням смертності від КРР до 72%. Оскільки діагностика КРР в осіб із LS у віці до 25 років малоімовірна, а ризик КРР у носіїв мутацій генів *MSH6* і *PMS2* значно нижчий, ніж *MLH1* і *MSH2*, початок колоноскопічного спостереження рекомендується у віці 25 років для носіїв мутацій *MLH1* і *MSH2* та у віці 35 років для носіїв мутацій *MSH6* та *PMS2* (III; C). В усіх випадках слід враховувати вік початку захворювання у наймолодшого члена сім'ї та починати спостереження на 5 років раніше (V; B). Оглядова колоноскопія рекомендована через кожні 1-2 роки особам із LS без симптомів (III; A).

Показано, що хромоендоскопія з індигокарміном додатково до стандартної колоноскопії є значно ефективнішою, ніж лише колоноскопія в осіб із LS. Рекомендується проведення високоякісної колоноскопії у спеціалізованих центрах (IV; C).

Спостереження за шлунком і тонкою кишкою. Немає чітких доказів на користь ендоскопічного спостереження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в усіх пацієнтів із LS. Слід розглянути можливість тестування та усунення *Helicobacter pylori* в усіх носіїв мутації. У регіонах із високим рівнем

захворюваності на рак шлунка та в сім'ях з новоутвореннями шлунка в анамнезі можна розглядати можливість ендоскопічного дослідження верхніх відділів травного тракту через кожні 1-3 роки, починаючи з 30-35 років. Рутинне обстеження тонкої кишки при LS характеризується високою частотою хибно-положитивних результатів і не вважається економічно ефективним (IV; C).

Профілактика. Програма профілактики колоректальної аденоми/карциноми 2 (САРР2) продемонструвала зниження на 60% частоти розвитку КРР та інших пухлин, асоційованих із LS, у тих осіб, які отримували 600 мг ацетилсаліцилової кислоти щодня протягом щонайменше 2 років порівняно з плацебо. Ацетилсаліцилову кислоту можна розглядати як засіб профілактики раку в осіб із LS, хоча оптимальна доза досі не визначена. Це є метою поточного дослідження САРР3, в якому порівнюють щоденний прийом препарату в дозах 600, 300 і 100 мг (I; C).

Фактори навколишнього середовища та способу життя. Куріння й ожиріння підвищують ризик виникнення аденоми та КРР в осіб із LS. Пацієнтам рекомендується утримуватися від куріння і підтримувати нормальну масу тіла (III; C).

Лікування

Колоректальна хірургія. Показано наявність підвищеного ризику метакронного КРР після часткової колектомії. Якість життя після часткової та повної колектомії з ілеоректальним анастомозом була однаковою. Таким чином, розширена колектомія може бути варіантом лікування пацієнтів з LS, особливо молодшого віку, з приводу КРР (IV; C).

Системне лікування. Наявність *MSI* є доведеним прогностичним фактором і суперечливим предиктивним фактором для рутинних схем хімотерапії (ХТ) при КРР та раку шлунка. Сучасні дані не дозволяють дати остаточні рекомендації щодо схем ХТ на основі статусу *MMR* або *MSI*. Статус дефіциту *MMR* або *MSI* може бути корисним для визначення підгрупи пацієнтів із КРР II стадії, які мають низький ризик рецидиву, та для яких ад'ювантна ХТ може бути не потрібна (II; C).

У кількох дослідженнях показано, що *MMR*-дефіцитні пухлини містять високе мутаційне навантаження й експресують численні неоантигени, це робить їх чутливими до імунотерапії. Два інгібітори імунних контрольних точок забезпечували відповідь у пацієнтів із прогресуючим раком та дефіцитом *MMR* і отримали прискорене

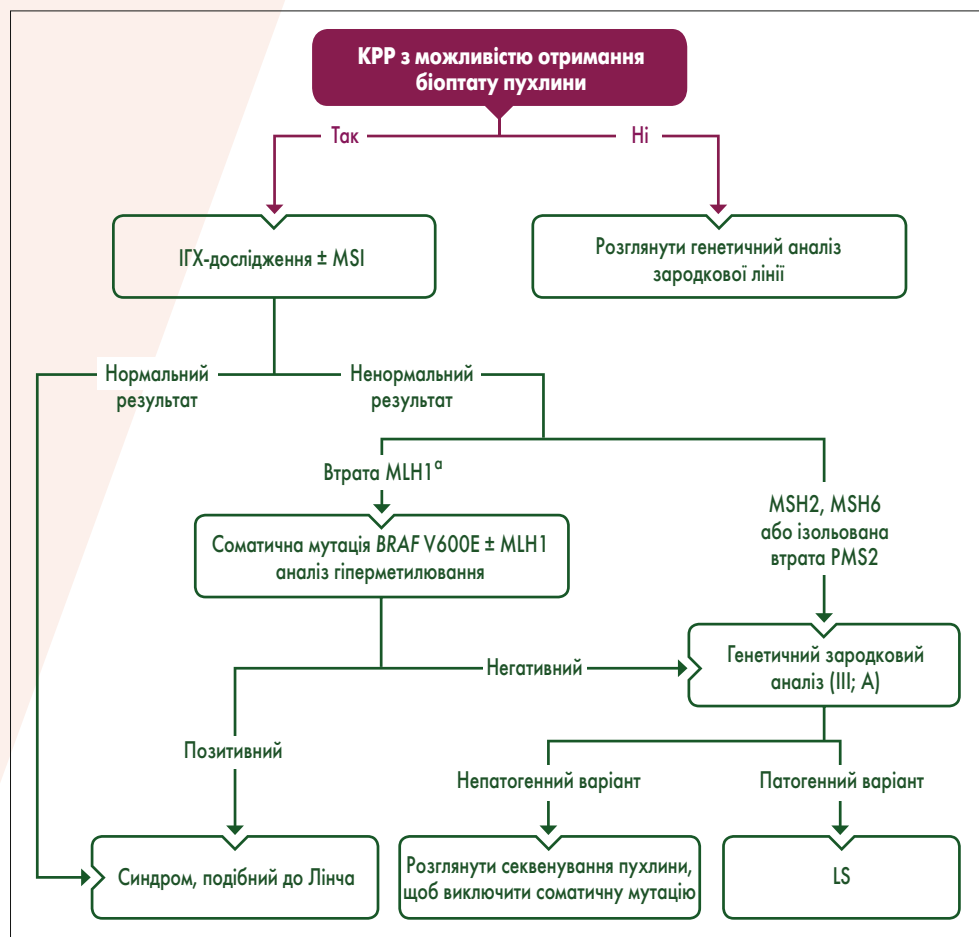


Рис. Алгоритм молекулярної діагностики LS

^a Якщо втрата експресії *MLH1* відбувається одночасно з втратою експресії *MSH2* або *MSH6*, слід рекомендувати генетичний аналіз зародкової лінії.

Таблиця 1. Критерії Amsterdam II та переглянуті рекомендації Bethesda

Критерії Amsterdam II	Рекомендації Bethesda
<p>Принаймні троє родичів повинні мати асоційовану з LS пухлину (КРР, рак ендометрія, тонкої кишки, сечоводу або ниркової миски); мають бути наявні всі критерії з наведених:</p> <ul style="list-style-type: none"> • один пацієнт має бути родичем першого ступеня спорідненості двох інших; • повинні хворіти щонайменше представники двох послідовних поколінь; • принаймні в одного родича із асоційованою з LS пухлиною вона має бути діагностована до 50 років; • САП слід виключити у випадку (випадках) КРР (якщо є); • пухлини потрібно верифікувати морфологічно, коли це можливо. 	<p>Пухлини окремих осіб слід перевіряти на <i>MSI</i> у таких випадках:</p> <ul style="list-style-type: none"> • КРР діагностований у пацієнта віком до 50 років; • наявність синхронної або метакронної колоректальної чи іншої асоційованої з LS пухлини^a незалежно від віку; • КРР із гістологією з високим <i>MSI</i>^b, діагностований у пацієнта віком до 60 років; • КРР діагностований у пацієнта, що має одного або кількох родичів першого ступеня спорідненості з асоційованими з LS пухлинами, причому одна з пухлин виявлена у віці до 50 років; • КРР діагностований у пацієнта, який має двох або більше родичів першого чи другого ступеня з асоційованими з LS пухлинами, незалежно від віку.

^a Асоційовані з LS пухлини включають рак прямої кишки, ендометрія, шлунка, яєчника, підшлункової залози, сечоводу та ниркової миски, жовчаних шляхів, головного мозку (зазвичай гліобластома), рак тонкої кишки, а також аденоми саліних залоз і кератоакантоми.
^b Наявність лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, лімфоцитарна реакція, подібна до хвороби Крона, муцинозна/персеподібноклітинна диференціація або характер росту медулярної тканини.

схвалення Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США: пембролізумаб для будь-якої солідної пухлини з дефіцитом MMR і ніволумаб для колоректальних пухлин з дефіцитом MMR.

Х-синдром сімейного колоректального раку

Цей синдром наявний у 40% сімей, які відповідають критеріям Amsterdam II спадкового неполіпозного раку товстої кишки, але не мають пухлинного дефіциту MMR або основної альтерації гена *MMR* зародкової лінії. Ризик розвитку раку в цих сім'ях, імовірно, обмежується пухлинами колоректальної локалізації. Тому рекомендовано колоноскопичний огляд з інтервалом 3-5 років, починаючи з 40 років або на 10 років раніше, ніж вік виявлення «наймолодшого випадку» в сім'ї (IV; C).

Синдром дефіциту відновлення конституційної невідповідності

Пацієнти з біалельними мутаціями в одному з генів *MMR* зазвичай хворіють на рак у дитинстві. Реєструють високу захворюваність на КРР, аденоматозний поліпоз і пухлини тонкої кишки, гематологічні пухлини (лейкоз або лімфома), пухлини головного мозку, ендометрія та сечових шляхів. У двох експертних консенсусах запропоновано спостереження, що включає аналіз крові й ультразвукове дослідження черевної порожнини через кожні 6 місяців, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного тракту та колоноскопію щорічно, а також на розсуд лікаря – щорічно МРТ всього тіла. В обох консенсусах зазначена відсутність надійних доказів і констатована потреба в додаткових дослідженнях.

Синдром, подібний до Лінча (Lynch-like syndrome)

Цей синдром схожий на LS через наявність дефіциту MMR або MSI (за винятком гіперметилування *MLH1*), але мутації зародкової лінії відсутні. У цих випадках генетичне тестування MMR на ДНК пухлини дає змогу виявити у 50-70% осіб наявні двоалельні соматичні мутації, якими можна пояснити аномальні результати ІГХ-дослідження та/або MSI. Таким чином, виключення спорадичної соматичної біалельної інактивації цих генів позбавило б інтенсивного спостереження за пухлинами, асоційованими з LS, у родичів, які входять до групи потенційного ризику.

Синдром спадкового поліпозного колоректального раку

Колоректальний поліпоз – це група синдромів, що характеризується множинними поліпами в товстій кишці та підвищеним ризиком КРР, а також позакишковими проявами. Залежно від гістології поліпів, виділяють аденоматозний, зубчастий і гамартоматозний поліпоз.

Сімейний аденоматозний поліпоз

САП є аутосомно-домінантним спадковим розладом, асоційованим із мутаціями

зародкової лінії в гені аденоматозної поліпозної палички (adenomatous polyposis coli, APC) і характеризується наявністю кількох колоректальних аденом. При класичній формі пацієнти з САП мають майже 100% ризик розвитку КРР у ранньому віці, якщо не виконати профілактичну колектомію. Це становить <1% усіх випадків КРР і є найчастішою причиною поліпозу з відомою генетичною причиною.

Клінічна та молекулярна діагностика

Клінічний діагноз включає два основні фенотипи: класичну форму, що характеризується значною кількістю (>100) аденом по всій товстій кишці, і форму ослабленого фенотипу, якій притаманні від 10 до 100 аденом, переважно локалізованих у правій половині товстої кишки, та пізніший початок. Це пов'язано з широким спектром пухлин поза ободовою кишкою, включаючи гепатобластому у дітей, рак дванадцятипалої кишки, підшлункової залози, щитоподібної залози та головного мозку. Мутацію зародкової лінії в гені *APC* виявляють у 80% випадків класичного САП і лише в 10% випадків атенуованого. Мутації, розташовані між кодонами 1250 і 1464 гена *APC*, пов'язані з тяжкими формами САП. У 30-40% випадків сімейний анамнез САП відсутній, що свідчить про його походження *de novo*.

Повне генетичне тестування зародкової лінії має включати як секвенування ДНК, так і великий аналіз перебудови. Аналіз *APC* повинен включати великі перегрупування (III; A). Завдяки введенню мультигенних панелей генетичне тестування можна проводити як єдиний аналіз кількох генів, залучених до виникнення колоректального аденоматозного поліпозу (*APC*, *MUTYH*, *POLE*, *POLD1*, *NTHL1*).

Спостереження та зниження ризику

Спостерігати слід усіх носіїв мутації, а також усіх членів цієї родини, для яких причинну мутацію зародкової лінії не можна ідентифікувати (табл. 2).

Колоноскопичне спостереження. Пацієнтам із класичним САП, починаючи з 12-15 років, через кожні 2 роки слід проводити сигмоїдоскопію або колоноскопію. Після виявлення аденоми колоноскопію необхідно виконувати через кожні 1-2 роки до проведення планової колектомії. Пацієнтам із *APC*-ослабленим САП (АСАП) колоноскопичне дослідження слід виконувати через кожні 1-2 роки, починаючи з 18-20 років (III; C).

Лікування класичного САП є хірургічним і має проводитися до 25 років. Вибір хірургічного методу (тотальна колектомія з клубово-прямокишковим анастомозом або проктоколектомія з клубово-анальним анастомозом) залежить від віку на момент встановлення діагнозу, тяжкості поліпозу, наявності поліпів прямої кишки та ризику розвитку десмоїдів. Після хірургічного втручання у пацієнтів із САП рекомендується щорічне або 1 раз на два роки ендоскопічне спостереження (III; B).

Показано, що вторинна профілактика із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів сприяє зменшенню кількості й поширеності колоректальних

Таблиця 3. Класифікація Spiegelman для поліпозу дванадцятипалої кишки при САП

Характеристика	1 бал	2 бали	3 бали
Кількість поліпів	1-4	5-20	>20
Розмір поліпа (мм)	1-4	5-10	>10
Гістологія	Тубулярний	Тубуло-ворсинчастий	Ворсинчастий
Дисплазія	Слабка	Помірна	Тяжка

0 стадія – 0 балів; I стадія – 4 бали; II стадія – 5-6 балів; III стадія – 7-8 балів; IV стадія – 9-12 балів.

аденом і, що менш достовірно, аденом дванадцятипалої кишки. Через ризик серцево-судинних подій, асоційованих із прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (особливо інгібіторів циклооксигенази-2), жоден із них не схвалений для лікування САП або *MUTYH*-асоційованого поліпозу (МАР). При їх використанні слід брати до уваги імовірні побічні ефекти (II; B).

Спостереження за шлунком і тонкою кишкою. Поліпи фундальних залоз часто виявляють у пацієнтів із САП, тоді як неоплазії шлунка – рідко. Поліпи дванадцятипалої кишки наявні у близько 90% пацієнтів із САП, а рак дванадцятипалої кишки є другою причиною смерті від раку при САП із сукупним ризиком протягом життя 5%. Таким чином, гастродуоденоскопічне спостереження рекомендується через кожні 5 років, починаючи з 25-30 років або після діагностики поліпозу товстої кишки як для пацієнтів із класичним САП, так і з АСАП (III; C). Якщо виявлено аденоми, спостереження ведеться за рекомендаціями Spiegelman з урахуванням кількості, розміру та гістологічних характеристик цих новоутворень (табл. 3). У разі I стадії за Spiegelman ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного тракту рекомендовано через кожні 5 років, а в разі II стадії – через кожні 3 роки, тоді як при більш запущених стадіях інтервали слід скорочувати: через 1-2 роки у разі III стадії і через 6 місяців (або превентивна операція) у разі IV стадії (III; B). Пацієнтам із III і IV стадіями за Spiegelman та/або папілярним ураженням рекомендується додатковий ендоскопічний бічний огляд. Аденоми дванадцятипалої кишки зазвичай лікують за допомогою ендоскопічної поліпектомії, хоча в запущених випадках може знадобитися хірургічне втручання (дуоденектомія або дуоденопанкреатектомія). Ризик розвитку раку порожньої та клубової кишок надзвичайно низький, тому рутинне спостереження за допомогою ендоскопічної капсули не рекомендується (V; C).

Позакишкове спостереження. Деякі експерти рекомендують щорічну пальпацію щитоподібної залози та/або ультразвукове дослідження через 2% ризик раку щитоподібної залози протягом життя у пацієнтів із САП. Спостереження щодо гепатобластоми було запропоновано з визначенням рівня альфа-фетопротеїну в сироватці крові та ультразвуковим дослідженням черевної порожнини у дітей пацієнтів із САП 1 раз на 2 роки від народження до 7 років (IV; C). Розвиток десмоїдних пухлин в основному пов'язаний із сімейним анамнезом, операцією на черевній порожнині та місцем мутації; вони можуть виникати всередині живота або в черевній стінці. У цьому випадку необхідно проводити регулярне медичне обстеження та комп'ютерну томографію черевної порожнини або МРТ. Варіанти лікування включають фармакотерапію (нестероїдні протизапальні препарати та/або антиестрогени), хіміотерапію, хірургічне або променеве лікування.

MUTYH-асоційований поліпоз

МАР є аутосомно-рецесивним синдромом, спричиненим двоалельними мутаціями зародкової лінії в гені *MUTYH*, і зазвичай характеризується фенотипом ослабленого аденоматозного поліпозу та нижчим

ризиком позаободових проявів порівняно з САП. Розвиток поліпів у осіб із двоалельними мутаціями в гені *MUTYH* зазвичай починається на другому або третьому десятилітті життя. Описано, що ризик розвитку КРР становить 19% у 50 років і 43% у 60 років (середній вік 48 років). Ризик розвитку аденоми дванадцятипалої кишки низький.

Клінічна та молекулярна діагностика

Клінічний спектр мутацій зародкової лінії *MUTYH* неоднорідний і включає ослаблений та класичний аденоматозний поліпоз, КРР без поліпозу і синдром Лінча. Двоалельні мутації *MUTYH* слід запідозрити у пацієнтів з ослабленою формою аденоматозного поліпозу або класичним САП із рецесивним типом успадкування. Це також слід припускати у пацієнтів із КРР, який діагностовано до 50 років, і у пацієнтів із множинними поліпами товстої кишки (>10, включаючи як аденоматозні, так і зубчасті).

Найпоширенішими мутаціями в популяції білої раси є *Y179C* та *G396D*. Однак наявні етнічні та географічні відмінності в ландшафті мутації цього гена. Поширеність гетерозигот *MUTYH* у загальній популяції становить 1-2%.

Генетичне тестування має включати всі екзони *MUTYH*. Через включення мультигенних панелей та істотне перекриття клінічного фенотипу синдромів поліпозу ми рекомендуємо виявлення генів, що беруть участь у виникненні колоректального аденоматозного поліпозу (*APC*, *MUTYH*, *PELE*, *POLD1*, *NTHL1*; V; B).

Спостереження та зниження ризику

Колоноскопичне спостереження. Пацієнтам із МАР першу колоноскопію рекомендується проводити у віці 18-20 років і надалі через кожні 1-2 роки (табл. 4). Якщо поліпи неможливо контролювати ендоскопічно, слід розглянути колектомію з клубово-прямокишковим анастомозом за відсутності ураження прямої кишки. Якщо ураження прямої кишки значне, показана тотальна проктоколектомія з клубово-анальним анастомозом. Після операції рекомендується продовжувати спостереження за рештою колоректального сегмента з інтервалом 1-2 роки (III; C).

Скринінг КРР у носіїв моноалельних мутацій рекомендований для родичів першого ступеня спорідненості пацієнта зі спорадичним КРР. Доказів користі хіміопрофілактики при цьому стані немає.

Спостереження за шлунком і тонкою кишкою. У більшості випадків стратегія спостереження з використанням ендоскопічного дослідження верхніх відділів травного тракту визначається на основі моніторингу поліпів дванадцятипалої кишки, проведення першої ендоскопії у 25-30 років і продовження залежно від стадії за Spiegelman (табл. 3).

Поліпоз, асоційований з корекцією полімераз

Недавні дослідження дали змогу ідентифікувати два гени з аутосомно-домінантним успадкуванням, асоційовані із множинними аденомами та раннім розвитком КРР: *POLE* та *POLD1*. Мутації в цих генах були пов'язані з різними фенотипами, які

Продовження на стор. 12.

Таблиця 2. Класичні рекомендації щодо спостереження за пацієнтами із САП			
Локалізація	Метод дослідження	Вік (роки)	Інтервал (роки)
Товста кишка	Сигмоїдоскопія та колоноскопія (за наявності аденоми) ^a	12-15	1-2
Дванадцятипала кишка	Гастродуоденоскопія (передній і бічний огляд)	25-30	1-5 ^b
Щитоподібна залоза	Ультрасонографія або пальпація шийки матки	25-30	1
Печінка	Абдомінальна ультрасонографія та визначення рівня альфа-фетопротеїну	0,5 ^c	1
Десмоїд	Комп'ютерна томографія/МРТ ^d		

^a Якщо аденоми виявляють при сигмоїдоскопії, щорічно до колектомії проводять колоноскопію.

^b Періодичність згідно зі стадією за Spiegelman.

^c До 7 років.

^d За наявності сімейного анамнезу або симптомів, періодичність не визначена.

Спадковий рак шлунково-кишкового тракту: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження

Продовження. Початок на стор. 10.

варіюють від класичного фенотипу з гастродуоденальним залученням до ослаблених форм або пухлин, характерних LS. Рекомендується підхід як при MAP, із регулярним колоноскопичним спостереженням (табл. 4).

Аденоматозний поліпоз, пов'язаний із зародковою мутацією в *NTHL1*

У нещодавніх дослідженнях із секвенування цілого екзома виявили асоціацію

двоалельної зародкової мутації *NTHL1* (16p13.3) з ослабленим аденоматозним поліпозом. Цей новий поліпозний синдром характеризується аутосомно-рецесивним успадкуванням та, ймовірно, підвищеним ризиком розвитку раку ендометрія у носіїв двоалельних мутацій. Немає конкретних настанов щодо ведення цих пацієнтів, тому рекомендується підхід як при MAP, з регулярним колоноскопичним спостереженням.

Синдром зубчастого поліпозу Поширеність і пенетрантність

Синдром зубчастого поліпозу (SPS) — це стан, що характеризується поєднанням великих та/або численних зубчастих уражень, які поширюються по товстій кишці, з підвищеним ризиком розвитку КРР протягом життя (15-30%). Хоча поширеність SPS не відома, цей синдром стає одним із найчастіших поліпозних синдромів КРР.

Клінічна та молекулярна діагностика

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 2019 році розробила критерії визначення SPS. Критерій 1: ≥ 5 зубчастих уражень/поліпів проксимальніше прямої кишки, усі мають розмір ≥ 5 мм, причому ≥ 2 мають розмір ≥ 10 мм. Критерій 2: >20 зубчастих уражень/поліпів будь-якого розміру, розподілених по товстій кишці, причому ≥ 5 розташовані проксимальніше прямої кишки.

Будь-який гістологічний підтип зубчастого ураження/поліпа (гіперпластичний поліп, сидяче зубчасте ураження без або з дисплазією, традиційна зубчаста аденома та неklasифікована зубчаста аденома) включається в остаточну кількість поліпів. Кількість поліпів є кумулятивною для кількох колоноскопій. Генетична основа SPS залишається в основному не відомою. Повідомлялося про двоалельні мутації *MUTYH* у деяких пацієнтів, які відповідають критеріям ВООЗ, зазвичай у контексті супутньої ослабленої форми аденоматозного поліпозу. Нещодавно повідомлялося про мутації зародкової лінії RNF-43 у деяких родинах із SPS.

Спостереження та зниження ризику

Останні дані свідчать про те, що спостереження за допомогою колоноскопії слід проводити через кожні 1-2 роки (це можна продовжити до 2 років у більшості пацієнтів з урахуванням певних факторів ризику, наприклад, множинності поліпів або ознак прогресування; табл. 4; III; C). Хоча потрібні додаткові докази, зазвичай рекомендується проводити колоноскопичний скринінг через кожні 5 років у родичів першого ступеня спорідненості пацієнтів із SPS, починаючи з 45 років (або на 10 років раніше, ніж вік встановлення діагнозу наймолодшому хворому члену сім'ї). Немає жодних доказів на підтримку скринінгу з приводу КРР у пацієнтів із SPS. Хірургічне втручання призначають пацієнтам із КРР або тим, кому неможливо безпечно провести ендоскопічне лікування. Тотальна колектомія з клубово-прямокишковим анастомозом є методом вибору у пацієнтів із тяжким і рецидивуючим поліпозом, тоді як сегментарна колектомія може бути показана в менш тяжких випадках. Після колектомії рекомендується продовжувати спостереження за рештою колоректального сегмента з інтервалом 1-2 роки (III; C).

Гамартоматозний поліпоз

Синдроми гамартоматозного поліпозу — Пейтца — Єгерса і ювенільного поліпозу — є рідкісними захворюваннями. Діагностичні критерії та рекомендації щодо спостереження базуються на консенсусній думці експертів (табл. 4; IV; C).

Продовження у наступному номері.

За матеріалами Stjepanovic N. et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019; 30: (10): 1558-1571. Doi: 10.1093/annonc/mdz233.

Підготував Назар Лукавецький



Синдром	Локалізація	Метод дослідження	Вік (роки)	Інтервал (роки)
Атенуований САП	Товста кишка	Колоноскопія	18-20	1-2
	Дванадцятипала кишка	Гастродуоденоскопія (передній і бічний огляд)	25-30	1-5 ^a
MAP	Товста кишка	Колоноскопія	18-20	1-2
	Дванадцятипала кишка	Гастродуоденоскопія (передній і бічний огляд)	25-30	1-5 ^a
PPAP	Товста кишка	Колоноскопія	18-20	1-2
	Матка	Трансвагінальна ультрасонографія	30-35	1
SP	Товста кишка	Колоноскопія	45	1-2 ^b
PJ	Товста кишка	Колоноскопія	8 ^c	1-3
	Шлунок	Гастродуоденоскопія	8 ^c	1-3
	Тонка кишка	Капсульна ендоскопія або МРТ-ентерографія	8 ^c	1-3
	Підшлункова залоза	Ендоскопічна ультрасонографія або МРТ	30	1
Ювенільний поліпоз	Товста кишка	Колоноскопія	15	1-3
	Шлунок	Гастродуоденоскопія	15	1-3

^a Періодичність за Spiegelman.

^b Родичі першого ступеня спорідненості — з 45 років або на 10 років раніше, ніж родич, що захворів. Якщо поліпів немає, повторювати через кожні 5 років.

^c Базова колоноскопія у віці 8 років. Якщо не виявлено поліпів, спостереження починають повторно у віці 18 років.

PJ — синдром Пейтца — Єгерса; PPAP — поліпоз, асоційований із корекцією полімерази (polymerase proofreading-associated polyposis); SP — зубчастий поліпоз.

Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Прізвище, ім'я, по батькові

Спеціальність, місце роботи

Індекс

місто

село

район область

вулиця будинок

корпус квартира

Телефон контактний:

E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий Дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис

Здоров'я України

Анкети також можна заповнити тут:



Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.

2.

3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

Публікації яких авторів вас цікавлять?

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»?

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Виразкова хвороба шлунка: оптимальні стратегії лікування

Значна розповсюдженість кислотозалежних захворювань органів травлення в клініці внутрішніх хвороб робить актуальним питання пошуку ефективного інгібітора протонної помпи (ІПП), який мав би високий потенціал кислотосупресії, передбачуваний терапевтичний ефект та належний профіль безпеки. Безперечно, таким представником у класі ІПП є пантопразол, який зарекомендував себе як ефективний та безпечний засіб при терапії виразкової хвороби (ВХ) шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК).

Сьогодні ВХ є однією з ключових причин передчасної смертності в усьому світі, причому більша частина тягаря припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу [1]. ВХ являє собою хронічну рецидивну патологію, що супроводжується виразковим ураженням слизової оболонки шлунка або ДПК, яке проникає вглиб тканин, за межі м'язової оболонки, і характеризується запальною інфільтрацією та коагуляційним некрозом довкола [2]. ВХ може уражати як шлунок, так і ДПК, причому пептичні виразки виникають тільки у тих відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), слизова оболонка яких безпосередньо контактує з соляною кислотою та пепсином. Пептичні виразки зазвичай утворюються у цибуліні ДПК і шлунка, рідше в нижній частині стравоходу або петлі ДПК. Ключові ускладнення ВХ включають кровотечу з верхніх відділів ШКТ, перфорацію та, рідко, обструкцію вихідного отвору шлунка [3, 4].

Найчастішими причинами ВХ є порушення кислотоутворення, інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) та прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), зокрема ацетилсаліцилової кислоти. Зміна продукції соляної кислоти може слугувати пусковим фактором розвитку ураження ШКТ. Крім того, у розвитку запального процесу слизової оболонки травної системи, крім надлишкової продукції соляної кислоти, відіграє роль також інфекційний фактор – інфікування *H. pylori*.

Ще одним фактором ризику розвитку уражень ШКТ є застосування НПЗП – одних із найбільш широко використовуваних ліків у світі, які, як відомо, значно підвищують ризик розвитку ускладнень з боку верхніх відділів ШКТ [5]. Механізм побічної дії НПЗП пов'язаний з їх здатністю до інгібування вироблення простагландинів, які беруть безпосередню участь у механізмі розвитку болю, запалення, лихоманки, м'язових судом. Більшість НПЗП неселективно блокують два різних ферменти циклооксигенази (ЦОГ)-1 і ЦОГ-2, які необхідні для синтезу простагландину. ЦОГ-1 бере участь у синтезі простагландину, який входить до складу слизу всіх слизових оболонок організму, у тому числі і слизу шлунка та тонкої кишки. Коли неселективні інгібітори ЦОГ-1 та ЦОГ-2 починають «працювати», вони повністю блокують не лише «шкідливі» простагландини, що відповідають за розвиток запалення, а й «корисні», які захищають шлунок від дії соляної кислоти. Таким чином, застосування НПЗП асоціюється з розвитком ряду побічних ефектів, у тому числі таких уражень ШКТ, як диспепсія, ентеропатія, гастропатія тощо.

Традиційно перше місце серед ускладнень з боку ШКТ посідає НПЗП-гастропатія – специфічна патологія верхніх відділів ШКТ, що характеризується появою ерозій слизової оболонки, виразок і гастроінтестинальних катастроф (кровотечі та перфорації). У літературі описано багато випадків розвитку НПЗП-індукованої гастропатії на тлі прийому НПЗП у дозі, яка пригнічує вироблення простагландинів і посилює перистальтику шлунка, викликаючи збільшення проникності слизової оболонки, інфільтрацію нейтрофілами й утворення вільних радикалів, що в результаті призводить до ураження шлунка [6]. Крім тривалого застосування НПЗП, на ризик розвитку НПЗП-індукованої гастропатії також впливає наявність у пацієнта супутніх захворювань (наприклад, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), стриктури стравоходу, системного склерозу з ураженням стравоходу і шлунка тощо), куріння і хронічний алкоголізм [7].

Сучасні стратегії лікування та профілактики ВХ включають застосування гастропротекторних препаратів, зокрема ІПП, які розроблені з метою захисту слизової оболонки від агресивних факторів, у тому числі порушень кислотоутворення, інфікування *H. pylori* та побічної дії НПЗП.

Роль ІПП у лікуванні уражень ШКТ

ІПП є одними з препаратів, що найбільш часто призначаються лікарями в усьому світі. Їхнє впровадження у клінічну практику спричинило революцію в лікуванні кислотозалежних захворювань, а їх відкриття вважається одним із найвагоміших досягнень минулого століття в гастроентерології. З моменту появи першого ІПП – омепразолу – в 1989 р. ІПП посіли головне місце у лікуванні захворювань ШКТ [8]. У порівнянні з попередніми препаратами, такими як антагоністи H_2 -гістамінових рецепторів, синтетичних аналогів простагландинів та антихолінергічних препаратів, ІПП продемонстрували гарну переносимість пацієнтами, високий профіль безпеки та загалом вищу ефективність.

Сьогодні багатьма міжнародними медичними товариствами визначені та науково обґрунтовані показання до застосування ІПП [9]. Унікальний механізм дії ІПП забезпечує цьому класу лікарських препаратів чільне місце у лікуванні кислотозалежних захворювань. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) схвалило застосування ІПП для лікування різних станів, пов'язаних із підвищеною кислотністю шлункового соку, у тому числі ВХ, ГЕРХ, синдрому Золлінгера – Еллісона, а також для профілактики уражень ШКТ, пов'язаних із прийомом НПЗП [10].

Що стосується вибору ІПП, сьогодні для терапії кислотозалежних захворювань використовують 5 молекул: лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол та езомепразол [11]. Хоча ключові фармакокінетичні параметри (час до досягнення максимальної концентрації в плазмі та період напіввиведення) суттєво не відрізняються у різних представників ІПП, відмінності в метаболізмі цих препаратів у печінці можуть спричинити варіабельність пригнічення кислотності у пацієнтів, можливостей фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів та, цілком можливо, клінічної ефективності [12].

Пантопразол у лікуванні кислотозалежних захворювань

Загальновідомо, що всі ІПП піддаються значному метаболізму в печінці. Оскільки ІПП не мають прямої токсичності, існує мінімальний ризик від застосування будь-якого з них, навіть для пацієнтів зі значним порушенням функції нирок або печінки. Однак існують значні генетичні поліморфізми для одного з ізоферментів цитохрому P450 (CYP), які беруть участь у метаболізмі ІПП (CYP2C19), і було показано, що цей поліморфізм істотно підвищує рівні омепразолу та лансопразолу в плазмі крові [15].

Відомим представником групи ІПП є пантопразол, який має вибірково-антисекреторний ефект і є найбільш рН-селективним ІПП. Період напіввиведення препарату становить приблизно 46 годин, він має нижчу афінність до печінкової системи цитохрому P450, ніж інші ІПП [13, 14]. Печінковий метаболізм також є ключовим фактором, що визначає здатність ІПП брати участь у клінічно значущих фармакокінетичних взаємодіях. Омепразол має найвищий ризик такої взаємодії серед ІПП, тоді як пантопразол має найменший ризик [16, 17].

Що стосується ефективності застосування, результати досліджень підтвердили, що пантопразол перевершує антагоністи H_2 -гістамінових рецепторів за швидкістю загоєння і полегшення симптомів у пацієнтів із пептичною виразкою [18]. У пацієнтів із ВХ ДПК пантопразол був таким же ефективним, як омепразол у дозі 20 мг, а у пацієнтів із ВХ шлунка пантопразол був статистично кращим за омепразол у дозі 20 мг через 4 тижні [19, 20].

Клінічні дослідження показали, що пантопразол є ефективним у лікуванні ВХ шлунка та ДПК, оскільки, діючи на корінь

проблеми – зменшення продукції соляної кислоти, препарат сприяє зменшенню подразнення стінок шлунка та ДПК, що, відповідно, зменшує клінічні прояви, такі як біль у животі, запаморочення, відчуття тяжкості після їжі та блювання. У дослідженні J. Regula та співавт. (2006), в якому оцінювалася ефективність застосування ІПП при НПЗП-індукованій гастропатії, продемонстровано, що через 6 міс терапії пантопразолом ремісія ГЕРХ становила $\geq 90\%$ [21].

Попередні дослідження повідомляли, що на тлі застосування ІПП наявний ризик щодо потенційно негативного впливу деяких з них у вигляді зниження антитромбоцитарної ефективності [22]. Згідно із сучасними даними, пантопразол розглядається як відносно безпечний препарат щодо такої взаємодії. У дослідженні Y.J. Choi та співавт. (2017) продемонстрували, що застосування пантопразолу не знижувало антиагрегантної ефективності клопидогрелю серед пацієнтів, які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію [23]. Саме тому пантопразол – безпечна альтернатива з-поміж інших ІПП.

Таким чином, незважаючи на успіхи сучасної медицини, ВХ шлунка та ДПК продовжує залишатися актуальною проблемою сучасної гастроентерології. Відповідно до сучасних рекомендацій, перевагу при лікуванні слід надавати ІПП, зокрема, пантопразолу, який має оптимальний фармакокінетичний профіль та є менш залежним від генетичного поліморфізму ферментів CYP, що робить його безпечним і ефективним препаратом при терапії ВХ.

Література

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators (2015) Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, Jan 10; 385 (9963): 117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
2. Vakil N.B., Feldman M., Grover S. Peptic ulcer disease: Treatment and secondary prevention. *Uptodate*, 2023. Feb. 23. <https://www.uptodate.com/contents/peptic-ulcer-disease-treatment-and-secondary-prevention>.
3. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. *Lancet*, 2017. Aug 5; 390 (10094): 613-624. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7.
4. Soreide K., Thorsen K., Harrison E.M. et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet*; 2015. 386: 1288-1298. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00276-7.
5. Baigent C., Bhala N., Emberson J. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2013; 382: 769-779.
6. Hunt R., B Lazeznik L., C Marakhouki Y. et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2018. Jul-Dec; 8 (2): 148-160. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1281.
7. Scally B., Emberson J.R., Spata E. et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018. Apr; 3 (4): 231-241. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
8. Strand D.S., Kim D., Peura D.A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*, 2017. Jan 15; 11 (1): 27-37. doi: 10.5009/gnl15502.
9. Chey W.D., Mody R.R., Izat E. Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? 2010. *Dig Dis Sci*; 55: 3415-3422. doi: 10.1007/s10620-010-1209-2.
10. Abdelwahab A., Clarke J.O. Proton Pump Inhibitors (PPI). *StatPearls [Internet]*, 2022. July 25.
11. Березняков И.Т. Современные подходы к терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицина газета «Здоров'я України 21 сторіччя»* № 1 (446), січень 2019 р.
12. Choi Y.J., Kim N., Jang I.J. et al. Pantoprazole Does Not Reduce the Antiplatelet Effect of Clopidogrel: A Randomized Controlled Trial in Korea. *Gut Liver*, 2017. Jul 15; 11(4): 504-511. doi: 10.5009/gnl16352.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Хиць**



Пантопразол 40 мг 14 та 28 таблеток

Пульцет®

Має інтелект™

Вдвічі швидше всмоктування пантопразолу, в порівнянні з аналогами, за рахунок наявності симетикону в складі таблетки "Пульцет"™

Зовнішня оболонка (кислотно-резистентна оболонка)

Кишково-розчинна оболонка (емульсія симетикону)

Діюча речовина (пантопразол), допоміжні речовини

Коротка інструкція ПУЛЬЦЕТ™ Склад: 1 таблетка містить пантопразолу натрію сесквігідрату в перерахуванні на пантопразол 40 мг. Допоміжні речовини: емульсія симетикону та ін. Фармакотерапевтична група: Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Показання: рефлюкс-езофагіт середнього та важкого ступеня, ерадикація *Helicobacter pylori*, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка, при синдромі Золлінгера-Елісона та інших патологічних гіперсекреторних станах. Побічні реакції: біль та дискомфорт у животі, діарея, запор, нудота, суєсть у роті та ін. Різн. № UA/4997/01/01 Термін дії діл. необмежений з 28.07.2016. Література: 1. Мацько на увазі висока рН-селективність. Пантопразол: достойний серед сильнейших. Шулункова Ю. О. Болезни органов пищеварения. - №28 - 2011 - С.1782-1786. 2. Рациональное ведение пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и перспективы излечения. Чернявский В.В. - Сучасна гастроентерологія. - 2014. - №5. - С.101-106. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво компанії Нобель в Україні: 04210, Київ, вул. Оболонська Набережна, 20, тел.: (044) 5862064, www.nobel.com.ua

NOBEL

Вірусний гепатит С

Клінічна настанова, заснована на доказах

Продовження. Початок у № 3(65)-4(66), 2022 р., с. 16.

Протипоказання до терапії

Протипоказань до лікування противірусними ЛЗ прямої дії небагато. Використання певних ЛЗ, які індукують цитохром Р450 (СYP)/Р-глікопротеїн (Р-рр) (такі як карбамазепін та фенітоїн), протипоказане в усіх схемах лікування через ризик значного зменшення концентрації противірусних ЛЗ, а тому, відповідно, високий ризик неефективності лікування. Про інші протипоказання, пов'язані з ЛЗ, йдеться нижче. Схеми лікування, що включають інгібітори протеази NS3-4А, такі як потенційовані за допомогою ритонавіру паритапревір, гразопревір, глекапревір або воксілапревір, не повинні використовуватися у пацієнтів із декомпенсованим ЦП, гепатитом В або С за Чайлдом – П'ю, через істотне підвищення концентрації інгібіторів протеаз у цих пацієнтів та пов'язаний із цим ризик токсичності.

Софосбувір слід використовувати з обережністю у хворих із вираженою нирковою недостатністю (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²), якщо немає альтернативного варіанту лікування, оскільки фармакокінетика та безпека метаболітів софосбувіру у пацієнтів із тяжкою дисфункцією нирок усе ще встановлюється.

Рекомендації

- Використання ЛЗ, які індукують цитохром Р450 (СYP)/Р-глікопротеїн (Р-рр) (такі як карбамазепін та фенітоїн), протипоказано в усіх схемах лікування через ризик значного зменшення концентрації противірусних ЛЗ (A1).
- Схеми лікування, що містять інгібітори протеаз, не повинні використовуватися для лікування пацієнтів із декомпенсованим ЦП класу В або С за Чайлдом – П'ю, а також у пацієнтів з епізодами декомпенсації захворювання в минулому (A1).
- У пацієнтів із ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² софосбувір слід використовувати лише у випадках, якщо немає альтернативного варіанту лікування, який був затверджений для застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (B1).

Показання для лікування: кому слід його призначати?

Усі ВГС-інфіковані пацієнти («наївні» та із досвідом лікування), які бажають лікуватися і не мають протипоказань до лікування, повинні його отримувати.

Можливість термінового лікування слід розглядати у пацієнтів із вираженим фіброзом (за шкалою METAVIR F2 або F3) або ЦП (за шкалою METAVIR F4), у тому числі з декомпенсованим ЦП; пацієнтів із клінічно вираженими позапечінковими проявами (наприклад, у випадку безсимптомного васкуліту, пов'язаного з ВГС- криоглобулінемією, нефропатією, пов'язаною з ВГС-імунними комплексами і неходжкінською В- клітинною лімфомою); пацієнтів із рецидивом ВГС після трансплантації печінки; пацієнтів із ризиком швидкого розвитку захворювання печінки внаслідок супутніх захворювань (реципієнти трансплантатів інших органів, окрім печінки, або стовбурових клітин, ВГВ-коінфекція, цукровий діабет); а також осіб, які належать до групи ризику щодо передачі ВГС (люди, які вживають наркотики ін'єкційним шляхом (далі – ЛВІН), чоловіки, які мають статеві стосунки з чоловіками (далі – ЧСЧ), жінки репродуктивного віку, які планують вагітність, пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, ув'язнені особи. ЛВІН та ЧСЧ повинні знати про ризик реінфікування і застосувати профілактичні заходи після успішного лікування.

Пацієнтам із декомпенсованим ЦП, які мають показання до трансплантації печінки з оцінкою за шкалою MELD ≥18-20, перш за все необхідна трансплантація печінки з наступним противірусним лікуванням, тому що ймовірність значного покращення функції печінки та виключення пацієнта з переліку тих, хто потребує трансплантації, є низькою [55-60]. Однак пацієнтам з оцінкою за шкалою MELD ≥18-20 та ймовірною тривалістю очікування трансплантації більше 6 міс може бути призначено лікування ВГС.

Лікування, як правило, не рекомендовано пацієнтам з обмеженою очікуваною тривалістю життя у зв'язку із супутніми захворюваннями, які не пов'язані з печінкою.

Коментар робочої групи. В Україні до груп ризику щодо інфікування ВГС належать:

- реципієнти крові, її препаратів та тканин;
- ЛВІН (вживають зараз або робили це колись, включаючи тих, хто вживав наркотики ін'єкційним шляхом хоча б 1 раз);
- споживачі інтраназальних наркотиків;
- ЧСЧ;
- пацієнти, які перебувають на гемодіалізі;
- особи, які мали маніпуляції, пов'язані з контактом з кров'ю та порушенням цілісності шкіри в медичних та немедичних закладах, у випадку, якщо є підозра щодо недотримання заходів з інфекційного контролю;
- особи, що протягом року отримували стоматологічні втручання чи хірургічні маніпуляції, пов'язані із контактом з кров'ю, більше 1 разу;
- особи, які перебували у місцях позбавлення волі;
- медичні та інші працівники, які у зв'язку із виконанням службових обов'язків мали порізи, уколи предметами, які містять сліди крові, чи інший контакт з інфікованою ВСГ кров'ю чи рідинками;
- донори крові;
- особи з ВІЛ.

Рекомендації

- Лікування рекомендується усім пацієнтам із ВГС, у тому числі тим, хто раніше не отримував лікування, а також тим, хто не досягнув СВВ після попереднього лікування (A1).
- Можливість термінового лікування слід розглядати у пацієнтів із вираженим фіброзом (за шкалою METAVIR F2 або F3) або ЦП (за шкалою METAVIR F4), у тому числі декомпенсованим; пацієнтів із клінічно вираженими позапечінковими проявами (наприклад, у випадку безсимптомного васкуліту, пов'язаного з ВГС-криоглобулінемією, нефропатією, пов'язаною з ВГС-імунними комплексами, і неходжкінської В-клітинної лімфоми); пацієнтів із рецидивом ВГС після трансплантації печінки; пацієнтів із ризиком швидкого розвитку захворювання печінки внаслідок супутніх захворювань (реципієнти інших трансплантатів органів, окрім печінки, або стовбурових клітин, ВГВ-коінфекція, цукровий діабет); а також осіб, які належать до групи ризику щодо передачі ВГС (ЛВІН, ЧСЧ, жінки репродуктивного віку, які планують вагітність, пацієнти, що перебувають на гемодіалізі, ув'язнені особи) (A1).
- Пацієнтам із декомпенсованим ЦП, які мають показання до трансплантації печінки, з оцінкою за шкалою MELD ≥18-20, перш за все необхідна трансплантація печінки з наступним противірусним лікуванням (B1).
- Якщо час очікування трансплантації печінки перевищує 6 міс, пацієнтам із декомпенсованим ЦП (за шкалою Чайлда – П'ю В або С) та оцінкою за шкалою MELD ≥18-20 можна

призначати лікування до трансплантації, хоча клінічна ефективність лікування у цих пацієнтів не була точно встановлена (B2).

- Лікування, як правило, не рекомендовано для пацієнтів з обмеженою очікуваною тривалістю життя у зв'язку із супутніми захворюваннями, які не пов'язані із захворюваннями печінки (B2).

Наявні схеми лікування в Європі у 2018 році

ЛЗ для лікування ВГС, які доступні в Європі, наведені у таблиці 2. У них представлені відомі фармакокінетичні профілі ЛЗ та їх взаємодія з іншими ЛЗ. Детальний опис взаємодій ЛЗ наведений у таблицях 3-9 та на сайті www.hep-druginteractions.org, де представлений загальний опис понад 700 ЛЗ. Для отримання додаткової інформації про окремі препарати прямої противірусної дії (ПППД) зверніться до резюме характеристик продукту.

Софосбувір

Софосбувір слід вживати у дозі 400 мг (1 таблетка) 1 раз/день незалежно від прийому їжі. Приблизно 80% софосбувіру виводиться нирками, тоді як 15% виділяється з калом. Більша частина дози софосбувіру, виявлена в сечі, – це метаболізм нуклеотидів GS-331007 внаслідок дефосфорилування (78%), тоді як 3,5% відновлюється як софосбувір. Нирковий кліренс – основний шлях виведення GS-331007, причому значна частина активно секретується. Тому на даний час не існує рекомендацій щодо дози софосбувіру для пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² або з термінальною стадією ниркової недостатності через високий рівень експозиції (до 20 разів) GS-331007. Проте існують докази щодо безпечного використання схеми лікування на основі софосбувіру у пацієнтів із ШКФ <30мл/хв/1,73 м², у тому числі пацієнтів на гемодіалізі [61]. Експозиція софосбувіру непомітно змінюється у пацієнтів із легкою формою ниркової недостатності, але вона збільшується у 2,3 рази у пацієнтів із нирковою недостатністю середньої тяжкості.

Софосбувір добре переноситься протягом 12-24 тижнів прийому. Найбільш поширені побічні реакції (ПР; ≥20%), що спостерігалися при прийомі софосбувіру, були втома та головний біль. Також спостерігалось незначне підвищення креатинінази, амілази та ліпази без клінічного впливу.

Софосбувір не метаболізується цитохромом Р450, але транспортується за допомогою Р-рр. ЛЗ, що є сильними індукторами Р-рр, суттєво знижують концентрацію софосбувіру в плазмі та можуть призвести до зниження терапевтичного ефекту. Таким чином, софосбувір не слід застосовувати разом з відомими індукторами Р-рр, такими як рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн чи звіробій. Інші потенційні взаємодії можуть спостерігатися з рифабутином, рифентином і модафінілом. У дослідженнях із застосуванням таких антиретровірусних ЛЗ, як емтрицитабін, тенофовір, рилпівірин, ефавіренс, дарунавір/ритонавір та ралтегравір, а також інших антиретровірусних ЛЗ, не спостерігалось жодних суттєвих взаємодій.

Схеми із застосуванням софосбувіру протипоказані пацієнтам, які лікуються антиаритмічним аміодароном, через ризик аритмії, що потенційно загрожує життю. Є дані, що брадикардія спостерігалась протягом від декількох годин до декількох днів після початку вживання ПППД, однак випадки спостерігалися протягом 2 тижнів після ініціації лікування ВГС. Механізм взаємодії та роль інших ЛЗ (наприклад, β-блокаторів) залишається незрозумілим, хоча пропонувався ряд потенційних механізмів, що включають інгібіцію Р-рр, зміщення/заміну білкового зв'язування та прямий ефект софосбувіру та/або інших ПППД на кардіоміоцити або іонні канали. Токсичність, ймовірно, є результатом комбінації механізмів. Через тривалий період напіввиведення аміодарону взаємодія можлива протягом декількох місяців після припинення його вживання. Якщо пацієнт не має серцевого кардіостимулятора, рекомендується почекаати 3 місяці після припинення прийому аміодарону перед тим, як розпочати лікування на основі софосбувіру. Існує ймовірність того, що схеми із застосуванням софосбувіру без аміодарону теж сприяють розвитку кардіотоксичності, утім це залишається спірним питанням. За відсутності конкретних даних про взаємодію ЛЗ слід обережно застосовувати антиаритмічні ЛЗ, крім аміодарону.

Софосбувір і ледіпасвір

Софосбувір і ледіпасвір доступні як комбінація двох ЛЗ із фіксованою дозою, що містять 400 мг софосбувіру та 90 мг ледіпасвіру в одній таблетці. Рекомендована доза комбінації – 1 таблетка, що приймається перорально 1 раз/день незалежно від прийому їжі. Біліарна екскреція є основним шляхом виведення незміненого ледіпасвіру, а ренальна є незначною (і становить приблизно 1%), тоді як софосбувір в основному виводиться нирками, як зазначено вище. Після початку прийому софосбувіру/ледіпасвіру середній період напіввиведення софосбувіру та його домінуючого метаболіту GS-331007 склав 0,5 та 27 годин відповідно. Ні софосбувір, ні ледіпасвір не є субстратами транспортерів печінкового захвату; GS-331007 не є субстратом для ниркових транспортерів.

Таблиця 2. ПППД в Європі у 2018 році

ЛЗ	Форма	Дозування
Пангенотипні ЛЗ/комбінація		
Софосбувір	Таблетки (400 мг софосбувіру)	1 таблетка 1 раз/день
Софосбувір/велпатасвір	Таблетки (400 мг софосбувіру і 100 мг велпатасвіру)	1 таблетка 1 раз/день
Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір	Таблетки (400 мг софосбувіру, 100 мг велпатасвіру і 100 мг воксілапревіру)	1 таблетка 1 раз/день
Глекапревір/пібрентасвір	Таблетки (100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру)	3 таблетки 1 раз/день
Специфічні для генотипу ЛЗ або комбінація ЛЗ		
Софосбувір/ледіпасвір	Таблетки (400 мг софосбувіру і 90 мг ледіпасвіру)	1 таблетка 1 раз/день
Омбітасвір/паритапревір/ритонавір	Таблетки (75 мг паритапревіру, 12,5 мг омбітасвіру та 50 мг ритонавіру)	2 таблетки 1 раз/день
Дасабувір	Таблетки (250 мг дасабувіру)	1 таблетка 2 рази/день (зранку та ввечері)
Гразопревір/ельбасвір	Таблетки (100 мг гразопревіру та 50 мг ельбасвіру)	1 таблетка 1 раз/день

Коментар робочої групи: в Україні застосування ЛЗ регламентоване Законом України «Про лікарські засоби», Законом України «Про захист прав споживачів», наказом МОЗ України № 651 від 26.07.2013. Відповідно до нормативно-правової бази, ЛЗ слід застосовувати відповідно до інструкції до медичного застосування.

Станом на 01.10.2020 р. в Україні комбіновані ЛЗ софосбувір/велпатасвір/воксілапревір (АТС-код J05AP56), гразопревір/ельбасвір (АТС-код: J05AP54) не зареєстровані.

Таблиця 3. Взаємодія між ПППД та антиретровірусними ЛЗ

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/ PIB
НІЗТ	Абакавір	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Емтрицітабін	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Ламівудин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Тенофовір дизопроксил фумарат	◆	■	■	◆	◆	■	◆
	Тенофовір алафенамід	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
ННІЗТ	Ефавіренц	◆	■	■	◆	◆	◆	◆
	Етраверин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Невірапін	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Рилпівирин	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Інгібітори протеази	Атазанавір/ритонавір	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Атазанавір/кобіцистат	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Дарунавір/ритонавір	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
	Дарунавір/кобіцистат	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Інгібітори інтегрази	Долутегравір	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Елвітегравір/кобіцистат/емтрицітабін/тенофовір дизопроксил фумарат	◆	■	■	◆	◆	■	◆
	Елвітегравір/кобіцистат/емтрицітабін/тенофовір алафенамід	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Маравірок	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Ралтегравір	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази; ННІЗТ – нунуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази; DSV – дасабувір; EBR – елвасвір; GLE – глекспривір; GZR – гразопривір; LDV – ледіпасвір; OBV – омбтасвір; PIB – пібрентасвір; PTV – паритапривір; r – ритонавір; SOF – софосбувір; VEL – веллатасвір; VOX – воксілапривір.

◆ Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.
 ■ Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.
 ● Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.

Примітка. Деякі ЛЗ можуть потребувати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі даних з сайту www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). За додатковою інформацією щодо взаємодії між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також докладними даними про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз звертайтеся до вищезазначеного вебсайту. *Відоме або очікуване збільшення концентрації тенофовіру у сечах, що містять тенофовір дизопроксил фумарат. Обережність та постійний моніторинг нирок.

Експозиція ледіпасвіру в плазмі крові (ділянка під кривою (AUC) була подібною у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки та пацієнтів із групи контролю з нормальною печінковою функцією. Аналіз фармакокінетики у хворих із ВІЛ-інфекцією показав, що ЦП (включаючи декомпенсований) не мав клінічно значущого впливу на експозицію ледіпасвіру.

Незважаючи на те, що для пацієнтів із легким або середнім ураженням нирок не потрібна корекція дози софосбувіру і ледіпасвіру, безпека комбінації софосбувір + ледіпасвир не була оцінена у хворих із тяжкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) або термінальними стадіями захворювання нирок, що потребують гемодіалізу, але спостерігається все більша кількість доказів прийнятності з точки зору шкоди та користі [62]. Відносно пацієнтів із нормальною функцією нирок (ШКФ >80 мл/хв/1,73 м²), AUC софосбувіру була на 61, 107 та 171% вищою у хворих із легким, помірним та тяжким захворюванням нирок, тоді як AUC GS-331007 становила 55, 88 та 451% відповідно. Таким чином, пацієнти з легким або середньої тяжкості захворюванням нирок не потребують корекції дози, проте немає рекомендацій щодо дозування для пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) або термінальною стадією ниркової недостатності. Сьогодні доступні пангенотипні комбінації ЛЗ, які не виводяться нирками. Таким чином, виключається необхідність у схемах, заснованих на софосбувірі.

Найбільш поширеними ПР, про які повідомлялося при прийомі цієї комбінації, були втома та головний біль. Оскільки комбінація містить ледіпасвир і софосбувір, будь-які взаємодії, виявлені з окремими ЛЗ, будуть застосовуватися до цієї комбінації. Потенційні (обмежені) взаємодії з софосбувіром були описані раніше. Будь-які ЛЗ, що вживаються одночасно і які є потужними інгібіторами Р-гр, не тільки зменшують концентрацію софосбувіру в плазмі крові, але також призводять до зниження терапевтичного ефекту ледіпасвіру. Хоча спільний прийом з ЛЗ, що інгібують Р-гр і/або білок стійкості раку молочної залози (breast cancer resistance protein, BCRP), може збільшити експозицію софосбувіру та ледіпасвіру, клінічні наслідки є малоімовірними.

Таблиця 4. Взаємодія між ПППД та наркотичними ЛЗ

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/ PIB
Амфетамін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Канабіс	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Кокаїн	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Діаморфін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Діазепам	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Фентаніл	◆	◆	◆	◆	■	◆	■
Гамма-гідроксибутират	◆	◆	◆	■	■	◆	■
Кетамін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
МДМА (екстазі)	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Мефедрон	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Метадон	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Метамфетамін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Оксикодон	◆	◆	◆	■	■	◆	■
Фенциклідин	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Темазепам	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

◆ Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.
 ■ Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.
 ● Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.

Примітка. Деякі ЛЗ можуть потребувати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі даних з сайту www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). За додатковою інформацією щодо взаємодії між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також докладними даними про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз звертайтеся до вищезазначеного вебсайту.

Таблиця 5. Взаємодія між ПППД та гіполіпідемічними ЛЗ

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/ PIB
Аторвастатин	◆	■	■	◆	■	◆	◆
Безафібрат	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Езатиміб	◆	◆	◆	■	◆	■	■
Фенофібрат	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Флувастатин	◆	■	■	■	■	◆	■
Гемфіброзил	◆	◆	◆	◆	■	◆	■
Ловастатин	◆	■	■	◆	■	◆	◆
Пітавастатин	◆	■	■	■	◆	◆	■
Правастатин	◆	■	◆	■	◆	■	■
Розувастатин	◆	◆	■	■	■	◆	■
Симвастатин	◆	■	■	◆	■	◆	◆

◆ Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.
 ■ Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.
 ● Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.

Примітка. Деякі ЛЗ можуть потребувати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі даних з сайту www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). За додатковою інформацією стосовно взаємодії між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також докладними даними про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз звертайтеся до вищезазначеного вебсайту.

Таблиця 6. Взаємодія між ПППД та ЛЗ, що впливають на ЦНС

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/ PIB
Амітриптилін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Циталопрам	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Дулоксетин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ескілатопрам	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Флуоксетин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Антидепресанти	Пароксетин	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Сертралін	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Тразодон	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Венлафаксін	◆	◆	◆	■	◆	◆
Антипсихотичні	Амісульпїрид	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Аріпіпразол	◆	◆	◆	■	■	◆
	Хлорпромазин	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Клозапін	◆	◆	◆	■	◆	■
	Флупентіксол	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Галоперідол	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Оланзапін	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Паліперідон	◆	■	◆	◆	◆	■
	Кветіапін	◆	◆	◆	◆	■	■
Рісперидон	◆	◆	◆	■	◆	◆	
Циклопентіксол	◆	◆	◆	■	◆	◆	

◆ Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.
 ■ Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.
 ● Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.

Примітка. Деякі ЛЗ можуть потребувати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі даних з сайту www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). За додатковою інформацією щодо взаємодії між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також докладними даними про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз звертайтеся до вищезазначеного вебсайту.

Ледіпасвир також може взаємодіяти з іншими ЛЗ шляхом інгібування Р-гр та/або BCRP, що потенційно збільшує кишковий всмоктування супутніх ЛЗ. Таким чином, обережність є виправданою щодо добре вивчених Р-гр субстратів, таких як дигоксин і дабігатран, але також можливо, з іншими ЛЗ, які, зокрема, транспортуються цими білками (наприклад, аліскірен, амлодипін, бупренорфін, карведилол, циклоспорин). Спільне введення амідарону з софосбувіром/ледіпасвіром протипоказане через серйозний ризик симптоматичної або навіть смертельної брадикардії або асистолії (див. вище); механізм взаємодії ЛЗ невідомий. Застосування розувастатину також не рекомендовано (через потенційне інгібування поліпептиду, який транспортує органічні аніони (ОАТ) ледіпасвіром), і взаємодія з іншими статинами не може бути виключеною. Важливо уважно стежити за ПР, пов'язаними із статинами. Оскільки розчинність ледіпасвіру зменшується при підвищенні рН, ЛЗ, які підвищують рівень рН шлунку (антациди, антагоністи H₂-рецепторів, інгібітори протонної помпи – ІПП), можуть зменшити концентрацію ледіпасвіру. Антагоністи H₂-рецепторів можна приймати одночасно або через 12 год один від одного в дозі, що не перевищує 40 мг фамотидину, а ІПП одночасно в дозі, порівняній з 20 мг омепразолу (табл. 4). Реальні дані демонструють дещо зменшену частоту СВВ у пацієнтів, які отримують високі дози ІПП, що посилює необхідність бути обережними при застосуванні таких ЛЗ у пацієнтів, які приймають софосбувір та ледіпасвир [63].

Софосбувір/ледіпасвир можна приймати з усіма антиретровірусними ЛЗ. Проте через збільшення концентрації тенофовіра, коли фармакокінетичний підсилювач (ритонавір або кобіцистат) присутній в антиретровірусній схемі, ці комбінації (тобто атазанавір/ритонавір, дарунавір/ритонавір, лопінавір/ритонавір, елвітегравір/кобіцистат, атазанавір/кобіцистат, дарунавір/кобіцистат, все в поєднанні з тенофовіром/дизопроксилу фумаратом/емтрицітабіном) слід використовувати з обережністю, з частим моніторингом функції нирок, якщо інші

Продовження на стор. 16.

Вірусний гепатит С

Клінічна настанова, заснована на доказах

Продовження. Початок на стор. 14.

альтернативи недоступні. Взаємодія не пом'якшується прийомом ЛЗ через 12 год. Оскільки рівень тенофовіру також збільшується при прийомі схем, що містять ефавіренц, необхідна обережність. Нещодавнє схвалення тенофовіру алафенаміду (TAF), що призводить до значного зниження рівня тенофовіру в плазмі, зменшує побоювання щодо взаємодії в результаті підвищення рівня тенофовіру.

Софосбувір і велпатасвір

Софосбувір і велпатасвір доступні в комбінації з фіксованою дозою двох ЛЗ, що містять 400 мг софосбувіру і 100 мг велпатасвіру в одній таблетці. Рекомендована доза цієї комбінації – 1 таблетка на день незалежно від прийому їжі. Велпатасвір метаболізується *in vitro* із ферментами CYP2B6, CYP2C8 і CYP3A4. Проте через повільний метаболізм переважна більшість ЛЗ у плазмі крові є основною субстанцією ЛЗ. Важливо відзначити, що велпатасвір транспортується Р-гр і BCRP і в обмеженій мірі органічним аніоном, що транспортує поліпептид (OATP) OATP1B1. Біліарна екскреція (з жовчю) ЛЗ є основним шляхом виведення. Середній період напіввиведення велпатасвіру при адсорбції софосбувіру і велпатасвіру становить приблизно 15 год.

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Антиаритмічні препарати	Аміодарон	●	●	●	●	■	●	■
	Дигоксин	◆	■	■	■	◆	■	■
	Вернакалант	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Флекаїнід	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Бета-блокатори	Атенолол	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Біспролол	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Карведілол	◆	■	■	◆	■	■	■
	Пропранолол	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Блокатори кальцевих каналів	Амлодипін	◆	■	■	■	◆	◆	◆
	Дилтіазем	◆	■	■	■	◆	■	■
	Ніфедипін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
ЛЗ, що застосовуються при серцевій недостатності	Аліскірен	◆	■	■	●	◆	●	●
	Лозартан	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Доксасосін	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Еналаприл	◆	◆	◆	■	◆	■	■
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.							
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.							
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.							
<p>Примітка. Деякі ЛЗ можуть потребувати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ЛЗ, створені на основі даних з сайту www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). За додатковою інформацією щодо взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також докладними даними про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз звертайтеся до вищезазначеного вебсайту.</p>								

Експериментальна експозиція велпатасвіру з плазми крові (AUC) була однаковою у пацієнтів із помірними та тяжкими порушеннями печінки та у пацієнтів з контрольної групи, що мали нормальну печінкову функцію. Аналіз фармакокінетики у ВІЛ-інфікованих пацієнтів показав, що ЦП (включаючи декомпенсований) не має клінічно значущого впливу на дію велпатасвіру.

Фармакокінетика велпатасвіру вивчалася у хворих ВГС-негативних пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²). В осіб із нормальною функцією нирок AUC велпатасвіру була на 50% вище, що не вважалося клінічно значущим.

Оцінка безпеки софосбувіру та велпатасвіру була заснована на кінцевих даних III фази дослідження. Головний біль, втома та нудота були найбільш частими ПР, але траплялися з такою ж частотою, що і у пацієнтів із групи плацебо.

З огляду на фармакокінетичний профіль велпатасвіру, існують деякі протипоказання щодо одночасного прийому ЛЗ. Протипоказані засоби, які є сильними Р-гр або сильними індукторами CYP (наприклад, рифампіцин, рифабутин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, звіробій) через зменшення експозиції софосбувіру та/або велпатасвіру з потенційною втратою ефективності. Однак існують також ЛЗ, які є помірними інгібіторами Р-гр або CYP (такі як модафініл), які можуть зменшувати вплив велпатасвіру. На даний час ця комбінація не рекомендована для застосування з такими ЛЗ.

Як і з ледіпасвіром, існує деяке занепокоєння щодо пригнічення Р-гр та/або BCRP велпатасвіром, через що відбувається збільшення експозиції ЛЗ, що є субстратом для цих транспортерів. Комбінацію софосбувіру і велпатасвіру можна застосовувати спільно з субстратами Р-гр, BCRP, OATP та CYP, проте слід проявляти певну обережність при застосуванні супутніх ліків, що мають вузьке терапевтичне вікно, в якому збільшення експозиції ЛЗ може мати клінічні наслідки.

Кольорове кодування для софосбувіру/велпатасвіру в табл. 3-9 відображає це (наприклад, для дигоксину, дабігатрану, тикагрелору, карведилолу, амлодипіну, дилтіазему, аліскірену).

Розчинність велпатасвіру, як і ледіпасвіру, зменшується при підвищенні рН. Тому важливо володіти інформацією щодо спільного введення антацидів, антагоністів H₂-рецепторів та інгібіторів протонної помпи. Більшості пацієнтів слід уникати прийому ІПП під час терапії софосбувіром/велпатасвіром. За необхідності софосбувір/велпатасвір слід приймати разом з їжею за 4 год до прийому ІПП при максимальній дозі, що співставна омепразолу 20 мг (табл. 10).

Пацієнтам із коінфекцією ВІЛ/ВГС можна приймати софосбувір/велпатасвір разом з більшістю антиретровірусних ЛЗ, за винятком ефавіренцу, етравірину та невірапіну. Ефавіренц призводить до 50% зменшення ефективності велпатасвіру. Софосбувір/велпатасвір також підвищує експозицію тенофовіру, інгібуючи Р-гр. Це означає, що у пацієнтів, які отримують TDF, необхідно здійснювати контроль за функцією нирок.

Таблиця 8. Взаємодія між ПППД та імунодепресантами

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Азатиоприн	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Циклоспорин	◆	◆	◆	■	●	●	■
Етанерцепт	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Мікофенолят	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Сіролімус	◆	◆	◆	■	■	■	■
Такролімус	◆	◆	◆	■	■	■	■
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.						
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.						
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.						
<p>Примітка. Деякі ЛЗ можуть потребувати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ліків, створені на основі даних з сайту www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). За додатковою інформацією щодо взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також докладними даними про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз звертайтеся до вищезазначеного вебсайту.</p>							

Таблиця 9. Взаємодія між ПППД і пероральними антитромбоцитарними ЛЗ та антикоагулянтами

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/VEL/ VOX	GLE/ PIB
Клопидогрель	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Дабігатран	◆	■	■	■	■	●	●
Тикагрелор	◆	■	■	●	■	■	■
Рівароксабан	◆	■	■	●	■	■	■
Апіксібан	◆	■	■	●	■	■	■
Едоксабан	◆	■	■	■	■	●	■
Варфарин	■	■	■	■	■	■	■
◆	Ніяких клінічно значущих взаємодій не очікується.						
■	Потенційна взаємодія, яка може потребувати регулювання дози, зміни часу вживання або додаткового контролю.						
●	Ці ЛЗ не повинні застосовуватися разом.						
<p>Примітка. Деякі ЛЗ можуть потребувати зміни дози залежно від функції печінки. Будь ласка, ознайомтеся з інструкцією ЛЗ щодо рекомендованих доз. Символи (зелений, помаранчевий, червоний), що використовуються в таблиці для оцінки клінічного значення взаємодії ліків, створені на основі даних з сайту www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). За додатковою інформацією щодо взаємодій між ЛЗ для більш широкого кола ЛЗ, а також докладними даними про фармакокінетичну взаємодію та коригування доз звертайтеся до вищезазначеного вебсайту.</p>							

Софосбувір, велпатасвір і воксілапревір

Софосбувір, велпатасвір і воксілапревір доступні у комбінації з фіксованою дозою трьох ЛЗ, що містять 400 мг софосбувіру, 100 мг велпатасвіру та 100 мг воксілапревіру в одній таблетці. Рекомендована доза цієї комбінації – 1 таблетка раз на добу з їжею, оскільки експозиція в плазмі крові (AUC) і максимальна концентрація (C_{max}) воксілапревіру становили від 112 та 435% і, відповідно, від 147 до 680% під час прийому їжі.

Специфічна фармакокінетична інформація, що стосується софосбувіру і велпатасвіру, обговорюється в попередніх розділах. Воксілапревір метаболізується *in vitro* через CYP3A4, з переважною більшістю ЛЗ у плазмі крові. Велпатасвір та воксілапревір транспортуються Р-гр, BCRP, OATP1B1 та OATP1B3. Біліарна екскреція основного ЛЗ є основним шляхом виведення воксілапревіру. Середній період напіввиведення воксілапревіру після введення софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру становить приблизно 33 год.

Таблиця 10. Еквівалентність дозування ІПП та H₂-антагоністів

Група ЛЗ	ЛЗ	Дозування
ІПП (омепразол у дозуванні, еквівалентному 20 мг, 1 раз/день)	Омепразол	20 мг 1 раз/день
	Лансопразол	30 мг 1 раз/день
	Езомепразол	20 мг 1 раз/день
	Пантопразол	40 мг 1 раз/день
	Рабепразол	20 мг 1 раз/день
H ₂ -антагоністи (у дозуванні, еквівалентному 20 мг фамотидину, 2 рази/день)	Фамотидин	20 мг 2 рази/день
	Ранітидин	150 мг 2 рази/день
	Циметидин	300 мг 3-4 рази/день
	Нізатидин	150 мг 2 рази/день
<p>Примітка. Дози ІПП та H₂-антагоніста, вказані в таблиці, вважаються еквівалентними.</p>		

Популяційний фармакокінетичний аналіз воксілапревіру у пацієнтів із ВГС показав, що у пацієнтів із компенсованим ЦП (А за Чайлдом – П'ю) виявлявся на 73% більш високий рівень експозиції воксілапревіру порівняно з тим, хто не мав ЦП. Таким чином, для пацієнтів із компенсованим ЦП не потрібна корекція дози софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру.

Фармакокінетика однієї дози воксілапревіру також вивчалася у пацієнтів із помірними та тяжкими порушеннями печінки (В та С за Чайлдом – П'ю відповідно). AUC воксілапревіру була у 3 та 5 разів вище у пацієнтів із помірними та тяжкими порушеннями функції печінки відповідно, ніж у пацієнтів із нормальною печінковою функцією. Таким чином, комбінація софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру не рекомендується пацієнтам із помірним порушенням печінки (В за Чайлдом – П'ю) та протипоказана тим, хто має тяжкі порушення функції печінки (С за Чайлдом – П'ю).

Фармакокінетика воксілапревіру вивчалася серед ВГС-негативних пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²). AUC у пацієнтів із серйозним порушенням функції нирок був на 71% вищим, ніж в осіб із нормальною функцією нирок, що не вважається клінічно значущим.

Дані про безпеку софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру базувалися на даних II і III фази клінічних досліджень. Головний біль, діарея та нудота були найчастішими ПР. Ризик ПР з боку ШКТ є більшим, ніж при комбінації софосбувіру і велпатасвіру без воксілапревіру. Оскільки велпатасвір і воксілапревір є інгібіторами Р-гр, BCRP, OATP1B1 та OATP1B3, одночасне введення софосбувіру, велпатасвіру та воксілапревіру з ЛЗ, які є субстратами цих транспортерів, може збільшити експозицію додаткових ЛЗ, що застосовуються. Це означає, що ті ЛЗ, підвищені рівні яких у плазмі пов'язані з ПР, протипоказані, а інші можуть потребувати корекції дози або додаткового контролю.

Одночасне застосування з ЛЗ, які є сильними Р-гр та/або сильними індукторами CYP, такими як рифампіцин, рифабутин, іваролі, карбамазепін, фенобарбітал або фенітоїн, протипоказані через зменшення експозиції софосбувіру, велпатасвіру та/або воксілапревіру з потенційною втратою ефективності. Однак і помірні інгібітори Р-гр або CYP (такі як модафініл, ефавіренц, окскарбазепін тощо), які також можуть зменшити вплив цієї комбінації ПППД, наразі не рекомендовані.

Для жінок репродуктивного віку одночасне застосування контрацептивів, що містять етинілестрадіол, протипоказане через ризик підвищення AUC. Контрацепція з ЛЗ, що містять прогестоген, є допустимою.

Розчинність велпатасвіру зменшується при збільшенні рівня рН. Тому важливо ознайомитися з рекомендаціями щодо спільного введення антацидів, антагоністів H₂-рецепторів та ІПП. ІПП можуть бути введені з софосбувіром/велпатасвіром/воксілапревіром у дозуванні, що не перевищує дози у порівнянні з омепразолом 20 мг (табл. 10). Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір слід приймати разом з їжею і, якщо це можливо, за 4 год до прийому ІПП.

У пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ВГС софосбувір/велпатасвір/воксілапревір не рекомендується застосовувати з ефавіренцом, етравиром та невірапіном, а також з інгібіторами протеази атазанавіром/ритонавіром та лопінавіром/ритонавіром. Дарунавір/ритонавір, да-рунавір/кобіцистат та атазанавір/кобіцистат двічі на день необхідно приймати з обережністю, оскільки немає даних щодо сумісного прийому цих препаратів. Ефавіренц призводить до 50% зменшення експозиції велпатасвіру і атазанавіру, викликає 4-кратне збільшення експозиції воксілапревіру. Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір також збільшує вплив тенофовіру шляхом блокування Р-гр. Це означає, що у пацієнтів, які приймають TDF, необхідно здійснювати контроль за функцією нирок.

Омбітасвір, паритапревір, ритонавір і дасабувір

Паритапревір – це інгібітор протеази, який метаболізується в першу чергу СYP3A4 і приймається з низькою дозою ритонавіру (інгібітора СYP3A), який діє як фармакокінетичний підсилувач. Це дає можливість приймати ЛЗ 1 раз на день у меншій дозі, ніж потрібно було б без ритонавіру. Омбітасвір є інгібітором NS5A, який призначається у фіксованій дозі у комбінації з паритапревіром/ритонавіром. Рекомендована доза цієї комбінації – 2 таблетки (12,5 мг/75 мг/50 мг на таблетку), що приймають перорально 1 раз/день з їжею. Дасабувір є нуклеозидним інгібітором РНК-залежної полімерази ВГС, що вводяться в таблетках по 250 мг двічі на день у комбінації з омбітасвіром/паритапревіром/ритонавіром у пацієнтів з генотипом 1.

Паритапревір виводиться переважно з фекаліями. Омбітасвір демонструє лінійну кінетику і переважно виводиться з фекаліями. Дасабувір метаболізується в печінці, і його домінуючий метаболіт переважно виводиться з жовчю та калом із мінімальним кліренсом у нирках.

Фармакокінетичні результати досліджень показали, що у пацієнтів із тяжкими порушеннями печінки (С за Чайлдом – П'ю) АUC паритапревіру збільшувався в 9,5 разів, тоді як омбітасвіру знизився на 54%, а дасабувіру – у 3,3 рази. У пацієнтів із В за Чайлдом – П'ю спостерігається збільшення експозиції паритапревіру на 62% при зменшенні омбітасвіру на 30%. Таким чином, для пацієнтів із легким порушенням печінкової функції (А за Чайлдом – П'ю) коригування дози не потрібно, однак комбінація ЛЗ не повинна застосовуватися у пацієнтів із помірними порушеннями печінки (В за Чайлдом – П'ю) або у пацієнтів із тяжкими порушеннями печінки (С за Чайлдом – П'ю).

АUC паритапревіру збільшилася на 45% у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв), на відміну від ритонавіру – 114% та дасабувіру – 50%. На даний час для пацієнтів із легкою, середньою або важкою печінковою недостатністю корекція дози не потрібна. Паритапревір, омбітасвір, ритонавір та дасабувір також можуть використовуватися для пацієнтів, які перебувають на діалізі.

Найпоширенішими ПР, про які повідомлялося під час застосування комбінації омбітасвіру, паритапревіру, ритонавіру та дасабувіру, були нудота та втома.

Паритапревір в основному метаболізується СYP3A4, тоді як дасабувір – СYP2C8, а омбітасвір піддається гідролізу. Проте обидва ЛЗ – омбітасвір та дасабувір – можуть метаболізуватися за допомогою СYP3A4. Схоже, що транспортери відіграють важливу роль у розподілі цих ЛЗ, при цьому паритапревір інгібує ОАТР1В1/В3, Р-гр і ВСРР. Дасабувір і ритонавір також можуть інгібувати Р-гр і ВСРР. Враховуючи метаболічний профіль цих ЛЗ та наявність ритонавіру, існує потенціал для багатьох взаємодій між ЛЗ. Була проведена комплексна оцінка взаємодії ЛЗ на підставі нормативних рекомендацій Європейського агентства з ЛЗ та Адміністрації США з питань харчування і медикаментів. Важливо враховувати профіль взаємодії ЛЗ у вигляді комбінації (з використанням або без дасабувіру), оскільки самі ЛЗ взаємно впливають один на одного.

Ритонавір є сильним інгібітором СYP3A4; таким чином, спільне введення ЛЗ, що метаболізуються цим ферментом, може призвести до значного підвищення концентрації в плазмі крові. Наступні ЛЗ протипоказані, оскільки підвищена концентрація в плазмі може призвести до серйозних ПР: альфузозин, аміодарон, астемізол, терфенадин, цизаприд, похідні ергола, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, пероральний міезолам, триазолам, кетіапін, хінідин, сальметерол, силденафіл при використанні легеневої артеріальної гіпертензії. Також протипоказані ферменти-індуктори, які можуть поставити під загрозу вірусологічну ефективність, наприклад, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, рифампіцин, іоносверд, ензалутамід, та інгібітори ферментів, які можуть збільшити концентрацію паритапревіру, наприклад, азольні протигрибкові ЛЗ, деякі макролідні антибіотики.

На додаток до протипоказань, існують інші ЛЗ, з якими потрібно бути обережними, і може бути необхідно змінити дозування, час прийому або потрібен додатковий контроль. Взаємодію між ЛЗ треба обов'язково брати до уваги у випадку супутньої коінфекції ВІЛ. Схеми, що містять кобіцистат, не слід застосовувати через додатковий ефект підсилення.

Гразопревір та ельбасвір

Гразопревір та ельбасвір доступні у фіксованій дозі двох ЛЗ, що містять 100 мг гразопревіру та 50 мг ельбасвіру в одній таблетці. Рекомендована доза комбінації – 1 таблетка 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Гразопревір та ельбасвір частково метаболізуються СYP3A4, але в плазмі крові не виявляються циркулюючі метаболіти. Основний шлях елімінації – біліарний і фекальний, <1% виводиться з сечею у вигляді відновлених продуктів. Гразопревір транспортується за допомогою Р-гр і ОАТР1В1, тоді як ельбасвір є субстратом для Р-гр. Обидва препарати – ельбасвір (>99,9%) і гразопревір (98,8%) – широко зв'язуються з білками плазми. Кінцеві періоди напіврозпаду складають приблизно 24 і 31 год відповідно.

Фармакокінетичні дані досліджень щодо порушень функції печінки серед неінфікованих ВГС пацієнтів продемонстрували зниження АUC ельбасвіру у хворих з ЦП А за Чайлдом – П'ю (40%), В за Чайлдом – П'ю (28%) та С за Чайлдом – П'ю (12%). Водночас експозиція гразопревіру збільшується у хворих з ЦП А за Чайлдом – П'ю (70%), В за Чайлдом – П'ю (у 5 разів) та С за Чайлдом – П'ю (у 12 разів). На підставі цих даних існує протипоказання до застосування ельбасвіру/гразопревіру у пацієнтів із помірними (В за Чайлдом – П'ю) або тяжкими (С за Чайлдом – П'ю) печінковими порушеннями.

Пацієнти з легкими, помірними або тяжкими порушеннями функції нирок (включаючи пацієнтів на гемодіалізі або перитонеальному діалізі) не потребують корекції дози. Спостерігається збільшення експозиції ельбасвіру (65%) та гразопревіру (86%) в осіб, неінфікованих ВГС, із ШКФ <30 мл/хв/1,73 м², але це не вважається клінічно значущим.

Безпека ельбасвіру/гразопревіру ґрунтується на II та III фазі клінічних досліджень. Найбільш часто зустрічаються такі ПР, як втома та головний біль. Зареєстровані рідкісні випадки (0,8%) значного підвищення рівня АЛТ, трохи частіше – у жінок, пацієнтів азіатської раси та літніх пацієнтів. Менше 1% пацієнтів, які отримували ельбасвір/гразопревір з або без рибавіріну, припинили лікування через ПР.

Оскільки ельбасвір та гразопревір є субстратами СYP3A та Р-гр, індуктори цих білків, такі як ефавіренц, етравирин, фенітоїн, карбамазепін, босентан, модафініл та звірбодій, можуть суттєво

знижити вміст обох ЛЗ у плазмі крові, вони протипоказані. Сильні інгібітори СYP3A (наприклад, інгібітори протеази, деякі азольні протигрибкові ЛЗ), які можуть суттєво підвищувати концентрацію в плазмі крові, або протипоказані, або не рекомендуються. Окрім інгібіції СYP3A, концентрації гразопревіру в плазмі крові також можуть бути значно підвищені інгібіторами ОАТР1В1 (включаючи інгібітори протеази, кобіцистат, циклоспорин, рифампіцин). Проте засоби, що знижують кислотність, не впливають на абсорбцію гразопревіру та ельбасвіру.

Потенціал взаємодії гразопревіру та ельбасвіру з іншими ЛЗ є відносно низьким, хоча гразопревір є слабким інгібітором СYP3A (приблизно на 30% збільшення експозиції мідазоламу), а ельбасвір є слабким інгібітором Р-гр. Необхідно бути обережними при застосуванні ЛЗ, які використовують ізоферменти СYP3A та Р-гр (наприклад, такролімус, деякі статини, дабігатран, тикагелор), при цьому можуть знадобитися додаткові спостереження, зниження дози та/або ЕКГ.

На підставі вищезазначених висновків існують обмеження щодо застосування антиретровірусних ЛЗ з ельбасвіром/гразопревіром. На даний час можна використовувати антиретровірусні ЛЗ, які є інгібіторами нуклеотидної зворотної транскриптази: абакавір, ламівудин, тенофовір (TDF або TAF), емтрицітабін, рилпівірін, ралтегравір, долутегровір та маравірок (табл. 4).

Глекапревір і пібрентасвір

Глекапревір і пібрентасвір доступні у фіксованому дозуванні комбінації з двома ЛЗ, що містять 100 мг глекапревіру та 40 мг пібрентасвіру. Рекомендована доза – 3 таблетки 1 раз на день з їжею, оскільки експозиція в плазмі крові глекапревіру збільшується на 83-163% за наявності їжі, порівнюючи з прийомом натще.

Екскреція через жовчовивідні шляхи є основним шляхом виведення глекапревіру і пібрентасвіру. Період напіввиведення глекапревіру і пібрентасвіру становить відповідно 6 і 23 год.

Популяційний фармакокінетичний аналіз серед ВГС-інфікованих пацієнтів показав, що після введення глекапревіру і пібрентасвіру серед ВГС-інфікованих пацієнтів із компенсованим ЦП (А за Чайлдом – П'ю), експозиція глекапревіру була приблизно в 2 рази вищою, тоді як вплив пібрентасвіру був подібним до пацієнтів без ЦП. Порівнюючи з пацієнтами з нормальною печінковою функцією, АUC глекапревіру був на 33% вищий у пацієнтів із компенсованим ЦП (А за Чайлдом – П'ю), на 100% вищий у тих, хто мав помірну печінкову недостатність (В за Чайлдом – П'ю), і збільшився до 11 разів у пацієнтів із тяжкими порушеннями печінки (С за Чайлдом – П'ю). Таким чином, глекапревір і пібрентасвір протипоказаний пацієнтам із ЦП класу В або С за Чайлдом – П'ю.

Застосування глекапревіру/пібрентасвіру вивчали у ВГС-негативних осіб із легкою, середньою, тяжкою або термінальною стадією ниркової недостатності, які не знаходилися на діалізі, у порівнянні з тими, що мають нормальну функцію нирок. АUC була збільшена майже у 56% пацієнтів, що не було клінічно значущим. АUC глекапревіру/пібрентасвіру була схожа у пацієнтів на діалізі та без нього.

Безпека глекапревіру та пібрентасвіру була оцінена в II і III фазах клінічних досліджень. Головний біль та втома були найчастішими ПР.

Глекапревір та пібрентасвір є інгібіторами Р-гр, ВСРР і ОАТР1В1 і ОАТР1В3. Спільне введення глекапревіру/пібрентасвіру може збільшити концентрацію ЛЗ, які є субстратами Р-гр (наприклад, дабігатран-етексилат протипоказаний через збільшення у 2,4 рази при експозиції дабігатрану), ВСРР (наприклад, розувастатин вимагає зменшення дози) або ОАТР1В1/3 (наприклад, аторвастатин або симвастатин протипоказані). Для інших субстратів Р-гр, ВСРР або ОАТР1В1/3 слід розглядати можливість коригування дози.

Концентрації глекапревіру/пібрентасвіру можуть знижуватися сильними ЛЗ, що індукують Р-гр та СYP3A, такими як рифампіцин, карбамазепін, звірбодій або фенітоїн, що призводить до зниження терапевтичного ефекту або втрати вірусологічної відповіді. Спільне введення цих чи інших потужних індукторів протипоказане. Подібний ефект не можна виключати з помірними індукторами, такими як окскарбазепін та ескларбазепін, і одночасне введення цих ЛЗ не рекомендується. Супутні ЛЗ, які інгібують Р-гр та ВСРР, можуть посилювати експозицію глекапревіру/пібрентасвіру. Аналогічно, інгібітори ОАТР1В1/3, такі як циклоспорин, дарунавір та лопінавір, також можуть збільшувати концентрації глекапревіру.

Потенційний вплив глекапревіру/пібрентасвіру на інших ЛЗ є відносно низьким, хоча глекапревір є слабким інгібітором СYP3A (приблизно на 27% збільшення експозиції мідазоламу). При сумісному застосуванні ЛЗ, що використовують СYP3A (наприклад, такролімусу), необхідно проявляти деяку обережність через вузький терапевтичний індекс, так само як і з ЛЗ, такими як кветіапін, тоді як пацієнтам із більш високими дозами може знадобитися додатковий контроль, зменшення дози та/або ЕКГ.

Для жінок репродуктивного віку одночасне застосування контрацептивів, що містять етинілестрадіол, протипоказане через ризик підвищення АЛТ. Прогестоген-контрацепція допускається.

Як і в інших ПППД, розчинність глекапревіру зменшується при збільшенні рН. С_{max} глекапревіру зменшується в середньому на 64% при одночасному застосуванні з омепразолом у дозуванні 40 мг. Інструкція зазначає, що не рекомендується змінювати дозу. Проте призначення дозування омепразолу, що перевищує 40 мг або еквівалентного (табл. 10), з глекапревіром та пібрентасвіром ще не вивчене і може призвести до більшого зниження концентрації глекапревіру.

У пацієнтів із коінфекцією ВІЛ-ВГС через механізми, описані вище, глекапревір/пібрентасвір протипоказаний зі схемами, що містять атазанавір, і не рекомендуються з іншими інгібіторами протеази ВІЛ. Подібним чином ННІЗТ, ефавіренц, етруїн і невірапін не рекомендуються через очікуване зменшення АUC глекапревіру/пібрентасвіру. Всі інші антиретровірусні ЛЗ можна приймати разом, у тому числі кобіцистат при застосуванні з інгібітором інтегрази елвітегравіром.

Рекомендації

- Можливі численні та комплексні взаємодії між ПППД та іншими ЛЗ. Отже, для усіх пацієнтів, які проходять лікування з ПППД, необхідно проводити ретельну оцінку ризику взаємодії між ЛЗ до початку терапії та перед початком прийому інших ЛЗ, виходячи з інформації щодо кожного окремого ЛЗ (зведені дані про основні взаємодії можна знайти в таблицях 3-9 цього документа; ключовим вебресурсом є сайт www.hep-druginteractions.org, де рекомендації оновлюються регулярно) (А1).
- Взаємодія ЛЗ є ключовим фактором у лікуванні хворих з коінфекцією ВІЛ/ВГС, і потрібно приділяти пильну увагу ПППД, які протипоказані, не рекомендовані або вимагають корекції дози у випадку використання інших ЛЗ (А1).
- Пацієнти повинні бути поінформовані щодо важливості дотримання терапії, рекомендацій щодо дозування і необхідності повідомляти про застосування інших ЛЗ і наркотиків (А1).

Друкується у скороченні.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів тематичного випуску медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст Клінічної настанови «Вірусний гепатит С» за посиланням https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/01/2021_50_51_kn_vgc.pdf

Прийом антибіотиків підвищує ризик розвитку запальних захворювань кишечника в дітей

Антибактеріальна терапія під час останнього триместру вагітності та у дітей віком до 2 років підвищує ризик розвитку запальних захворювань кишечника (ЗЗК) у дітей. Використання антибіотиків широкого спектра дії та повторні курси антибіотикотерапії додатково збільшують ризик виникнення захворювань.

Вчені з Університету Осло з'ясували, що внутрішньоутробна дія антибіотичних препаратів (АБП) або їх прийом у віці до 2 років істотно підвищує ризик розвитку ЗЗК. Результати дослідження, представлені на щорічній конференції Advances in Inflammatory Bowel Diseases, опубліковані на порталі MedpageToday.

Дослідники проаналізували дані чотирьох норвезьких національних реєстрів із відомостями про понад 536 тис. дітей та підлітків, які народилися у період з 2004 по 2012 рік. З них у 758 осіб виявили ЗЗК. На хворобу Крона страждали 403 учасники, на виразковий коліт – 243. Ще у 112 осіб виявили ЗЗК невідомого типу. Спостереження тривало до 2020 року.

Це дослідження мало оцінити наслідки раннього призначення АБП. Згідно з отриманими даними, ризик появи ЗЗК збільшувався в 1,24 раза при застосуванні АБП протягом останнього триместру вагітності та у 1,4 раза при призначенні АБП дітям до 2 років. При двох і більше курсах антибіотикотерапії у дітей віком до 2 років ймовірність розвитку ЗЗК зростала в 1,5 раза. Використання АБП широкого спектра дії збільшувало цей ризик у 2,36 раза.

Після коригування змінних, включаючи куріння матері та інші фактори, дослідники виявили, що ризик розвитку ЗЗК підвищується при прийомі АБП протягом останнього триместру вагітності (скориговане відношення ризику (ВР) 1,24; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,01-1,51; $p=0,01$) та у віці до 2 років (ВР 1,40; 95% ДІ 1,21-1,61; $p<0,001$), а також з двома або більше курсами АБП у віці від 0 до 2 років (ВР 1,51; 95% ДІ 1,27-1,79; $p=0,007$) та з використанням АБП широкого спектра дії (ВР 2,36; 95% ДІ 1,45-3,83; $p=0,001$).

За матеріалами www.medpagetoday.com

Фактори здорового способу життя для профілактики ЗЗК

Здоровий спосіб життя і корекція факторів ризику можуть значно скоротити ймовірність розвитку ЗЗК, зокрема хвороби Крона і виразкового коліту. Необхідно відмовитися від куріння, вживання алкоголю, знизити масу тіла, дотримуватися здорового харчування і підвищити рівень фізичної активності.

Дослідження вчених з Массачусетської лікарні загального профілю, Каролінського інституту в Стокгольмі та Імперського коледжу в Лондоні показало, що дотримання здорового способу життя може запобігти виникненню ЗЗК. Результати опубліковані в журналі Gut.

Вчені вивчили результати трьох проспективних досліджень, в яких взяли участь 208 070 осіб. Для оцінки ризику виникнення виразкового коліту та хвороби Крона дослідники використовували шкали модифікованих ризиків (MRS) для хвороби Крона та виразкового коліту і шкалу здорового способу життя (HLS). Для оцінки ризику розвитку ЗЗК порівнювали захворюваність на хворобу Крона та виразковий коліт між групами пацієнтів із високими та низькими показниками за шкалами MRS та HLS. За 5 117 021 людино-рік спостереження діагностували 346 випадків хвороби Крона і 456 випадків виразкового коліту.

Здоровим способом життя дослідники вважали відмову від куріння, індекс маси тіла від 18,5 до 25 кг/м², фізичну активність щонайменше 7,5 годин метаболічного еквівалента навантаження (MET) на тиждень. Здорове харчування повинне включати менше половини порції червоного м'яса, не менше восьми порцій фруктів/овочів, не менше половини порції горіхів або насіння, не менше 25 г клітковини на день. Крім того, в раціоні повинні бути не менше двох порцій риби на тиждень. Щоденне вживання алкоголю не повинно перевищувати одного алкогольного напою для жінок та двох для чоловіків.

Результати дослідження продемонстрували, що у разі корекції модифікованих факторів ризику (куріння, прийом нестероїдних протизапальних препаратів, рівня фізичної активності, індексу маси тіла, вживання фруктів, овочів, харчових волокон, поліненасичених жирних кислот і червоного м'яса) можна запобігти 42,9% випадків хвороби Крона і 44,4% випадків розвитку виразкового коліту. Підтримка здорового способу життя здатна запобігти 61,1% випадків появи хвороби Крона та 42,2% випадків виразкового коліту.

За матеріалами gut.bmj.com

Застосування противірусних засобів при гепатиті С знижує ризик розвитку раку

Хронічний гепатит С і його ускладнення пов'язані з високими показниками захворюваності та смертності у цій групі пацієнтів. Результати нещодавнього дослідження визначили, що використання противірусних препаратів прямої дії знижує ризик розвитку раку у пацієнтів із гепатитом С.

Вчені з Медичного центру при Стенфордському університеті визначили, що використання прямих противірусних препаратів у пацієнтів суттєво знижує ризик розвитку злоякісних новоутворень, тяжких ускладнень та смертність від гепатиту С. Результати дослідження опубліковані в журналі JAMA Internal Medicine.

Загалом було проаналізовано дані 245 596 пацієнтів із хронічним гепатитом С, середній вік учасників становив 59 років. Дослідники оцінювали частоту розвитку гепатоцелюлярної карциноми, декомпенсованого цирозу печінки, інших станів, не пов'язаних із печінкою (діабету, онкологічних захворювань, хронічної ниркової недостатності, серцево-судинних захворювань) та частоту випадків смерті у пацієнтів з групи прямих противірусних засобів і контрольної групи пацієнтів із гепатитом С.

Лікування противірусними препаратами прямої дії отримали 40 654 особи. Загальна смертність на 1000 людино-років під час використання досліджуваної терапії прямими противірусними препаратами знизилася на 44%.

Дослідники з'ясували, що лікування гепатиту С противірусними препаратами прямої дії знижувало ризик розвитку карциноми печінки на 52%, а декомпенсованого цирозу печінки

на 31%. Ймовірність появи ниркової недостатності на тлі використання препаратів виявилася нижчою на 9%, а інших ускладнень, не пов'язаних із печінкою, – на 19%.

Відповідно до результатів цього ретроспективного когортного дослідження, лікування противірусними препаратами прямої дії пацієнтів із вірусним гепатитом С пов'язане з покращенням печінкових і непечінкових показників, а також з довгостроковими показниками загального виживання у цій групі. Отримані дані свідчать на користь необхідності запровадження скринінгових програм для раннього виявлення гепатиту С з метою вчасної діагностики, лікування та зниження ризику смерті у цій групі хворих.

За матеріалами jamanetwork.com

Дренування черевної порожнини після гепатектомії збільшує ризик ускладнень

Незважаючи на відсутність чітких рекомендацій щодо дренування черевної порожнини при гепатектомії, практика застосування цієї методики залишається поширеною серед клініцистів попри відсутність якісних даних щодо її ефективності.

Вчені з Лікарні королеви Єлизавети у Бірмінгемі з'ясували, що дренування черевної порожнини після гепатектомії підвищує ризик розвитку та частоту виникнення ускладнень. Винятком може бути накладання біліоентерального анастомозу. При цьому ймовірність витікання жовчі та скупчення рідини в черевній порожнині після дренування і за його відсутності виявилася порівняною. Результати дослідження опубліковані у Surgery.

Вчені вивчили дані семи рандомізованих досліджень та виявили 1064 пацієнтів, яким проводили гепатектомію з (n=533) або без (n=531) встановлення абдомінального дренажу в період з 2000 по 2012 рік. Пацієнти в обох групах були співставними за віком, статтю, анамнезом захворювань та життя.

Частота розвитку загальних ускладнень при дренуванні черевної порожнини після гепатектомії виявилася на 37% вищою, ніж за його відсутності. У пацієнтів зі встановленим дренажем у 2,29 раза частіше виникали ускладнення, пов'язані з операційною ранною, порівняно з тими, хто його не мав. Крім того, вчені не виявили суттєвої різниці частоти витікання жовчі після оперативного лікування, накопичення рідини в черевній порожнині, яке вимагало хірургічного втручання, або тривалості перебування у стаціонарі між учасниками двох груп.

Результати цього дослідження демонструють, що дренування черевної порожнини після гепатектомії збільшує загальні ускладнення та ускладнення, пов'язані з ранною. Автори дослідження зазначають, що планового дренування черевної порожнини при неускладненій гепатектомії слід уникати. Винятком може бути накладання біліоентерального анастомозу.

За матеріалами www.surgjournal.com

Рецидиви гострого панкреатиту підвищують ризик розвитку раку підшлункової залози

Ризик розвитку протокової аденокарциноми підшлункової залози (ПЗ) виявився суттєво підвищеним у людей із нападами гострого панкреатиту (ГП) на тлі хронічного захворювання. Ймовірність появи раку підвищувалася разом зі зростанням числа епізодів ГП.

Вчені з Університету Сент-Луїса та Гарвардської медичної школи з'ясували, що напади ГП суттєво підвищують ризик розвитку протокової аденокарциноми ПЗ. Результати дослідження опубліковані в журналі AJG.

З метою оцінки асоціації між повторними нападами ГП та ймовірністю появи раку ПЗ вчені вивчили національну базу даних Управління у справах ветеранів США з 1999 по 2015 рік. При аналізі враховували частоту епізодів ГП та його етіологію (калькульозний холецистит, куріння, надмірне вживання алкоголю). У дослідженні взяли участь понад 7 млн пацієнтів. Напади ГП відбувалися у 35,5 тис. осіб, протокову карциному ПЗ виявили у 16,5 тис. пацієнтів.

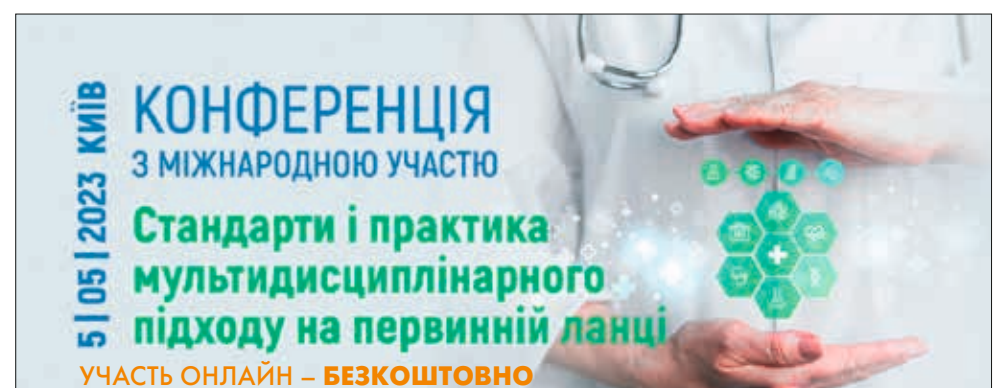
Учасників розподілили на 4 групи: пацієнти з хронічним панкреатитом, ГП, нападами ГП на тлі хронічного процесу та контрольну групу, куди увійшли люди без ознак захворювання.

Згідно з отриманими даними, кумулятивний ризик розвитку протокової аденокарциноми ПЗ протягом 3-10 років після нападу ГП виявився на 70% вищим, ніж у учасників без захворювання. У підгрупі пацієнтів, у яких ГП розвинувся без попереднього хронічного процесу, ймовірність розвитку захворювання виявилася вищою в 1,5 раза. Хронічний панкреатит підвищував ризик появи раку в 2,4 раза. Серед пацієнтів, у яких напади ГП розвивалися і хвороба переходила у хронічну, ймовірність появи протокової аденокарциноми підвищувалася в 3,3 раза. Ризик розвитку раку залежав від кількості нападів ГП та не залежав від етіології захворювання.

Таким чином, ризик розвитку аденокарциноми ПЗ має пряму асоціацію з частотою ГП в анамнезі. Відповідно, ключовим моментом при менеджменті хворих із ГП є пригнічення запалення, в тому числі з метою профілактики подальших ускладнень і розвитку раку.

За матеріалами The American Journal of Gastroenterology

Підготувала **Анна Хиць**



Місце біорегуляційного підходу в комплексному лікуванні хронічних захворювань кишечника

Протягом тривалого часу науковці активно працюють над створенням ефективних і безпечних лікарських засобів (ЛЗ) з метою підвищення рівня здоров'я та якості життя людей. Останніми роками зростає зацікавленість вчених у біорегуляційному підході до лікування, який полягає у застосуванні ЛЗ, що містять діючі речовини у над малих дозах. Така технологія виробництва дозволяє засобам працювати на рівні медіаторів і відновлювати баланс регуляції в організмі.

Згідно з твердженням німецького лікаря Ганса-Генріха Рекевега, в основі біорегуляційного підходу лежить розуміння того, що організм людини є цілісною та відкритою біологічною системою, яка прагне до досягнення й підтримки оптимального стану рівноваги. Під дією шкідливих чинників спостерігається порушення внутрішнього балансу в організмі людини, що спричиняє активацію захисних реакцій та появу симптомів захворювання [1]. З метою регуляції фізіологічних процесів і відновлення стану рівноваги було розроблено засоби, що містять надмалі дози діючих речовин, які впливають на організм людини через відновлення порушень гомеостазу, зумовлених патологічним процесом [2]. Основними складовими комплексних біорегуляційних засобів є натуральні природні компоненти (екстракти рослин, культури мікроорганізмів тощо), які виробляють за допомогою технології потенціювання (методами послідовного розбавлення й динамізації компонентів), що активує їх властивості. Застосування цих речовин у мінімально низьких дозах забезпечує передачу нервових імпульсів до одних й тих самих нервових центрів [2-4].

Однією з важливих функцій мікрофлори травного тракту є забезпечення колонізаційної резистентності, що запобігає заселенню патогенними мікроорганізмами макроорганізму через продукцію бактерицидних чинників і антитіл, активацію фагоцитозу, індукцію синтезу імуноглобулінів, інтерферону та цитокінів. Під впливом різних чинників (прийому антибіотиків, гормонів тощо) відзначається зміна складу мікрофлори, яка колонізує шлунково-кишковий тракт (ШКТ), зниження здатності слизових оболонок ШКТ до захисту і подальший розвиток хронічної інтоксикації [5]. Вагоме значення в ерадикації гомотоксинів належить секреторному імуноглобуліну А (IgA), який є основним компонентом місцевої системи імунітету, представленої лімфоїдною тканиною, асоційованою зі слизовими оболонками (mucosa associated lymphoid tissue, MALT). При первинному чи вторинному імунодефіциті, що характеризується дефіцитом секреторного IgA, спостерігається зниження здатності слизових оболонок ШКТ до захисту, що створює умови для стійких рецидивуючих запальних процесів. Активация та розвиток запалення у слизовій оболонці ШКТ відбувається під впливом шкідливих етіологічних факторів, таких як неправильне харчування, куріння, зловживання алкоголем, тривале перебування у стані стресу та прийом окремих видів ЛЗ

(нестероїдних протизапальних препаратів, кортикостероїдів). Через поліетіологічність патогенезу розвитку захворювань ШКТ важливим є призначення комплексної протизапальної терапії для підвищення ефективності лікування. Так, призначення антибактеріальної терапії при запальних ураженнях слизової оболонки ШКТ може супроводжуватися розвитком дисбіозу та антибіотикасоційованою діареї [6].

При виражених ознаках запальних процесів у тканинах ШКТ та їх рецидивуючому перебігу пацієнтам необхідно призначити тривалу медикаментозну терапію, яка часто супроводжується розвитком небажаних ефектів. У даному випадку застосування комплексних біорегуляційних засобів може бути альтернативою традиційним методам лікування.

Серед засобів біорегуляційної дії хочемо виділити ЛЗ **Мукоза композитум**. Цей ЛЗ відновлює захисні функції всіх слизових оболонок організму. До його складу входять речовини рослинного, мінерального і тваринного походження, що мають регенерувальні, дезінтоксикаційні, імуномодулювальні, протизапальні, муколітичні та секретомоторні властивості. Дезінтоксикаційний ефект ЛЗ зумовлений наявністю в його складі *Sulfur*, який відновлює SH-групи ферментів при інтоксикації, та *Lachesis mutus*, що забезпечує виведення токсичних речовин з організму при виражених запальних змінах слизових оболонок ШКТ. Наявність у складі *Nuxvomica* та *Momordica balsamina* забезпечує зняття спазму гладких м'язів ШКТ, а *Kalium bichromicum* і *Pulsatilla pratensis* сприяють виведенню гомотоксинів завдяки своїм муколітичним та секретомоторним властивостям. Протизапальний ефект засобу забезпечується наявністю у його складі таких компонентів, як *Belladonna*, *Mandragora radice siccato*, *Veratrum*, *Argentum nitricum*, *Hydrastis canadensis* і *Ceanotus americanus*. Активация циклу лимонної кислоти та окисно-відновних реакцій в організмі забезпечує біокатализатор *Natrium oxalaceticum*. Одним із компонентів ЛЗ **Мукоза композитум** є *Colibacillinum*, який впливає на продукцію специфічних антитіл, важливих для активації місцевого імунітету та загальної імунологічної реактивності при кишкових інфекціях чи дисбіозі на тлі прийому антибіотиків. Розведення компонентів D4-D10 стимулює функціонування органів та систем організму людини, при цьому розведення D13 має помірну імуностимулюючу активність [7].

Засіб **Мукоза композитум** у разовій дозі (1 ампула 2,2 мл) дорослим та дітям від 2 років вводять внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно чи внутрішньовенно (за потреби) 1-3 рази на тиждень. При гострому стані засіб призначають щоденно у разовій дозі протягом 2-3 днів, далі двічі-тричі на тиждень протягом 2-5 тижнів. Парентеральне введення дає змогу забезпечити концентрацію засобу в місці локалізації патологічного процесу незалежно від вживання їжі, що важливо при захворюваннях ШКТ [8]. Показанням до призначення є наявність запальних, ерозивних, виразкових та/або інфекційних порушень у слизових оболонках різної локалізації [9].

Було показано, що застосування комплексної біорегуляційної терапії (в т.ч. ЛЗ **Мукоза композитум**) у дітей віком від 10 до 17 років із хронічним гастродуоденітом дозволило досягти більш значної клінічної ефективності у подоланні гастроєзофагеального рефлюксу та зменшення вираженості лімфоїдної гіперплазії порівняно зі стандартною терапією, при наявності високого профілю безпеки [10]. Застосування ЛЗ **Мукоза композитум** у складі комплексної терапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби дозволяло підвищити ефективність стандартного лікування та збільшити тривалість ремісії [11]. У вітчизняному дослідженні Н.О. Шевченка та ін. (2020) було показано, що поєднання біорегуляційної протизапальної та метаболічної терапії із загальноприйнятним лікуванням дало можливість значно покращити клінічний перебіг хронічного панкреатиту із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози у фазі нестійкої ремісії у поєднанні із запальними захворюваннями органів гастродуоденальної зони, а також сприяло нормалізації екзокринної функції ПЗ та стану слизової оболонки органів ШКТ [6].

Вивчення місця комплексної біорегуляційної терапії у корекції багатолокусних порушень мікробіоценозу у дітей проводили у дослідженні за участю дітей віком від 5 до 15 років із гепатобілярною патологією на тлі порушень мікроекології слизових оболонок.

За результатами клінічного випробування було зроблено висновок про те, що застосування ЛЗ **Мукоза композитум** у складі комплексної біорегуляційної терапії гепатобілярних захворювань дозволяло підвищити ефективність лікування шляхом корекції імунологічних та мікробіологічних порушень при наявності високого протирецидивного ефекту.

Тобто така терапія підвищує ефективність лікування дітей із системними багатолокусними ураженнями слизових оболонок [12, 13]. У літературі також зустрічаються дані, що застосування ЛЗ **Мукоза композитум** у складі комплексної біорегуляційної терапії у хворих на хронічний гастрит та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу сприяє швидшому зменшенню вираженості симптомів захворювання та покращенню стану слизової оболонки стравоходу і шлунка [14].

Комплексне лікування пацієнтів із хронічним колітом та синдромом подразненого кишечника ЛЗ **Мукоза композитум** у поєднанні з пробіотиком було ефективнішим порівняно з тим, що отримували пацієнти без призначення комплексної біорегуляційної терапії [11].

Ефективність застосування біорегуляційної терапії порівняно зі стандартною розглядалася у дослідженні за участю дітей із хронічними запальними захворюваннями кишечника в стадії загострення. У результаті проведеного лікування в учасників обох груп спостерігалася відсутність болювального абдомінального синдрому, пов'язаного з актом дефекації, та нормалізація апетиту у 80% учасників. При аналізі запальних змін слизової оболонки дистальних відділів кишечника за даними ендоскопічного дослідження було показано, що в обох групах результати лікування були зіставними. Аналіз даних морфологічних досліджень у групі отримання біорегуляційної терапії показав посилення процесів регенерації та зниження ступеня лімфоїдної інфільтрації підслизового шару кишечника. У 65% хворих, які отримували біорегуляційну терапію, відмічалася зменшення ознак набряку підслизового шару, дистрофії епітелію та мукоцитів, нормалізація мікроциркуляції та процесів регенерації. У пацієнтів, яким призначали традиційне лікування, морфологічні зміни слизової оболонки дистальних відділів кишечника були схожими. У результаті дослідження було показано, що застосування біорегуляційної терапії, одним з компонентів якої є **Мукоза композитум**, у дітей із хронічним колітом супроводжується зниженням активності запального процесу у слизовій оболонці кишечника, тому його можна розглядати як альтернативне лікування дітей із хронічними захворюваннями кишечника при непереносимості ЛЗ чи відсутності ефекту від стандартного медикаментозного лікування [16].

Таким чином, наявність небажаних ефектів чи ряду протипоказань при стандартній терапії хронічних захворювань кишечника свідчить про необхідність пошуку нових альтернативних методів лікування, одним з яких є застосування у складі комплексної біорегуляційної терапії ЛЗ **Мукоза композитум.**

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ірина Пікалюк



Метаболічний синдром як чинник розвитку і перебігу раку грудної залози

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі реєструють більше двох мільйонів нових випадків раку грудної залози (РГЗ). В останні десятиліття досягнуто значного прогресу в ранній діагностиці, лікуванні та профілактиці РГЗ. Натомість проблема прогнозування перебігу РГЗ залишається відкритою. Наразі з'являється все більше доказів того, що на ризик розвитку і прогресування РГЗ впливають численні метаболічні порушення. Про роль метаболічних факторів у виникненні та прогресуванні РГЗ нашій редакції розповів лікар-онкохірург вищої категорії, доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Олексій Сергійович Зотов.



О.С. Зотов

? Шановний Олексію Сергійовичу, Ви є одним з провідних мамологів-онкологів в Україні. Розкажіть, будь ласка, про сучасний стан проблеми РГЗ.

— РГЗ сьогодні є важливою не тільки медичною, а й соціальною проблемою. Це пов'язано з частотою цього захворювання і тими наслідками, які воно зумовлює для суспільства. РГЗ є найпоширенішим раком у жінок загалом. Ось лише деякі статистичні показники, що свідчать про неабияку важливість проблеми РГЗ у сучасному світі. Це найчастіше діагностований рак у жінок у 140 зі 184 країн світу. У світі на РГЗ зараз припадає кожен четвертий випадок раку у жінок.

З 2008 року у світі захворюваність на РГЗ зростає більш ніж на 20%, а смертність — на 14%.

У 2020 р. у світі майже у 2,3 млн жінок діагностували РГЗ, а 685 тисяч померли від нього. Через кожні 14 секунд у світі у жінки діагностують це захворювання.

З усіх випадків РГЗ приблизно 0,5-1,0% випадків виявляють у чоловіків.

Рівень захворюваності на РГЗ найвищий в економічно розвинених країнах, проте у країнах, що розвиваються, спостерігається непропорційна частка смертей від цієї патології.

Смертність від РГЗ мало змінювалася з 1930-х по 1970-ті роки. Підвищення виживаності почалося у 1980-х роках у розвинених країнах після впровадження програм раннього виявлення у поєднанні з розробкою і застосуванням нових ефективних методів лікування. Це дозволило до 2020 р. знизити смертність від РГЗ на 40%; темпи щорічного зниження смертності досягли 2-4%. Якщо щорічне зниження смертності в усьому світі складе 2,5%, то між 2020 і 2040 роками можна буде уникнути 2,5 млн смертей від цього захворювання.

Наразі виживаність при РГЗ протягом щонайменше 5 років після встановлення діагнозу коливається від понад 90% у країнах із високим рівнем доходу до 66% в Індії та 40% у Південній Африці.

У США загальна п'ятирічна відносна виживаність становить 99% при локалізованому захворюванні, 86% при місцево-поширеному та 30% при наявності віддалених метастазів (рис.).

За даними Національного канцер-реєстру України, у 2020 році РГЗ був уперше діагностований у 12 736 жінок і 88 чоловіків, померли від цієї хвороби 4940 жінок і 38 чоловіків. У жінок на 1,2% зростає пропорційна кількість захворювань — до 21,5%. Не прожили одного року 8,7% пацієнтів з уперше виявленим раком в 2020 році.

Зареєстрований у Національному канцер-реєстрі рівень загальної смертності від злоякісних новоутворень грудної залози у 2020 році знизився порівняно з таким у 2019 році (-8,6%).

Підсумовуючи ці статистичні дані, слід відзначити, що на тлі постійного зростання рівня захворюваності на РГЗ у світі економічно успішні країни демонструють сталу тенденцію до зниження смертності від РГЗ. На жаль, у нашій країні обидва показники протягом останніх десятиріч зростають з деякою тенденцією до зниження останніми роками. При цьому слід зважати на обмеженість інформації через окупацію частини територій; можливо, певний вплив мала і пандемія COVID-19.

? Відомо, що ендокринні та метаболічні чинники відіграють одну з ключових ролей у розвитку РГЗ. Спираючись на Ваш багаторічний досвід, розкажіть, будь ласка, який вплив справляє метаболічний синдром на ризик розвитку РГЗ.

— Концепцію впливу метаболічних порушень на ризик виникнення злоякісних новоутворень вперше висунув німецький біохімік Отто Варбург майже сторіччя тому, проте вона залишалася без належної уваги протягом тривалого часу. Відновлення інтересу до цієї концепції пов'язано з впровадженням молекулярних досліджень в онкологічну практику. На теперішній час вплив метаболічних порушень — ожиріння, гіперінсулінемії та метаболічного синдрому (МС) — на ризик виникнення і прогресування РГЗ доведено в низці досліджень.

Вперше термін «метаболічний синдром» був запропонований М. Ханефельдом і У. Леонгардтом у 1981 році і використовувався для позначення випадків поєднання різних порушень обміну речовин. У 1988 році Г. Рівен на основі власних спостережень

і узагальнення результатів досліджень інших авторів висунув гіпотезу, згідно з якою абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, атерогенна дисліпідемія, артеріальна гіпертензія й ішемічна хвороба серця є проявами одного патологічного стану, названого ним синдромом Х.

У 1989 році Д. Каплан ввів термін «смертельний квартет»: поєднання цукрового діабету, ожиріння, гіпертензії й ішемічної хвороби серця, оскільки сукупність цих патологічних станів значно скорочує тривалість життя. У 1992 році С. Хаффнер запропонував позначити вищеописаний комплекс порушень обміну речовин терміном «синдром інсулінорезистентності», адже цей термін найточніше відображає етіологію цього стану.

У 2000 році Американська асоціація клінічних ендокринологів (ААСЕ) запропонувала присвоїти метаболічному синдрому власний шифр (277.7) і назву (дисметаболический синдром Х) у Міжнародній класифікації хвороб дев'ятого перегляду. Проте сьогодні у вітчизняній і зарубіжній літературі найчастіше використовують терміни «метаболічний синдром» і «синдром інсулінорезистентності».

Існує понад 20 визначень МС, але, на наш погляд, найбільш повною є дефініція, запропонована в 2005 році Міжнародною діабетичною федерацією (IDF). Так, МС (синдром Рівена, SIR, дисметаболический синдром Х) — це поєднання абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, гіперглікемії, дисліпідемії (зниження концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності і гіпертригліцеридемія), артеріальної гіпертензії, порушень системи гемостазу та хронічного субклінічного запалення.

Експерти ВООЗ (2005) визнали МС новою пандемією XXI століття, яка охоплює економічно розвинуті країни і може спричинити демографічну катастрофу для країн, що розвиваються.

МС має велике медико-соціальне значення. Це, з одного боку, зумовлено його поширеністю в загальній популяції (14-24%), з іншого — в епідеміологічних дослідженнях показано, що у хворих із МС значно частіше розвиваються і/або швидше прогресують захворювання серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату, гепатобіліарної системи, пухлини різної локалізації (рак легень, грудної залози, ендометрія та яєчника), цукровий діабет 2 типу.

Результати метааналізів свідчать, що чоловіки з МС мають підвищений ризик розвитку гепатоцелюлярного, колоректального раку і раку жовчного міхура, а жінки — раку ендометрія, підшлункової залози, колоректального і гепатоцелюлярного раку, а також РГЗ у постменопаузі. У метааналізі дев'яти незалежних когорт за участю 97 277 жінок спостерігався позитивний зв'язок між МС і ризиком РГЗ (R. Bhandari et al., 2014). Подібним чином у нещодавньому метааналізі 17 когортних досліджень за участю 602 195 жінок зафіксовано зв'язок між МС і підвищеним ризиком розвитку РГЗ (M. Guo et al., 2019).

Концепція МС за минулі роки зазнала еволюційних перетворень, але її ідея залишилася незмінною — виділення пацієнтів із високим ризиком, у яких профілактичні заходи (зміна способу життя і застосування лікар-

ських препаратів) дозволяють домогтися зворотного розвитку патологічних проявів.

? Які гіпотези щодо взаємозв'язку МС та РГЗ?

— Наявні кілька гіпотез, які пояснюють взаємозв'язок МС та РГЗ у постменопаузі. Перша гіпотеза ґрунтується на здатності жирової тканини грудних залоз збільшувати локальну концентрацію естрогенів шляхом периферичної ароматизації андрогенів. Друга гіпотеза базується на мітогенному впливі інсуліну й інсуліноподібного фактора росту на епітелій грудних залоз. Третя гіпотеза впливає зі здатності жирової тканини виконувати ауто-, пара- й ендокринну регуляцію, секретуючи велику кількість біологічно активних речовин, дія яких зумовлює різноманітні ефекти, зокрема, потенційно канцерогенні.

Естрогени відіграють ключову роль у процесах проліферації та диференціації епітелію грудних залоз, тим самим регулюють не тільки нормальний ріст і розвиток останніх, а й сприяють виникненню та прогресуванню РГЗ. Підвищення концентрації естрогенів та/або збільшення рецепторів до них в епітелії грудних залоз значно збільшує ризик розвитку РГЗ. Найбільш переконливим, але опосередкованим доказом ролі естрогенів у виникненні РГЗ у жінок із МС є пряма залежність між збільшенням їх концентрації в периферичній крові у період постменопаузи та збільшенням індексу маси тіла. Проте ця залежність спостерігається лише у постменопаузі, позаяк гіперестрогенемія як наслідок ожиріння не характерна для жінок у пременопаузі.

Активні дослідження у цьому напрямку тривають, уточнюються окремі механізми канцерогенезу на тлі МС, з'являються нові наукові факти.

? Чи впливає МС, зокрема такі його ключові компоненти, як ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія, на ефективність терапії РГЗ та частоту післяопераційних ускладнень?

— Діагностика МС найчастіше ґрунтується на консенсусі Міжнародної діабетичної федерації та Американської кардіологічної асоціації/Національного інституту серця, легенів і крові 2009 року. Згідно з цим документом, діагноз МС встановлюють, якщо у пацієнта наявні три або більше із зазначених критеріїв:

- 1) рівень сироваткових тригліцеридів ≥ 150 мг/дл або пацієнт приймав гіполіпідемічні препарати;
- 2) вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності у сироватці крові < 50 мг/дл або застосування гіполіпідемічних препаратів;
- 3) рівень систолічного артеріального тиску ≥ 130 мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску ≥ 85 мм рт. ст. або застосування антигіпертензивних препаратів;
- 4) вміст глюкози в плазмі крові натще ≥ 100 мг/дл або використання гіпоглікемічних засобів;
- 5) у хворого діагностовано абдомінальне ожиріння.

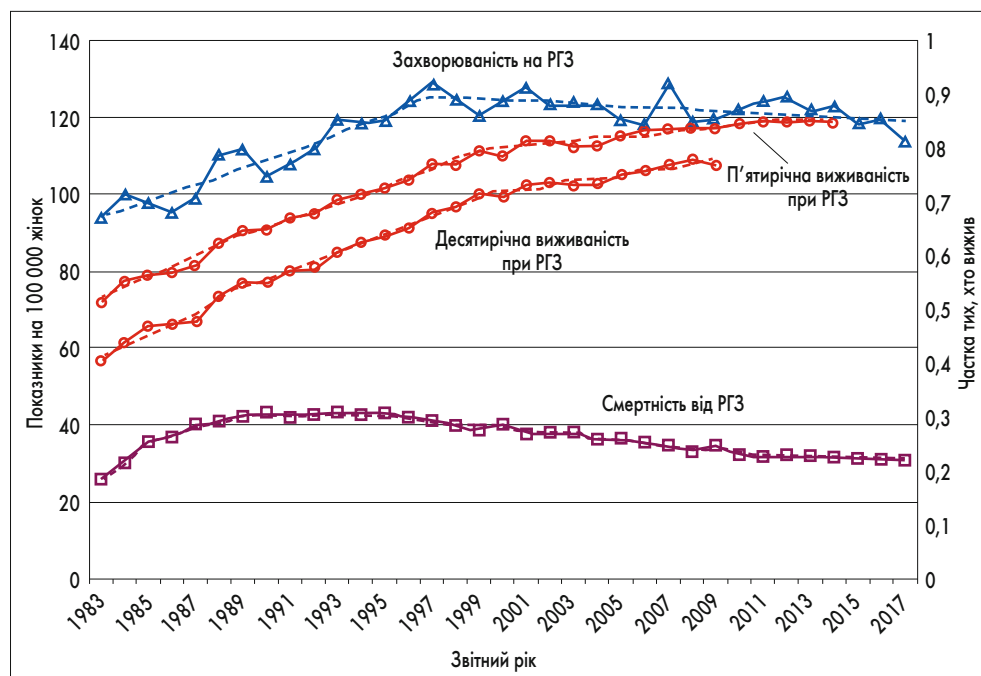


Рис. Динаміка захворюваності та смертності від РГЗ у США. Спостерігається стійке зростання захворюваності із подальшою стабілізацією, а також невинне зниження смертності поряд з покращенням виживаності

Сучасне лікування РГЗ – багатокомпонентний процес, який включає різні види впливу на пухлину з метою її контролю – хірургічне втручання, променевою терапією, медикаментозне лікування (хіміотерапію, ендокринотерапію, таргетну терапію тощо). Кожен із цих методів лікування зазнав значних змін останніми десятиріччями, збагатився новими підходами і технологіями. Інколи їх застосування пов'язано з підвищенням токсичності лікування і, відповідно, підвищеними вимогами до загального стану здоров'я пацієнтів.

Супутня патологія у вигляді МС інколи обмежує онколога у виборі безпечних методів лікування – як хірургічного, так і консервативного. Трапляється, що оптимальне співвідношення безпечності лікувального методу та його ефективності схиляється не на користь останнього. Дуже прикро буває, коли ми не можемо використати найефективніше лікування через коморбідну патологію пацієнтки.

Беззаперечним також є факт, що багато складових МС, зокрема порушення толерантності до глюкози, ожиріння, артеріальна гіпертензія, є факторами підвищеного ризику інтра- та післяопераційних ускладнень як з боку серцево-судинної системи (подекуди небезпечних для життя), так і менш серйозних, але істотних (проблеми із загоєнням післяопераційної рани, затримка початку ад'ювантного лікування і реабілітаційних заходів).

Вказані фактори мають також економічні наслідки: збільшення частоти ускладнень і тривалості лікування, непрацездатності жінок, підвищення навантаження на бюджет системи охорони здоров'я і соціального забезпечення, а також фінансових витрат особисто пацієнток та їх домогосподарств.

Крім того, деякі лікарські засоби, які застосовують у системній протипухлинній терапії РГЗ, посилюють інсулінорезистентність – основну патогенетичну ланку МС. Наприклад, дексаметазон, який використовують при хіміотерапії, викликає гіперглікемію. Прийом тамоксифену (стандартного засобу ад'ювантної терапії гормоночутливого РГЗ) у пацієнток із надлишковою масою тіла в постменопаузі призводить до зниження чутливості до інсуліну майже в 7 разів і підвищення частоти виникнення цукрового діабету 2 типу порівняно з жінками, які не приймають тамоксифен.

Чи доцільна, на Вашу думку, корекція МС, зокрема нормалізація маси тіла, дієтотерапія та підвищення фізичної активності, з метою профілактики РГЗ?

– З появою інформації про патогенетичний зв'язок МС із розвитком і перебігом РГЗ, з огляду на потенційну зворотність першого, з'явилася можливість дійсно знизити захворюваність на вказану онкопатологію. Крім того, компенсація МС (а також цукрового діабету 2 типу) у пацієнток з РГЗ може бути відносно недорогим і ефективним способом зниження смертності.

Корекція порушень обміну речовин при МС включає як медикаментозні, так і немедикаментозні методи. Серед немедикаментозних методів лікування МС, що впливають на ризик і прогноз РГЗ, найбільша кількість доказів ефективності була отримана для дієтотерапії і підвищення фізичної активності. Докладний опис фармакологічних впливів при МС виходить за рамки нашого інтерв'ю.

Дослідження в цьому напрямі були проведені і в нашій клініці онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (дисертаційна робота Р.В. Люботи). У результаті було встановлено, що МС є фактором ризику розвитку РГЗ та погіршує прогноз перебігу останнього. У хворих на РГЗ наявність МС корелює з більшими розмірами первинної пухлини, меншим ступенем диференціації та часом до віддаленого метастазування.

У дослідженні вивчено вплив перорального цукрознижувального засобу класу бігуанідів метформіну на ефективність неоад'ювантної протипухлинної терапії (НПТ) як один зі шляхів оптимізації лікування хворих на РГЗ із МС. Встановлено, що застосування метформіну у пацієнток з РГЗ та МС під час проведення НПТ сприяє зниженню глікемії натще в середньому на 14% та концентрації тригліцеридів у сироватці крові в середньому на 18% порівняно з початковим рівнем. Призначення метформіну хворим на РГЗ із МС одночасно з проведенням НПТ порівняно з пацієнтами з МС, які отримували стандартне неоад'ювантне медикаментозне лікування, сприяє збільшенню кількості випадків клінічно повного регресування пухлини на 21,5% та часткового регресування на 31,0%; зниженню частоти прогресування РГЗ на тлі цитостатичного лікування на 15,5%; зростанню кількості клінічно значущих відповідей (повне регресування + часткове регресування) на проведені лікування на 52,5%; підвищенню частоти виконання органозберігаючих операцій на 26,5%; збільшенню кількості пацієнток із повним морфологічним регресуванням (V ступінь лікувального патоморфозу) на 20,5%.

Зазначу, що в експериментальних дослідженнях доведено: метформін справляє певний протипухлинний ефект, зумовлений активацією аденозинмонофосфатзалежної протеїнкінази (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK), яка відіграє ключову роль в енергетичному балансі клітини. Активация AMPK призводить до гальмування анаболічних процесів (пригнічення неоглюкогенезу в гепатоцитах і ліполізу в адипоцитах, зниження синтезу білка шляхом пригнічення мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) і запуску процесів катаболізму в клітині (підвищення гліколізу, окиснення жирних кислот), зупинки клітинного циклу у фазі G0-/G1 та стимуляції p53-залежної аутофагії клітини. Крім того, метформін здатний безпосередньо (без участі AMPK) блокувати білок mTOR, який стимулює біосинтез білків і сприяє росту та проліферації клітин, проявляючи тим самим антипроліферативну активність.

Існують дані про зниження ефективності деяких цитостатиків (антрациклінів, препаратів платини) у пацієнтів із МС внаслідок розвитку вторинної резистентності. В експериментальних дослідженнях подолання вторинної резистентності сприяло застосування метформіну і статинів. Це – ще один шлях, яким адекватна корекція МС у пацієнток із РГЗ може підвищити ефективність системної терапії і, як наслідок, значно поліпшити довгострокові результати лікування.

Ті методи лікування МС, які, на відміну від метформіну, не мають прямого антимітогенного й антипроліферативного ефекту, можуть справляти непрямий вплив на канцерогенез (зниження гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, нормалізація маси тіла, ліпідного спектра крові та ін.).

В умовах інформаційного перевантаження, недостатньої міждисциплінарної інтеграції клініцисти (як онкологи, так і кардіологи, ендокринологи) не завжди чітко розуміють особливості ведення пацієнтів із поєднаною патологією. Наприклад, користь поведінкової та медикаментозної корекції МС як засобу поліпшення довгострокових результатів лікування РГЗ може бути неочевидною.

Проте сьогодні встановлено, що у хворих на РГЗ з МС можуть мати місце зниження чутливості пухлини до системної протипухлинної терапії, підвищення частоти післяопераційних ускладнень і зменшення загальної та безрецидивної виживаності порівняно з пацієнтами без МС. Тому адекватна корекція МС може стати додатковим напрямом спеціального лікування, а також засобом первинної і вторинної профілактики РГЗ.

Підготувала **Анна Хиць**



Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Електронні версії усіх
друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!



Ожиріння в дорослих: ведення пацієнтів у клінічній практиці

Ожиріння – складне хронічне захворювання, при якому патологічне збільшення кількості жирової маси тіла завдає шкоди здоров'ю, підвищує ризик виникнення віддалених медичних ускладнень і скорочує тривалість життя [1]. В епідеміологічних дослідженнях ожиріння визначають за допомогою індексу маси тіла (ІМТ; маса/зріст²), що дає можливість оцінити пов'язані з ожирінням ризики для здоров'я на популяційному рівні. Діагноз ожиріння встановлюють, якщо ІМТ перевищує 30 кг/м². Розрізняють такі ступені ожиріння: I – ІМТ становить 30–34,9 кг/м², II – ІМТ становить 35–39,9 кг/м² і III – ІМТ ≥ 40 кг/м².

Ключові моменти

- Ожиріння є поширеним складним захворюванням, що прогресує і рецидивує; характеризується аномальною або надмірною кількістю жирової маси в організмі (ожиріння), що погіршує стан здоров'я.
- Люди, які страждають на ожиріння, стикаються з упередженим ставленням і негативним їх виділенням у суспільстві, що призводить до підвищення рівня захворюваності та смертності незалежно від маси чи ІМТ.
- Настанови відображають значні досягнення в епідеміології, визначенні, патофізіології, оцінці, профілактиці та лікуванні ожиріння і зміщують акцент лікування в бік покращення результатів терапії, орієнтованих на пацієнта, а не лише на втрату маси тіла.
- Допомога при ожирінні має базуватися на принципах лікування хронічних захворювань, фактичних даних, підтверджуватися життєвим досвідом пацієнтів, виходити за рамки спрощених підходів «їжте менше, рухайтесь більше» та полягати, зокрема, у боротьбі з основними причинами ожиріння.
- Особи з ожирінням мають право на доступ до науково обґрунтованих рекомендацій щодо лікувального харчування, фізичної активності, психологічної корекції, хірургічних і фармакотерапевтичних підходів.

На рівні популяції ризик розвитку ускладнень, спричинених надлишком жирової маси в організмі, зростає зі збільшенням ІМТ [2]. Розвиток ускладнень є суто індивідуальним, тому тригерами можуть виступати не лише надмірна маса тіла, особливості локалізації та розподілу жирової маси, а й багато інших чинників: екологічні, генетичні, біологічні та соціально-економічні (панель 1) [11].

Панель 1 Ускладнення ожиріння

Жирова тканина не лише впливає на центральну регуляцію енергетичного гомеостазу, але й може спричинювати дисфункції в організмі і розвиток багатьох ускладнень, таких як:

- цукровий діабет (ЦД) 2 типу [3];
- захворювання жовчного міхура [4];
- неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП) [5];
- подагра [6].

Надлишковий та ектопічний жир в організмі є важливими джерелами адипоцитокінів і медіаторів запалення, які можуть змінювати метаболізм глюкози й жиру, що призводить до підвищення кардіометаболічних і онкологічних ризиків і скорочення очікуваної тривалості життя на 6–14 років [1, 7, 8]. За підрахунками, 20% усіх випадків раку можна віднести до ожиріння, незалежно від дієти [9]. Ожиріння підвищує ризик виникнення таких видів раку:

- товстої кишки (в обох статей);
- нирок (в обох статей);
- стравоходу (в обох статей);
- ендометрію (у жінок);
- молочних залоз у постменопаузі (у жінок) [10].

Упродовж останніх трьох десятиліть поширеність ожиріння в усьому світі неухильно зростає. Так, у Канаді з 1985 р. вона зросла втричі [13]. Варто

вказати, що частота тяжкого ожиріння зросла більш ніж у 4 рази за оцінками, у 2016 р. приблизно 1,9 млн дорослих канадців страждали на це захворювання [12].

Ожиріння стало значною проблемою у сфері охорони здоров'я, що збільшує витрати на медичні послуги і негативно впливає на фізичний і психологічний стан людей [14, 15]. Люди з ожирінням нерідко страждають від упередженого ставлення та навішені на них ярлики, що призводить (незалежно від маси чи ІМТ) до підвищення захворюваності і смертності [16, 17].

Ожиріння зумовлене складною взаємодією багатьох генетичних, метаболічних, поведінкових та екологічних чинників, причому останні вважають безпосередньою причиною значного зростання поширеності ожиріння [18, 19]. Останніми роками розуміння біологічних основ цього захворювання покращилося [19]. Мозок відіграє центральну роль в енергетичному гомеостазі, регулюючи споживання їжі та витрати енергії (панель 2) [24].

Панель 2 Регулювання апетиту [20–23]

- Контроль апетиту є складним процесом і охоплює центральні нервові ланцюги, до яких входять гіпоталамус (гомеостатичний контроль), мезолімбічна система (гедонічний контроль) і лобова частка (виконавчий контроль).
- На взаємозв'язок між гомеостатичним і гедонічним харчуванням впливають медіатори жирової тканини, підшлункової залози, кишечнику та інших органів.
- Завдяки когнітивній функції префронтальної кори здійснюється виконавчий контроль над вибором їжі та рішенням поїсти. Взаємодія цих нейронних зв'язків впливає на харчову поведінку та, як було показано, змінюється при ожирінні.

Зменшення споживання їжі і збільшення фізичної активності призводять до негативного енергетичного балансу та запускають каскад метаболічних і нейрогормональних адаптаційних механізмів [25, 26]. Терапія, спрямована на зміни цих механізмів, може стати ефективним інструментом для довгострокового лікування ожиріння [27].

Були запропоновані нові підходи до діагностики й оцінки ожиріння в клінічній практиці [11, 18, 19, 28]. Незважаючи на те що ІМТ широко використовується для оцінки та класифікації ожиріння, він не є точним інструментом для виявлення пов'язаних з ожирінням ускладнень [19]. Обхват талії не є достатньо точним прогностичним параметром відкладання вісцерального жиру в окремого пацієнта, проте в більшості випадків пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [29]. Для клінічної оцінки фенотипу високого ризику ожиріння краще використовувати одночасно ІМТ і обхват талії, особливо в осіб із низьким ІМТ [30, 31]. Окрім вимірювання ІМТ й обхвату талії, потрібно зібрати детальний анамнез для виявлення основних причин ожиріння, провести відповідний фізикальний огляд і лабораторні дослідження, що допоможуть у визначенні пацієнтів, для яких лікування буде результативним [32].

Для прийняття клінічних рішень на основі оцінки ступеня ожиріння та категорії ІМТ було запропоновано Едмонтонську систему визначення стадій ожиріння (Додаток 1, доступний на сайті www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.191707/-/DC2) [28]. Ця 5-етапна система класифікації ожиріння враховує метаболічні, фізичні і психологічні параметри для призначення оптимального лікування. Популяційні дослідження демонструють, що вона є кращим показником прогнозування смертності від усіх причин у порівнянні з вимірюванням ІМТ чи обхвату талії [33, 34].

Визнано, що боротьба з ожирінням має бути націлена на покращення здоров'я та благополуччя, а не лише на зменшення маси тіла [34–36]. У цьому посібнику деякі рекомендації зосереджені на зменшенні надлишкової маси тіла та базуються на даних сучасної літератури. Однак необхідно проводити додаткові дослідження, аби змістити акцент лікування ожиріння на результати лікування, орієнтовані на пацієнта, а не лише на зменшення маси тіла.

Попри зростаючу кількість доказів того, що ожиріння є серйозним хронічним захворюванням, у нашій системі охорони здоров'я боротьба з ним лишається неефективною [37, 38]. Канадські медики вважають себе недостатньо підготовленими для підтримання людей, які страждають на ожиріння [39–41]. Упереджені погляди щодо ожиріння також впливають на рівень і якість медичної допомоги, яку отримують такі пацієнти [42]. Домінуючий культурний нарратив щодо ожиріння підтверджує думку стосовно особистої безвідповідальності та відсутності сили волі, тому особи, що страждають на ожиріння, відчувають провину і сором [41]. Важливо наголосити, що негативні стереотипи щодо ожиріння не найкращим чином впливають на рівень і якість догляду за людьми з цим захворюванням [42].

З огляду на поглиблення знань про захворювання та сучасніші підходи до його діагностики й лікування, видається доцільним оновити канадську клінічну практичну настанову 2006 року [43]. Метою цього оновлення є поширення серед лікарів первинної медичної ланки доказових матеріалів щодо варіантів діагностики і лікування пацієнтів з ожирінням. Потрібно зазначити, що до цієї настанови увійшли думки людей із життєвим досвідом,

Ожиріння у дорослих

Настанова з клінічної практики



ІМТ не є точним інструментом для визначення ускладнень, пов'язаних з ожирінням

Ожиріння – складне захворювання, при якому аномальний або надлишковий жир в організмі погіршує стан здоров'я

Чинить вплив на:

▼ здоров'я ▼ якість життя ▼ тривалість життя

Люди з ожирінням стикаються з відчуттям упередженості та нав'язуванням суспільством негативних стереотипів

Збільшення кількості ускладнень і смертності незалежно від маси або ІМТ

Упередження щодо маси тіла у людей з ожирінням сприймається як недостатність у них сили волі або неготовність визнати проблему та співпрацювати зі спеціалістами

Стигма націлена на формування неохайної думки щодо маси тіла

Шлях пацієнта у лікуванні ожиріння



Рис. Шлях пацієнта у лікуванні ожиріння

судження міжгалузевих спеціалістів первинної ланки, а також точки зору експертів і науковців щодо лікування ожиріння. Ця стаття є коротким викладом повної настанови, яка доступна на сайті <http://obesitycanada.ca/guidelines/>.

Галузь застосування

Ця настанова призначена для спеціалістів первинної медичної ланки, людей, що страждають на ожиріння, та їхніх родин, високопосадовців.

Обмеженість ресурсів та індивідуальні уподобання пацієнтів можуть ускладнити застосування на практиці кожної рекомендації, проте кожен крок спрямований на покращення стандартів надання допомоги пацієнтам з ожирінням і доступу до неї.

Рекомендації

Ця настанова з клінічної практики описує шлях пацієнта і підхід до лікування в установі первинної медичної допомоги. Рекомендації наведено в таблиці 1. Повний опис і пояснення наведені в 19-му розділі цієї настанови (<http://obesitycanada.ca/guidelines/>).

Цей короткий огляд містить роз'яснення керівних принципів, які виконавчий комітет визначив як важливі для розвитку клінічної практики в Канаді.

Процес лікування пацієнта, якого веде профільний спеціаліст, складається з 5 кроків, кожен з яких із висвітленням відповідних рекомендацій і пояснень наведений нижче.

1. Профільні медичні працівники, які визначили ожиріння як хронічне захворювання, мають отримати в пацієнта згоду на те, що він згоден вислухати поради і отримати допомогу в неупередженому лікуванні цього захворювання.
2. Обстеження особи, яка страждає на ожиріння, має містити проведення відповідних вимірювань, а також виявлення основних причин, ускладнень і перешкод у лікуванні.
3. Обговорення має висвітлювати основні варіанти лікування, зокрема дієтичне харчування і фізичну активність, а також додаткові методи, що можуть стати в нагоді, а саме: психологічні, фармакологічні і хірургічні.
4. Узгодження з пацієнтом цілей терапії, спрямованої на покращення стану здоров'я.
5. Взаємодія профільних спеціалістів із пацієнтами з ожирінням є важливим елементом для подальшого спостереження і повторного аналізу, а також для заохочення пацієнтів до здорового способу життя.

Крок 1. Визнання ожиріння хронічним захворюванням і отримання дозволу пацієнта

Спеціалісти первинної медичної ланки мають уміти діагностувати й лікувати ожиріння як хронічне захворювання, спричинене аномальним або надлишковим накопиченням жиру в організмі (ожиріння), що погіршує здоров'я і підвищує ризик захворюваності та передчасної смерті [1, 2, 18, 44-47].

Ожиріння є складним і гетерогенним хронічним захворюванням, яке проявляється в кожного пацієнта по-різному і тому, як і будь-яке інше складне хронічне захворювання, потребує індивідуального лікування та тривалої профілактики.

Упередження щодо маси тіла в медичних установах може знизити якість догляду за пацієнтами з ожирінням [42]. Основною задачею, націленою на зменшення упередженості щодо маси тіла, стигми та дискримінації в закладах охорони здоров'я, є усвідомлення лікарем свого власного ставлення до людей з ожирінням [48]. Цього можна досягти, заповнивши анкету самооцінки, таку як Implicit Association Test, for weight bias [49]. Повний опис і рекомендації щодо відхилень у вазі доступні на сайті <http://obesitycanada.ca/guidelines/> у розділі «Зменшення відхилень у масі тіла в боротьбі з ожирінням у медичній практиці».

Медичні працівники мають розуміти, що не всі пацієнти з ожирінням готові до співпраці. Лікарі зобов'язані отримати згоду пацієнта на обговорення цієї проблеми, і лише у разі позитивної відповіді можна розпочати розгляд плану лікування [50, 51].

Крок 2. Аналіз

Клініцисти первинної медичної ланки мають запроваджувати цілісний підхід до покращення стану здоров'я, акцентуючи увагу на веденні здорового способу життя всіма пацієнтами, і підходити з обережністю до визначення основних причин збільшення маси тіла, уникаючи стигматизації та надто спрощених висновків.

Вимірювання зросту, маси, обхвату талії і розрахунок ІМТ мають бути складовою звичайного медичного огляду всіх дорослих осіб. Хоча ІМТ має свої обмеження, він залишається цінним показником для скринінгу та визначення показників здоров'я населення [52]. У пацієнтів із підвищеним ІМТ (від 25 до 34,9 мг/м²) потрібно регулярно вимірювати обхват талії, щоб ідентифікувати осіб із вісцеральним ожирінням і пов'язаними з ним ризиками для здоров'я [53].

До основних причин ожиріння належать біологічні чинники, такі як генетика, епігенетика, нейрогормональні механізми, супутні хронічні захворювання і ліки, що призводять до ожиріння, соціокультурні практики й вірування, соціальні детермінанти здоров'я, антропогенне середовище, особистий життєвий досвід, наприклад несприятливий досвід дитинства, а також психологічні фактори, як-от настрої, тривога, розлади харчової поведінки, синдром дефіциту уваги/гіперактивності, почуття власної гідності й ідентичності [50]. Для розуміння контексту й етіології, а також об'єднання першопричин необхідна робота з людьми, що, своєю чергою, допомагає в роботі індивідуальних планів лікування. Ці плани можуть бути інтегрованими в довгострокові терапевтичні відносини з подальшим спостереженням за перебігом хронічних захворювань, безпосередньо пов'язаних з ожирінням, а також усуненням основних його причин, одніми з яких є наявність у пацієнта хвороби, а також ліки, що спричинюють ожиріння.

До рекомендацій входять повний збір анамнезу для визначення першопричин збільшення маси тіла, а також виявлення фізичних, психічних і психосоціальних бар'єрів. Фізичне обстеження, лабораторні дослідження, діагностична візуалізація та інші методи мають використовуватися на основі клінічного аналізу. Рекомендації обов'язково мають охоплювати вимірювання артеріального тиску (АТ) на обох руках, перевірку рівнів глюкози/глікованого гемоглобіну натщесерце та дослідження показників

Продовження на стор. 24.

Ожиріння в дорослих: ведення пацієнтів у клінічній практиці

Продовження. Початок на стор. 22.

Таблиця. Рекомендації щодо лікування ожиріння в дорослих*

Рекомендації		Рівень доказів і сила рекомендації
Зменшення упередженості щодо маси тіла в лікуванні ожиріння, практиці і політиці		
1	Медичні працівники мають переглянути свої ставлення та переконання щодо ожиріння та обдумати, як вони впливатимуть на надання медичної допомоги.	Рівень 1а, клас А
2	Медичні працівники можуть виявляти, що хибно сформована думка щодо маси тіла (упередженість до самого себе) у людей з ожирінням може впливати на поведінку і стан здоров'я.	Рівень 2а, клас В
3	Профільним спеціалістам потрібно уникати використання осудливих слів (рівень 1а, клас А), образ (рівень 2b, клас В) та досвіду (рівень 2а, клас В) під час спілкування з пацієнтами з ожирінням.	Дивіться рекомендацію
4	Профільним спеціалістам слід уникати припущень, що нездужання або скарги пацієнта пов'язані з масою його тіла.	Рівень 3, клас С
Епідеміологія ожиріння в дорослих		
5	Медичні працівники можуть діагностувати ожиріння і лікувати його як хронічне захворювання, спричинене аномальним або надмірним накопиченням жиру в організмі, що погіршує стан здоров'я та супроводжується підвищеним ризиком захворюваності та передчасної смерті.	Рівень 2b, клас В
6	Розробка науково обґрунтованих стратегій на рівні системи охорони здоров'я може бути спрямована на боротьбу з ожирінням у дорослих.	Рівень 2b, клас В
7	Постійний національний і регіональний епідеміологічний нагляд за ожирінням, який охоплює самооцінку та самостійно вимірювані параметри (зріст, маса тіла, окружність талії), можуть проводитися на регулярній основі.	Рівень 2b, клас В
Надання можливості людям з ожирінням брати участь у повсякденній діяльності		
8	Профільним спеціалістам слід з'ясувати, чи є в людей з ожирінням занепокоєння щодо самообслуговування, наприклад купання, одягання, акту дефекації та сечовипускання, догляду за шкірою, ранами та ступнями.	Рівень 3, клас С
9	Профільним спеціалістам слід оцінювати ризик падіння в людей з ожирінням, оскільки це може зашкодити їхній здатності та інтересу до фізичної активності.	Рівень 3, клас С
Переконання людей з ожирінням		
10	Профільним спеціалістам, що беруть участь у скринінгу, оцінці та веденні пацієнтів з ожирінням, рекомендується використовувати методику 5As (див. Додаток 2 ¹) для обговорення та оцінки готовності пацієнта розпочати лікування, попередньо отримавши його згоду.	Рівень 4, клас D (консенсус)
11	Медичні працівники можуть вимірювати зріст, масу тіла і розрахувати ІМТ в усіх дорослих (рівень 2а, клас В), а також вимірювати обхват талії в осіб з ІМТ 25-35 кг/м ² (рівень 2b, клас В).	Дивіться рекомендацію
12	Пропонується додати до обстеження повний збір анамнезу для визначення основних причин збільшення маси тіла, а також ускладнень ожиріння і потенційних перешкод для його лікування.	Рівень 4, клас D
13	Медичним працівникам рекомендується вимірювати АТ на обох руках, рівень глюкози або глікованого гемоглобіну натщесерце і ліпідний профіль для визначення кардіометаболічного ризику та, за необхідності, рівень АЛТ для скринінгу НЖХП в людей з ожирінням.	Рівень 4, клас D
14	Ми пропонуємо профільним спеціалістам розглянути можливість використання Едмонтонської системи оцінки ожиріння (див. Додаток 1) для визначення тяжкості ожиріння та прийняття клінічних рішень.	Рівень 4, клас D
Роль психічного здоров'я в лікуванні ожиріння		
15	Ми рекомендуємо регулярно контролювати масу тіла, рівень глюкози та ліпідний профіль у людей із психічними розладами і тих, хто приймає ліки, що спричинюють збільшення маси тіла.	Рівень 3, клас С
16	Під час вибору психіатричних препаратів медичні працівники мають враховувати як ефективність засобів, так і їх вплив на масу тіла.	Рівень 2а, клас Б
17	Поєднання метформіну та психологічного лікування, такого як когнітивна поведінкова терапія, треба використовувати для запобігання набору маси тіла в людей із тяжкими психічними захворюваннями, які лікуються антипсихотичними препаратами, побічним ефектом яких є збільшення маси тіла.	Рівень 1а, клас А
18	Профільні спеціалісти мають розглянути можливість застосування ліздексамфетаміну і топірамату як доповнення до психологічного лікування для зменшення проявів розладів харчової поведінки та маси тіла в людей із надмірною масою тіла або ожирінням і компульсивним переїданням.	Рівень 1а, клас А
19	Рекомендується персоналізувати рекомендації щодо харчування для дорослих будь-якої статури, що б відповідали індивідуальним параметрам, уподобанням і цілям лікування, забезпечити безпечний, ефективний, адекватний із точки зору харчування, культурно прийнятний і доступний для тривалого застосування дієтотерапевтичний підхід.	Рівень 4, клас D
20	Дорослі пацієнти з ожирінням мають отримувати індивідуалізовану дієтотерапію, розроблену сертифікованим дієтологом (за його наявності) для покращення показників маси тіла та ІМТ, обхвату талії, глікемічного контролю, референтних значень ліпідів і досягнення цільових показників АТ.	Рівень 1а, клас А
21	Дорослі з ожирінням і порушенням толерантності до глюкози (предіабетом) або ЦД 2 типу можуть отримувати медичну дієтотерапію, розроблену сертифікованим дієтологом (за наявності), для зменшення маси тіла й обхвату талії, а також покращення контролю глікемії і АТ.	Рівень 2а, клас В
22	Дорослі з ожирінням можуть розглядати будь-який із численних варіантів дієтотерапії для покращення результатів, пов'язаних зі здоров'ям, обираючи схеми харчування та підходи, що базуються на здоровому харчуванні і сприяють його дотриманню впродовж тривалого часу (повні рекомендації, категорія і рівень доказовості доступні у розділі «Медичне харчування в лікуванні ожиріння».)	Дивіться рекомендацію
23	Дорослим з ожирінням і порушенням толерантності до глюкози (предіабетом) слід розглянути можливість інтенсивного корегування поведінки, спрямованої на зменшення маси тіла на 5-7%, щоб покращити глікемічний контроль, показники АТ і вмісту ліпідів у крові (рівень 1а, ступінь А), а також зменшити ризик розвитку ЦД 2 типу (рівень 1а, ступінь А), мікросудинних ускладнень (ретинопатії, нефропатії і нейропатії) (рівень 1а, ступінь В), а також смертності від серцево-судинних захворювань та інших причин (рівень 1а, ступінь В).	Дивіться рекомендацію
24	Дорослі, які страждають на ожиріння і ЦД 2 типу, мають розглянути можливість інтенсивного корегування способу життя, спрямованого на зменшення маси тіла на 7-15%, продовження ремісії ЦД 2 типу і зменшення частоти розвитку нефропатії, обструктивного апноє уві сні та депресії.	Рівень 1а, клас А
25	Для покращення якості життя, психологічних наслідків (загального самопочуття, сприйняття свого тіла), серцево-судинних наслідків, маси тіла, фізичної активності, когнітивних обмежень і харчової поведінки рекомендується не дієтотерапевтичний підхід.	Рівень 3, клас С
Фізична активність у лікуванні ожиріння		
26	Аеробна фізична активність (30-60 хв помірно або високої інтенсивності кілька днів на тиждень) може бути рекомендована дорослим, які хочуть: <ul style="list-style-type: none"> • незначно зменшити масу тіла та кількість жирової тканини (рівень 2а, клас В); • зменшити кількість абдомінального вісцерального (рівень 1а, ступінь А) і ектопічного жиру, такого як жир у печінці й серці (рівень 1а, ступінь А), навіть без втрати маси тіла; • підтримувати масу тіла після її зменшення (рівень 2а, клас В); • підтримувати зменшену кількість жирової маси при схудненні (рівень 2а, клас В); • підвищити кардіореспіраторну витривалість (рівень 2а, клас В) і рухливість (рівень 2а, клас В). 	Дивіться рекомендацію
27	Для дорослих із надмірною масою тіла або ожирінням силові тренування можуть сприяти підтриманню маси тіла або помірному збільшенню м'язової маси та рухливості.	Рівень 2а, клас Б
28	Збільшення інтенсивності вправ, у тому числі високоінтенсивні інтервальні тренування, допоможуть підвищити кардіореспіраторну витривалість і скоротити кількість часу, необхідну для досягнення результатів, подібних до таких при аеробній активності середньої інтенсивності.	Рівень 2а, клас Б
29	Регулярна фізична активність із втратою маси тіла або без неї може значно знизити кардіометаболічні фактори ризику в дорослих із надмірною масою тіла або ожирінням, у тому числі гіперглікемію і резистентність до інсуліну (рівень 2b, ступінь В), високий АТ (рівень 1а, ступінь В) і дисліпідемію (рівень 2а, клас В).	Дивіться рекомендацію
30	Регулярна фізична активність може покращити якість життя і зовнішній вигляд тіла в дорослих із надмірною масою тіла або ожирінням, а також усунути розлади настрою (наприклад, депресію, тривожність).	Рівень 2b, клас В

Таблиця. Рекомендації щодо лікування ожиріння в дорослих*

Рекомендації		Рівень доказів і сила рекомендації
Терапія харчуванням при ожирінні		
Ефективні психологічні втручання і корекція поведінки в лікуванні ожиріння		
31	Багатокомпонентні психологічні втручання (поєднання модифікації поведінки, яка включає визначення цілей, самоконтроль, вирішення проблем, когнітивної терапії, як-от переосмислення ситуації, та стратегії, зосереджені на цінностях для зміни дієти та активності) мають входити до плану лікування з метою зменшення маси тіла та покращення стану здоров'я і якості життя (рівень 1а, клас А), щоб сприяти прихильності до терапії, впевненості та внутрішній мотивації (рівень 1b, клас А).	Дивіться рекомендацію
32	Профільні спеціалісти мають надавати довготривалу допомогу людям з ожирінням, підвищувати в них впевненість у власних силах і сприяти подоланню перешкод, внутрішній мотивації (особисті, вагомі причини змінитися); заохочувати пацієнта до визначення мети, що є реалістичною і досяжною; відслідковувати зміни поведінки й аналізувати невдачі за допомогою когнітивного переформатування.	Рівень 1а, клас А
33	Медичні працівники мають отримати в пацієнтів з ожирінням згоду на роз'яснення того факту, що успіх у боротьбі з ожирінням пов'язаний із покращенням стану здоров'я, функцій організму та якості життя, забезпечується змінами способу життя, а не кількістю втраченою масою тіла.	Рівень 1а, клас А
34	Лікарі не мають забувати про повторні консультації для підтримання в пацієнтів самоефективності і внутрішньої мотивації (повний список рекомендацій доступний у розділі «Ефективні психологічні та поведінкові втручання в боротьбі з ожирінням»).	Рівень 1а, клас А
35	Фармакотерапія для зниження маси тіла може застосовуватися в осіб із $IMT \geq 30$ кг/м ² або $IMT \geq 27$ кг/м ² за наявності ускладнень, пов'язаних з ожирінням, у поєднанні з дієтотерапією, фізичною активністю і психологічними втручаннями (ліраглутид 3,0 мг, комбінація налтрексон-бупропіон, орлістат).	Рівень 2а, клас Б
36	Фармакотерапія може використовуватися для підтримання маси тіла, зменшеної завдяки зміні способу життя, а також для запобігання зворотному набору маси (ліраглутид 3,0 мг або орлістат).	Рівень 2а, клас Б
37	Для хворих на ЦД 2 типу з $IMT \geq 27$ кг/м ² фармакотерапія може застосовуватися разом зі змінами способу життя з метою зниження маси тіла і покращення глікемічного контролю: ліраглутид 3,0 мг (рівень 1а, ступінь А), комбінація налтрексон-бупропіон (рівень 2а, ступінь В), орлістат (рівень 2а, ступінь В).	Дивіться рекомендацію
38	Рекомендовано поєднувати фармакотерапію зі змінами способу життя людям із предіабетом, надмірною масою тіла або ожирінням ($IMT \geq 27$ кг/м ²), щоб відстрочити розвиток ЦД 2 типу або запобігти йому (ліраглутид 3,0 мг; орлістат).	Рівень 2а, клас Б
39	Не рекомендовано використовувати ліки, що відпускають за рецептом або без нього, крім тих, які дозволені для контролю маси тіла.	Рівень 4, клас D (консенсус)
40	Людям із надмірною масою тіла або ожирінням, які потребують фармакотерапії супутніх захворювань, слід обирати препарати без побічних ефектів у вигляді збільшення маси тіла.	Рівень 4, клас D (консенсус)
Баріатрична хірургія: вибір і передопераційне обстеження		
41	Рекомендується завершити всебічний медичний і харчовий аналізи, а також відновити дефіцит поживних речовин у кандидатів на баріатричну хірургію.	Рівень 4, клас D
42	Передопераційна відмова від куріння може знизити ризик розвитку післяопераційних ускладнень.	Рівень 2а, клас Б
43	Пропонується провести скринінг і лікування обструктивного апное в людей, які погодилися на баріатричну хірургію.	Рівень 4, клас D
Фармакотерапія ожиріння		
Баріатрична хірургія: варіанти хірургічного втручання і результати		
44	Баріатричну хірургію можна рекомендувати людям з $IMT \geq 40$ кг/м ² або $IMT \geq 35$ кг/м ² із принаймні одним захворюванням, пов'язаним з ожирінням (рівень 4, ступінь D, консенсус), щоб: <ul style="list-style-type: none"> • скоротити довгострокову загальну смертність (рівень 2b, ступінь В); • забезпечити значно краще довгострокове зменшення маси тіла порівняно лише з медичним лікуванням (рівень 1а, ступінь А); • сприяти контролю та ремісії ЦД 2 типу в поєднанні з найкращим медикаментозним лікуванням, порівняно лише з використанням останнього (рівень 2а, ступінь В); • покращити якість життя (рівень 3, ступінь С); • індукувати тривалу ремісію більшості захворювань, пов'язаних з ожирінням, у тому числі дисліпідемії (рівень 3, ступінь С), гіпертензії (рівень 3, ступінь С), стеатозу печінки та НЖХП (рівень 3, ступінь С). 	Дивіться рекомендацію
45	Доцільність баріатричної хірургії слід розглядати в пацієнтів із ЦД 2 типу й ожирінням класу I, що погано контролюється (IMT від 30 до 35 кг/м ²), незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування.	Рівень 1а, клас А
46	Баріатричну хірургію можна розглядати для зниження маси тіла і/або контролю пов'язаних з ожирінням захворювань в осіб з ожирінням I класу, в яких оптимальне медичне лікування і корекція поведінки не призвели до бажаного результату.	Рівень 2а, клас Б
47	Вибір тактики баріатричної процедури (рукавна гастректомія, шунтування шлунка або виключення дванадцятипалої кишки) має здійснюватися відповідно до потреб пацієнта, у співпраці з досвідченою міжпрофесійною командою.	Рівень 4, клас D (консенсус)
48	Рекомендується не радити пацієнтам корекційне бандажування шлунка через неприємні ускладнення та довготривалі негативні наслідки.	Рівень 4, клас D
49	Рекомендується рутинно не радити проводити шунтування шлунка з одним обхідним анастомозом через довгострокові ускладнення порівняно з шунтуванням шлунка за Ру.	Рівень 4, клас D
Баріатрична хірургія: післяопераційне лікування		
50	Медичні працівники можуть заохочувати пацієнтів, які перенесли баріатричну хірургію, здійснювати корекцію поведінки й отримувати послуги, що надають у баріатричному хірургічному центрі, а також максимізувати доступ до них.	Рівень 2а, клас Б
51	Профільні спеціалісти центрів баріатричної хірургії мають скласти комплексний план лікування пацієнтів, яких випускають, що охоплює власне проведення баріатричної процедури, обов'язкові щорічні аналізи крові, довгостроковий прийом вітамінів і мінеральних добавок, ліків, а також корекцію поведінки, контактні номери екстреної допомоги і дату повторного огляду.	Рівень 4, клас D (консенсус)
52	Медичним працівникам після виписки пацієнта з баріатричного хірургічного центру варто щороку проводити вимірювання маси тіла, визначати результати дієтичного харчування, фізичної активності пацієнта, прийому полівітамінних і мінеральних добавок, оцінку перебігу супутніх захворювань, визначення показників лабораторних тестів і призначення за потреби відповідної корекції.	Рівень 4, клас D (консенсус)
53	Профільним лікарям рекомендується розглянути питання щодо повторного направлення пацієнтів до центру баріатричної хірургії або до місцевого спеціаліста в разі виникнення технічних або шлунково-кишкових симптомів, проблем із харчуванням, ускладненого перебігу вагітності, потреби в психологічній підтримці, відновлення маси тіла або інших медичних проблем, пов'язаних із проведеною процедурою, як описано в розділі «Баріатрична хірургія: післяопераційне лікування».	Рівень 4, клас D (консенсус)
54	Центрам баріатричної хірургії рекомендується забезпечувати подальше регулярне післяопераційне спостереження і проведення лабораторних тестів із можливістю консультації з відповідними спеціалістами (дієтологом, медсестрою, соціальним працівником, баріатричним лікарем, хірургом, психологом або психіатром), доки не буде визнано доцільність виписки пацієнта.	Рівень 4, клас D (консенсус)
Первинна медична допомога при ожирінні		
55	Лікарям первинної медичної ланки рекомендується виявляти людей із надмірною масою тіла й ожирінням та встановлювати з ними контакт.	Рівень 3, клас С
56	Медичним працівникам варто переконатися, що вони отримали згоду в пацієнта, перш ніж обговорювати масу тіла чи проводити антропометричні вимірювання.	Рівень 3, клас С
57	Лікувальні заходи на етапі надання первинної медичної допомоги мають бути спрямовані на підвищення медичної грамотності та покращення навичок щодо контролю маси тіла.	Рівень 1а, клас А
58	Лікарі первинної медичної ланки мають залучати пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням до участі в багатокомпонентних програмах первинної медичної допомоги з персоналізованими стратегіями лікування.	Рівень 1b, клас В
59	Спеціалісти первинної медичної ланки можуть використовувати спільні обговорення з мотиваційним консультуванням, щоб підібрати план дій відповідно до життєвого контексту окремих осіб таким чином, щоб вони були прийнятними та раціональними для підтримання фізичного й емоційного здоров'я та контролю маси тіла.	Рівень 2b, клас С

Продовження на стор. 26.

Ожиріння в дорослих: ведення пацієнтів у клінічній практиці

Продовження. Початок на стор. 22.

Таблиця. Рекомендації щодо лікування ожиріння в дорослих* (Продовження)

	Рекомендації	Рівень доказів і сила рекомендації
60	Заходи, призначені для конкретної етнічної групи, мають враховувати різноманіття психологічних і соціальних практик щодо надмірної маси тіла, харчування та фізичної активності, а також соціально-економічні обставини, оскільки вони можуть різнитися.	Рівень 1b, клас B
61	Тривалі заходи первинної медичної допомоги мають бути зосереджені на поступових персоналізованих незначних змінах поведінки («методика невеликих змін») для ефективного підтримання контролю маси тіла.	Рівень 1b, клас B
62	Багатокомпонентні програми первинної медичної допомоги мають охоплювати персоналізовані стратегії лікування ожиріння як ефективний спосіб підтримання людей із цим захворюванням.	Рівень 1b, клас B
63	Для боротьби з надмірною масою тіла та ожирінням потрібно вживати заходів первинної медичної допомоги, в основі яких лежать зміни способу життя (харчування, фізичні вправи) окремо або в поєднанні з фармакотерапією.	Рівень 1a, клас A
64	Групові заняття з обговоренням дієти і фізичних вправ, основою яких є Програма профілактики діабету та програма Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), необхідно використовувати як ефективний варіант лікування дорослих із надмірною масою тіла та ожирінням.	Рівень 1b, клас A
65	Методи лікування, основою яких є технологія асинхронного залучення великої кількості людей, можуть сприяти зменшенню вартості лікування в амбулаторних умовах.	Рівень 1b, клас B
66	Викладачі для студентів, випускників, а також на курсах підвищення кваліфікації для спеціалістів первинної медико-санітарної допомоги мають проводити навчання та ділитися клінічним досвідом із метою усунення прогалів у практичних навичках і знаннях, необхідних для надійної й ефективної допомоги людям з ожирінням.	Рівень 1a, клас A
Комерційні продукти і програми з лікування ожиріння		
67	Для дорослих із надмірною масою тіла або ожирінням наведені комерційні програми мають сприяти незначному або помірному зменшенню маси тіла в короткий або середній термін у порівнянні зі звичайним лікуванням: • WW (раніше Weight Watchers; рівень 1a, клас A); • Optifast (рівень 1b, клас B); • Jenny Craig (рівень 1b, клас B); • Nutrisystem (рівень 1b, клас B).	Дивіться рекомендацію
68	Optifast, Jenny Craig, WW (раніше Weight Watchers) і Nutrisystem спрямовані на поступове зниження рівня глікованого гемоглобіну впродовж короткого часу порівняно із загальноприйнятим веденням дорослих з ожирінням і ЦД 2 типу.	Рівень 1b, клас B
69	Не рекомендується використовувати безрецептурні комерційні засоби для зниження маси тіла і лікування ожиріння через відсутність у них доказової бази.	Рівень 4, клас D
70	Не рекомендується використовувати комерційні програми зниження маси тіла для нормалізації АТ і контролю ліпідогрामी в дорослих з ожирінням.	Рівень 4, клас D
Нові технології та віртуальна медицина в лікуванні ожиріння		
71	Впровадження стратегій контролю при лікуванні ожиріння може здійснюватися через вебплатформи (наприклад, онлайн-навчання з лікувального харчування та фізичної активності) чи мобільні пристрої (наприклад, щоденне звітування про масу тіла через додаток для смартфонів).	Рівень 2a, клас B
72	Медичним працівникам рекомендується включити індивідуальні відгуки та результати спостереження в динаміці (наприклад, персоналізований інструктаж або зворотний зв'язок телефоном чи електронною поштою) у технологічні стратегії ведення хворих для покращення результатів лікування ожиріння.	Рівень 4, клас D
73	Використання переносних пристроїв для відстеження активності має бути частиною комплексної стратегії контролю маси тіла.	Рівень 1a, клас A
Контроль маси тіла у жінок пострепродуктивного віку, які страждають на ожиріння		
74	Медичним працівникам первинної медичної ланки рекомендується обговорювати цілі контролю маси тіла з жінками репродуктивного віку з ожирінням: втрата маси тіла до зачаття (рівень 3, ступінь C); гестаційне збільшення маси тіла від 5 до 9 кг впродовж усієї вагітності (рівень 4, ступінь D); післяпологове зменшення маси тіла – як мінімум – гестаційного збільшення маси (рівень 3, ступінь C), для зменшення несприятливих наслідків під час поточної або майбутньої вагітності.	Дивіться рекомендацію
75	Медичні працівники первинної медичної ланки мають пропонувати жінкам з ожирінням, які планують завагітніти (рівень 3, ступінь C), вагітним (рівень 2a, ступінь B) і/або в анамнезі яких були пологи (рівень 1a, клас A), корекцію поведінки, у тому числі зміну харчування та фізичну активність для досягнення бажаних показників маси тіла.	Дивіться рекомендацію
76	Медичним працівникам варто заохочувати вагітних жінок з ожирінням дотримуватися здорового харчування для досягнення цільового збільшення маси тіла під час вагітності.	Рівень 3, клас C
77	Медичним працівникам первинної медичної ланки варто заохочувати та підтримувати вагітних жінок з ожирінням виконувати фізичні вправи помірної інтенсивності щонайменше 150 хв на тиждень за відсутності протипоказань для контролю гестаційного збільшення маси тіла.	Рівень 3, клас C
78	Медичні працівники не мають призначати метформін вагітним жінкам з ожирінням (рівень 1b, ступінь A). Під час вагітності й годування груддю не рекомендується використовувати препарати для контролю маси тіла (рівень 4, ступінь D).	Дивіться рекомендацію
79	Рекомендується надавати жінкам з ожирінням додаткову підтримку грудного вигодовування через зниження його частоти і тривалості.	Рівень 3, клас C
Лікування ожиріння в корінних народів		
80	Ми рекомендуємо медичним працівникам, що лікують представників корінного населення з ожирінням: • враховувати соціальні реалії пацієнта; • розпитати пацієнта про перенесені стресові ситуації та загальні несприятливі чинники, що впливають на загальне самопочуття та спричиняють розвиток ожиріння, дослідити чинники, що оточують пацієнта, де зниження стресу може призвести до зміни поведінки; • виступати за надання доступу до ресурсів для боротьби з ожирінням у державних системах охорони здоров'я, визнаючи, що додаткові ресурси можуть бути для багатьох недоступними; • допомагати пацієнтам усвідомити, що бути здоровою людиною цілком реально і вони мають на це право; • обговорювати хоч і невеликі, але досяжні кроки індивідуально з кожним пацієнтом; • усунути опір, зовнішню апатію та відчуття повного безсилля в пацієнтів і медичних працівників; • переглянути ставлення до корінного населення, дослідити мотивацію пацієнтів і психічне здоров'я (наприклад, травми, перенесене горе) як альтернативне розуміння причин і вирішення їхніх проблем зі здоров'ям. Дослідіть можливість власного упередженого ставлення під впливом системного расизму: • припускайте, що пацієнт не матиме довіри до систем охорони здоров'я; пацієнт має розглядати вас як помічника, а не експерта, що може спричинити опір і перешкоджати лікувальному процесу; • у разі недовіри, зовнішньої апатії та повного безсилля в пацієнта поцікавтеся, що турбує його в психічному та емоційному відношенні, адже корінне населення в багатьох ситуаціях має унікальні чинники розвитку та прояви; • формуйте комплексну думку, укріплюючи відносини з пацієнтом; • розширюйте знання і покращуйте здатність пацієнта самостійно боротися з ожирінням шляхом тривалого спостереження за супутніми захворюваннями, вивчення соціальних, екологічних і культурних чинників. Прагніть вибудувати стосунки, які охоплюватимуть зцілення від застарілих травм, які через інтернати та залучення системи соціального захисту дітей можуть частіше полягати в сексуальному насильстві; • поглиблюйте власні знання про медичні традиції колоній, у тому числі постійну дискримінацію корінного населення в системах охорони здоров'я та суспільстві – для формування стосунків, основою яких є взаєморозуміння; • переконайтеся, що надана інформація узгоджується з переконанням та освітнім рівнем пацієнта, а також орієнтована на людину, що вчиться, у тому числі враховуючи можливість очікування пацієнтом від лікаря проявів расизму чи упередженого ставлення; • враховуйте поведінку, фізичні особливості, традиційні способи пізнання, діяльності та буття корінних народів; • з'ясууйте і враховуйте індивідуальні та громадські уявлення про здоров'я і здорову поведінку щодо статури, фізичної активності, харчових уподобань (наприклад, надавання переваги певній їжі або обмежений доступ до їжі та фізичної активності); • поглиблюйте знання щодо загальних цінностей і принципів спілкування та обміну знаннями в корінного населення (наприклад, реляційність, невтручання).	Рівень 4, клас D (консенсус)

Примітка: АЛТ – аланінамінотрансфераза. *Повний опис рекомендацій і доказів, що їх підтверджують, доступні за посиланням <http://obesitycanada.ca/guidelines/>.

ліпідної панелі для визначення кардіометаболічного ризику, а також, за показаннями, дослідження рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) для скринінгу НЖХП.

Крок 3. Обговорення варіантів лікування

Дорослі пацієнти з ожирінням мають отримувати індивідуальні плани догляду, спрямовані на усунення першопричин хвороби й забезпечення підтримання їхнього стану (наприклад, харчування, фізична активність), а також додаткову терапію, яка може полягати в психологічному, фармакологічному та хірургічному втручанні.

Харчування і фізичні вправи

Усім людям, незалежно від маси тіла чи статури, корисно дотримуватися здорового, збалансованого режиму харчування та регулярної фізичної активності. Аеробна гімнастика (по 30-60 хв щодня) може сприяти незначній втраті жиру, покращити кардіометаболічні показники та допомогти підтриманню маси тіла після схуднення [54].

Зниження маси тіла та підтримання результату потребують зменшення на деякий час споживання калорій. Дотримання моделі здорового харчування, яка персоналізована відповідно до індивідуальних потреб і вподобань пацієнта і задовольняє харчові потреби й цілі лікування, є важливим елементом у керуванні своїм здоров'ям і масою тіла.

Медична дієтотерапія є основою для лікування хронічних захворювань, у тому числі ожиріння [55, 56]. Однак її не можна використовувати ізольовано, оскільки в довгостроковій перспективі підтримувати зменшену масу тіла може бути важко через компенсаторні механізми в головному мозку, спрямовані на споживання калорій у великих кількостях, що призводить до посилення відчуття голоду і збільшення маси [57, 58].

Натомість терапія медичним харчуванням у поєднанні з іншими методами лікування (психологічними, фармакологічними, хірургічними) має бути адаптована до результатів, пов'язаних зі станом здоров'ям або масою тіла [56, 59]. Зменшення маси тіла, досягнуте в результаті змін способу життя, зазвичай становить 3-5%, що може значно знизити ризик розвитку коморбідних станів [60]. Кількість зменшеної маси суттєво різниться в різних людей і залежить не лише від зусиль кожної особи, але й від біологічних і психосоціальних факторів.

Масу тіла, яка встановлюється в разі дотримання здорового способу життя, можна назвати «найкращою»; це може бути не «ідеальна» маса за ІМТ. Досягти «ідеального» ІМТ часто дуже нелегко. Якщо для покращення стану здоров'я та самопочуття масу тіла необхідно й далі зменшувати, що не досягається шляхом зміни способу життя, можна розглянути доцільність інтенсивніших фармакологічних і хірургічних варіантів лікування.

Психологічні втручання та корекція поведінки

Усі терапевтичні втручання, такі як розробка стратегій здорового харчування та фізичної активності, прихильність до фармакотерапії або підготовка до операції та корегувальні підходи, ґрунтуються на зміні способу життя [61]. Психологічні втручання та корекція поведінки дають клініцисту можливість скеровувати пацієнта до втілення рекомендованих змін способу життя, яких можна дотримуватися впродовж тривалого часу [60].

Повний опис психологічних і поведінкових методів лікування доступний на сайті <http://obesitycanada.ca/guidelines/> у розділі «Застосування ефективних психологічних і поведінкових методів лікування ожиріння».

Фармакотерапія

Ми рекомендуємо допоміжну фармакотерапію для схуднення та підтримання втрати маси тіла в осіб з ІМТ ≥ 30 кг/м² або ІМТ ≥ 27 кг/м² із пов'язаними з ожирінням ускладненнями, для підтримання дієтотерапії, фізичної активності та психологічної корекції. Рекомендації полягають у призначенні ліраглутиду в дозі 3,0 мг, комбінації препаратів

налтрексону-бупропіону й орлістату. Фармакотерапія робить зменшення маси тіла значнішим, якщо порівнювати з тим, чого можна досягти за допомогою лише змін способу життя, і є важливою для запобігання зворотному набору маси тіла [62-66].

Повний опис і пояснення доступні на сайті <http://obesitycanada.ca/guidelines/> у розділі «Фармакотерапія ожиріння».

Баріатрична хірургія

Баріатричну хірургію можна рекомендувати людям з ІМТ ≥ 40 кг/м² або з ІМТ ≥ 35 кг/м² і принаймні одним супутнім захворюванням, пов'язаним з ожирінням. Рішення щодо типу хірургічного втручання має прийматися у співпраці з мультидисциплінарною командою лікарів, з урахуванням очікувань пацієнта, стану здоров'я, переваг і ризиків операції.

Повний опис і пояснення доступні на сайті <http://obesitycanada.ca/guidelines/> у розділах «Баріатрична хірургія: вибір і передопераційне обстеження», «Баріатрична хірургія: варіанти та результати», «Баріатрична хірургія: післяопераційне лікування».

Крок 4. Узгодження цілей терапії

Оскільки ожиріння є хронічним захворюванням, боротьба з ним у довгостроковій перспективі передбачає співпрацю між пацієнтом і лікарем [67]. Медичні працівники мають спілкуватися зі своїми пацієнтами та узгоджувати реалістичні очікування, персоналізоване лікування і стійкі цілі щодо зміни способу життя і результатів лікування [68]. Корисним при консультуванні лікарями первинної медичної ланки з метою зменшення упередженого ставлення до надмірної маси тіла буде чітке визнання багатьох детермінант, що формують стереотипи, зумовлені особистими невдачами чи успіхами в зменшенні маси тіла, пов'язаними з конституцією; зосередження на корегуванні способу життя для покращення загального стану; визнання як успіху зміни поведінки в бік здорової незалежно від статури чи маси тіла [69]. Через хронічний характер захворювання лікування може тривати довго. Профільні спеціалісти мають розробляти персоналізований план лікування, спрямований на усунення причин збільшення маси тіла, та узгоджувати його з пацієнтами [70].

Крок 5. Подальше спостереження та підтримання

Необхідно виступати за ефективнішу допомогу людям з ожирінням, яка полягає в підвищенні рівня освіти й навчання медичних працівників. Також необхідно сприяти покращенню доступу в системі охорони здоров'я до ефективних поведінкових, фармакологічних і хірургічних терапевтичних підходів.

У Канаді є значні перешкоди, що обмежують доступ до лікування ожиріння, у тому числі повна відсутність міждисциплінарних програм лікування, недостатня кількість медичних працівників, які мають досвід роботи з пацієнтами з ожирінням, тривалий час очікування на направлення до хірурга, а також висока вартість деяких послуг [37, 71-73]. Загалом медичні працівники погано підготовлені до лікування ожиріння [74].

Жоден із препаратів для лікування ожиріння, доступних у Канаді, не значиться як пільговий і не охоплюється державною чи фармацевтичною програмами в жодному обласному чи територіальному формулярах [71]. Час очікування на баріатричну хірургію в Канаді є найдовшим серед будь-яких захворювань, які лікуються хірургічно [37, 71]. Незважаючи на те що доступ до баріатричної хірургії в деяких регіонах Канади збільшився, він все ще обмежений у більшості провінцій і відсутній на трьох територіях [37, 71, 75]. Пацієнти, яких направляють на баріатричну хірургію, можуть чекати до 8 років, перш ніж зустрітися зі спеціалістом або отримати направлення на операцію.

Відсутність доступу до лікування ожиріння призводить до підвищення ступеня його тяжкості [46]. Канадіям, які страждають на ожиріння, доводиться орієнтуватися в широкому асортименті продуктів і послуг для схуднення, багато з яких не мають наукового

обґрунтування і відкрито пропагують нереалістичні та нестійкі цілі щодо схуднення [76].

Впровадження

Obesity Canada and the Canadian Association of Bariatric Surgeons and Physicians створили спільний веб-сайт (<http://obesitycanada.ca/guidelines/>), на якому розміщено настанови, проміжні оновлення, короткий довідник, ключові повідомлення, рекомендації для медичних працівників і пацієнтів з ожирінням, підбірку слайдів, відео та вебіари, перекладені англійською та французькою мовами. Посібник буде розміщено на вебсайті як робочий документ. Керівник кожного відділення відстежуватиме дані і співпрацюватиме з виконавчим комітетом для оновлення рекомендацій. Загальні принципи щодо впровадження (5As Framework) доступні в Додатку 2.

Незважаючи на те що після випуску перших канадських рекомендацій у 2006 р. минуло майже 20 років, лікування ожиріння в Канаді залишається проблемою [37, 71]. Ожиріння офіційно не визнається хронічним захворюванням федеральними, провінційними, територіальними та муніципальними органами влади, незважаючи на заяви Канадської медичної асоціації та Всесвітньої організації охорони здоров'я [85, 86]. Відсутність визнання ожиріння як хронічної патології чинить «ефект просочування вниз» на доступ до лікування [72]. Ожиріння й далі розглядається як стан, що виникає сам по собі і впливає на тип втручань і підходів, які впроваджуються закладами охорони здоров'я або покриваються планами медичного страхування [87].

Реалізація цієї настанови потребуватиме цілеспрямованих дій, а також зусиль щодо захисту інтересів та участі в лікувальному процесі людей з ожирінням, їхніх сімей і медичних працівників.

Канадські організації об'єдналися, щоб змінити наратив щодо ожиріння, усунути упереджене ставлення та стигматизацію щодо маси тіла, а також змінити підхід у системі охорони здоров'я до проблеми ожиріння [88]. Ці рекомендації використовуватимуть для відстоювання інтересів при зверненні до федеральних і провінційних урядів щодо покращення надання допомоги людям з ожирінням.

Висновок

Ожиріння є поширеним складним хронічним захворюванням, на яке страждає велика кількість дорослих у Канаді та в усьому світі, але лише незначна частка людей, що живуть із цим захворюванням і можуть мати користь від лікування, мають доступ до медичної допомоги. Ця оновлена настанова ґрунтується на фактичних даних і є спробою покращити доступ до допомоги людям з ожирінням шляхом визнання серед медичних працівників необхідності лікування зазначеної патології впродовж тривалого часу. Нові знання про регуляцію апетиту та патофізіологію ожиріння відкрили нові шляхи лікування цього хронічного захворювання. Усунення упереджень і стигматизації щодо маси тіла, розуміння першопричин ожиріння, а також запровадження та підтримання персоналізованих підходів до корекції поведінки і належного лікування медичними працівниками – бажано за підтримки міждисциплінарних команд – підвищать стандарти медичної допомоги і покращать благополуччя людей з ожирінням.

Поширення та впровадження цієї настанови є невід'ємною складовою наших цілей у боротьбі з цією поширеною хронічною хворобою. Необхідно докласти набагато більше зусиль, щоб усунути прогалини в знаннях шляхом проведення досліджень, санітарно-просвітницької роботи, профілактики і лікування ожиріння.

Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M. et al.
Obesity in adults: a clinical practice guideline, Canadian Medical Association Journal, 2020 August 4; 192: E875-91.
doi: 10.1503/cmaj.191707.

Список літератури знаходиться в редакції.

Переклад з англ. Дарини Павленко



З'їж мене: 10 продуктів, якими можна «заїдати» стрес

Якщо під час стресу рука тягнеться за улюбленим сніком або іншим смаколикком, знайте – ви не самотні. Багато людей за допомогою їжі задовольняють емоційні потреби та знижують тривожність. Якщо «заїдання» стресу дає вам можливість почуватися краще, це називають емоційним харчуванням. Зазвичай воно не пов'язане з фізичним голодом, а лише допомагає приглушити дискомфортні почуття. Якщо ж упоратися зі стресом вдається лише за допомогою їжі, радимо звернутися до спеціаліста з психічного здоров'я. За відсутності такої можливості читайте матеріал від платформи доказової інформації про здоров'я під час війни «Бережи себе» про 10 корисних продуктів, які здатні позитивно впливати на нашу нервову систему.

Субпродукти

Субпродуктами називають печінку, серце, нирки та інші органи тварин, які ми вживаємо в їжу. Вони є багатим джерелом вітамінів групи В (особливо В₁₂, В₆, рибофлавіну (В₂) та фолієвої кислоти (В₉), які необхідні для контролю стресу). Вітаміни групи В беруть активну участь у виробництві нейромедіаторів – дофаміну і серотоніну. Вони допомагають регулювати і поліпшувати настрій. Шматочок яловичої печінки (85 г) забезпечує понад 50% добової норми вітаміну В₆ і фолієвої кислоти, понад 200% – рибофлавіну і більш як 2000% – вітаміну В₁₂.

Яйця

Яйця містять багато поживних речовин: вітамінів, мінералів, амінокислот та антиоксидантів, необхідних для здорової реакції на стрес. Особливо цінним є холін (вітамін В₄). Він відповідає за загальне здоров'я мозку і, як свідчать дослідження, захищає від стресу. Джерелом вітаміну В₄ також є субпродукти, капуста, соя та шпинат.

Жирна риба

Жирна риба (лосось, скумбрія, сардини, форель та оселедець) багата на ненасичені жирні кислоти омега-3, які впливають на когнітивні функції й сприяють психічному здоров'ю. Такі продукти містять альфа-ліноленову кислоту (ALA), у процесі метаболізму якої можуть утворюватися дві інші жирні кислоти – ейкозапентаєнова (EPA) та докозагексаєнова (DHA). Вони сприяють здоровій роботі мозку.

Рекомендується вживати не більше 2-3 порцій жирної риби на тиждень, адже дисбаланс омега-3-6-9 може збільшити ризик розвитку розладів настрою та підвищити тривожність.

Петрушка

Петрушка насичена каротиноїдами, флавоноїдами та фітонцидами. Це – антиоксиданти, сполуки, які нейтралізують вільні радикали (нестабільні молекули) і захищають наші клітини від окислювального стресу. Учені пов'язують його з багатьма захворюваннями, зокрема з психічними розладами – депресією та тривогою. Дослідження показують, що дієта, багата на антиоксиданти, може допомогти запобігти стресу та тривожності, а також зменшити запалення в організмі, які часто спостерігають у людей із хронічним стресом.

Часник

Часник містить багато сполук сірки, що сприяють підвищенню рівня глутатіону. Цей антиоксидант стоїть «на передовій» захисту організму від стресу. Дослідження доводять, що він зменшує симптоми тривоги та депресії.

Тахіні

Тахіні – це кунжутна паста, яка є чудовим джерелом амінокислоти L-триптофану. Вона бере участь у синтезі нейромедіатора серотоніну, який відповідає за поліпшення настрою.

Насіння соняшника

Соняшникове насіння не тільки ефективно зменшує бажання «щось погризти», воно є ще й джерелом вітаміну Е, магнію, марганцю, селену, цинку, вітамінів групи В і міді.

Броколі

Раціон, багатий на хрестоцвіті овочі (наприклад, броколі чи цвітну капусту), може знизити ризик розвитку деяких видів раку, серцевих захворювань та психічних розладів, зокрема депресії. Хрестоцвіті овочі містять велику кількість

БЕРЕЖИ СЕБЕ



магнію, вітаміну С і фолату – вони, як показують деякі дослідження, ефективно борються із симптомами депресії. Броколі також багата на сульфорофан – сполуку сірки, яка має нейрозахисні властивості і чинить заспокійливий та антидепресивний ефект.

Ромашка

Ще з давніх часів ромашку використовували як головний природний антистрес. І наші пращури мали рацію: сучасні дослідження показують, що чай із ромашки та ромашковий екстракт сприяють спокійному сну та зменшують симптоми тривоги й депресії.

Чорниця

Ці ягоди містять багато флавоноїдних антиоксидантів, які виявляють потужну протизапальну та нейропротекторну дію. Вони можуть допомогти зменшити запалення, пов'язане зі стресом, і захистити від ушкодження клітин нервової системи. Ба більше, уживання продуктів, багатих на флавоноїди, може вберегти від депресії та поліпшити настрій.

Більше матеріалів на п'ять років: <https://berezhny-sebe.com/>; https://www.instagram.com/berezhny_sebe/; https://t.me/berezhny_sebe
За матеріалами <https://moz.gov.ua>

На які ліки потрібен рецепт: пояснює МОЗ

З квітня рецептурні препарати в аптеці можна бути отримати не лише за паперовим, а й за електронним рецептом. Рецептурними є близько 60% зареєстрованих в Україні лікарських засобів, саме на них потрібен рецепт лікаря. Решту ліків, які не потребують обов'язкового призначення лікарем, можна, як і раніше, придбати в аптеці без спеціального рецепта.

Як же дізнатися, на які ліки потрібен рецепт та чому він взагалі потрібен? Розповідає МОЗ.

Рецепт потрібен тепер на усі ліки в аптеці?

Ні, МОЗ не розширює перелік рецептурних препаратів та не робить усі лікарські засоби рецептурними. Просто тепер всі ті ліки, що й раніше підлягали відпуску за рецептом лікаря, з квітня можна буде отримати, скориставшись не тільки паперовим, а й електронним рецептом.

Які ліки є рецептурними?

Рецептурні – це ті лікарські препарати, які підлягають відпуску виключно за призначенням лікаря та призначаються на спеціальних рецептурних бланках. Цей перелік включає, зокрема, такі препарати:

- антибіотики;
- протисудомні;
- гормональні (у тому числі й протизаплідні);
- препарати для лікування артеріального тиску, серцевих хвороб;
- деякі антигельмінтні;
- деякі антигістамінні;
- кроворозріджуючі;
- антидепресанти, нейролептики, релаксанти;
- стероїдні;
- деякі ліки проти болю, кашлю, заспокійливі.

Якими б звичними та безпечними не здавалися ці ліки, їх застосування несе підвищений ризик. Неправильне вживання може спричинити

виникнення серйозних побічних ефектів, викликати залежність чи нести ризик зловживання.

Також до рецептурних лікарських засобів відносять ліки, прийом яких передбачає регулярний моніторинг показників стану здоров'я пацієнта та корекцію плану лікування. Саме тому призначати їх має тільки лікар. А вже лише медичний працівник може підібрати діючу речовину, дозування та тривалість прийому ліків, які є безпечними та ефективними для конкретного пацієнта, та запобігти можливим негативним наслідкам.

Як дізнатися, чи є конкретний лікарський засіб рецептурним?

Для цього достатньо перевірити інструкцію лікарського засобу. Інструкції всіх без винятку лікарських засобів містять вичерпну інформацію про медичне застосування препарату та його категорію (умови) відпуску.

Знайти інструкцію потрібного лікарського засобу ви можете, скориставшись сервісами онлайн-аптек або сайтом Державного реєстру лікарських засобів України (<http://www.drlz.com.ua>).

Для цього необхідно у пошуковому рядку ввести назву лікарського засобу або його міжнародну непатентовану назву (іншими словами – діючу речовину), а потім:

- відкрити реєстраційне посвідчення відповідного лікарського засобу (крайня ліва колонка в таблиці);
- у профілі лікарського засобу знайти рядок «Умови відпуску»;
- якщо в інструкції зазначено «За рецептом», для відпуску такого лікарського засобу в аптеці потрібен рецепт від лікаря.

Що робити тим, хто приймає рецептурний лікарський препарат регулярно?

Безумовно перевагою електронного рецепта є те, що вам не потрібно щоразу звертатися до лікаря для того, щоб отримати рецепт на ліки, як це було у випадку паперового рецепта. Повторний електронний рецепт на ліки також можна

буде отримати дистанційно, якщо лікування є тривалим, людина має хронічне захворювання або якщо потрібно продовжити курс лікування. Для цього в системі обов'язково має бути зафіксований діагноз та перше призначення від лікуючого лікаря. Так призначення ліків завжди будуть доступні у вашому смартфоні.

Саме тому важливо завчасно перевірити інструкцію лікарських засобів, які ви вживаєте, та у разі, якщо вони рецептурні, подбати про отримання рецепта у свого лікаря у квітні для того, щоб зручно і безперешкодно придбати ліки в аптеці.

Зміни у системі безперервного професійного розвитку лікарів

На громадському обговоренні перебуває проект постанови КМУ «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України № 725 від 14 липня 2021 р.». Це один із ключових документів, що регулює питання безперервного професійного розвитку (БПР) серед медичної спільноти.

До системи БПР тепер будуть залучені не лише лікарі, а й фармацевти та медичні сестри, які працюють в державних органах і органах місцевого самоврядування, профспілках і Товаристві Червоного Хреста, професіонали та фахівці у галузі охорони здоров'я (фізичні терапевти, ерготерапевти та їх асистенти), асистенти фармацевтів, професіонали з вищою немедичною освітою, які працюють у системі охорони здоров'я (фахівці з громадського здоров'я, біологи, хіміки, психологи, капелани).

Постановою також уточнюється поняття «електронна система БПР» та детальніше випишуються вимоги до її функціонування, визначено завдання адміністратора та технічного адміністратора системи, а також передбачається затвердження МОЗ порядку функціонування системи. Крім цього, детальніше виписано порядок реєстрації провайдерів БПР та передбачено затвердження

МОЗ порядку подання та розгляду скарг учасника заходу БПР на дії провайдера.

Також доповнюється і перелік заходів БПР, за участь в яких нараховуються бали, такими форматами як «електронний навчальний курс» та «участь у групах рівних».

Ці та ряд інших змін, передбачених проектом постанови, обговорено в рамках дискусії з представниками медичної спільноти. Медики змогли поставити власні запитання щодо чинного порядку проходження БПР, а також щодо змін, які принесє постановою.

«Участь в адекватних заходах БПР, постійне навчання працівників сфери охорони здоров'я необхідні для підтримки відповідного рівня фаховості, розвитку нових навичок і компетенцій. Це вагомий внесок у якість медичних послуг громадянам. Тому сприяння розвитку системи БПР – пріоритетний для МОЗ напрям роботи. Зміни, передбачені постановою, допоможуть розширити освітні можливості для медичних працівників, а також спростять процес реєстрації провайдерів», – зазначила заступниця міністра охорони здоров'я Ірина Микичак на вчорашньому вебінарі з обговорення змін у БПР, на якому майже 400 учасникам у Zoom та аудиторії, що стежила за трансляцією на Youtube-каналі МОЗ, було представлено та деталізовано ключові зміни, які несе проект постанови для медиків.

Нагадуємо, що подати свої пропозиції та зауваження щодо проекту можна до кінця тижня на адресу МОЗ у письмовому або електронному вигляді у формі порівняльної таблиці за адресою: вул. Грушевського, 7, м. Київ, 01601, департамент цифрових трансформацій в охороні здоров'я; e-mail: digital@moz.gov.ua. Телефон для довідок: (044) 253-33-31.

За матеріалами <https://moz.gov.ua/>

Мезим[®], відтепер ще і в капсулах!¹



Міні-таблетки¹

Мезим[®] капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлунккових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією¹ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлунккових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлунккових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлунккових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, ПР № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

UA_MEZ_13_2022_V1-visual 13/12/2022.

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!



Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)

