



Доктор медичних наук, професор
Галина Пилягіна

Рання діагностика стрес-асоційованих невротичних розладів

Читайте на сторінці **33**



Член-кореспондент НАМН України
Микола Тронько

Новини фундаментальної ендокринології: від експерименту до клінічного впровадження

Читайте в рубриці **Ендокринологія** на сторінці **11**



Юлія Гуркало

Діагностика та лікування діабетичної ентероколопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Читайте на сторінці **41**



L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію
50/75/100/125/150 мкг
БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵
проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)
L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE/L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)
L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг.

Допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди доволанцоюв парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при надто швидко підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ,
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреїзі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.

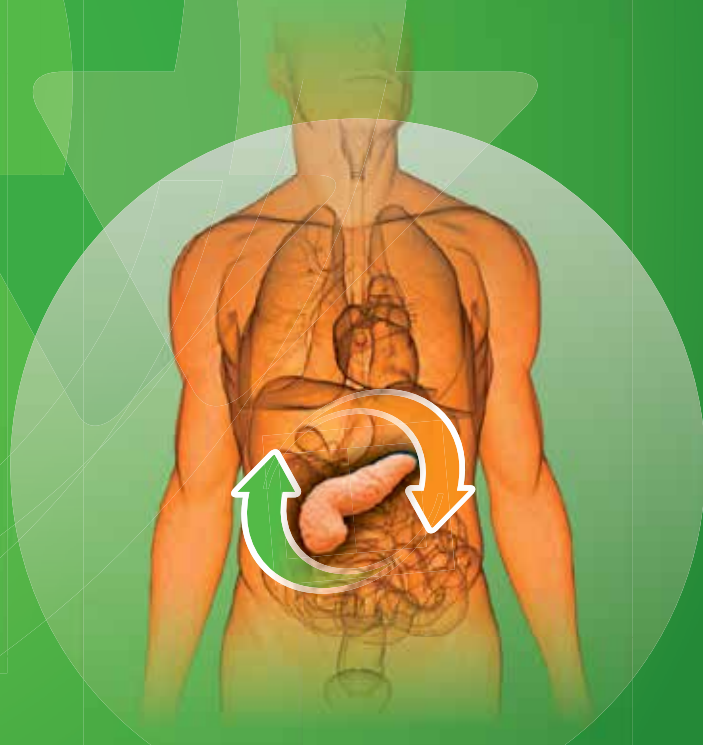


BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Олтар®

Глімепірид

**Подвійна дія
для надійного
контролю глікемії¹**



UA_Olt_01_2022_V1_Print.
Затверджено до друку: 16.06.2022.

ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг² / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг³

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні лікарські засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТХ А10В В12. **Показання.** Цукровий діабет II типу, якщо тільки дієти, фізичних навантажень і зниження маси тіла недостатньо. Олтар показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до будь-якої з допоміжних речовин або інших похідних сульфонілсечовини чи сульфонамідів. Інсулінозалежний діабет. Діабетична кома. Діабетичний кетоацидоз. Тяжкі порушення функції нирок або печінки. У разі тяжких порушень функції нирок або печінки необхідне переведення на інсулін. **Спосіб застосування та дози.** Олтар слід застосовувати безпосередньо перед або під час вживання їжі. Початкова доза глімепіриду становить 1 мг на добу. При досягненні належного контролю цю дозу слід застосовувати для підтримуючої терапії. Для різних режимів дозування існують таблетки з відповідною силою дії. Якщо глікемічний контроль є недостатнім, дозування необхідно поступово збільшувати, базуючись на даних цього контролю, з інтервалом приблизно 1–2 тижні між кожним етапом, до 2, 3 або 4 мг глімепіриду на добу. Дозування більше 4 мг глімепіриду на добу дає кращі результати лише у виняткових випадках. Максимальна рекомендована добова доза глімепіриду становить 6 мг. У пацієнтів з недостатнім контролем максимальною добовою дозою метформіну можна розпочати супутню терапію глімепіридом. При збереженні дозування метформіну терапія глімепіридом починається з низької дози, яку далі слід збільшувати аж до максимальної добової дози залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. У хворих із недостатнім контролем максимальною добовою дозою глімепіриду у разі необхідності може бути розпочата супутня терапія інсуліном. При збереженні дози глімепіриду лікування інсуліном розпочинати з низької дози, яку слід збільшувати залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. Зазвичай достатньо одноразової добової дози глімепіриду. Рекомендується приймати цю дозу безпосередньо перед або під час ситного сніданку або, якщо його немає, безпосередньо перед або під час першого основного прийому їжі. Якщо прийом дози був пропущений, не слід коригувати стан за допомогою збільшення наступної дози. Таблетки слід ковтати цілими та запивати рідиною. Якщо у пацієнта виникають гіпоглікемічні реакції на добову дозу 1 мг глімепіриду, це вказує на те, що їх можна контролювати за допомогою однієї дієти. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, нудота, блювання, діарея, здуття живота, дискомфорт у животі, болі у животі. **Вагітність:** Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує завагітніти або вагітність уже діагностована, слід якнайшвидше розпочати інсулінотерапію. Глімепірид не слід застосовувати протягом усієї вагітності. **Діти:** наявних даних стосовно безпеки та ефективності глімепіриду у дітей недостатньо, тому таке застосування не рекомендується. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Via Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.

За детальною інформацією (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) звертайтеся до інструкцій для медичного застосування препаратів Олтар 2-3 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №318 від 17.02.2022 та Олтар 4-6 № 7 від 02.01.19, затверджених МОЗ України Р. П. № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03, № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

1. Svacina S. Глімепірид – більше чем препарат сульфонілмочевини // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 32-33.

2. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 2 МГ/ОЛТАР® 3 МГ.

3. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 4 МГ/ОЛТАР® 6 МГ.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Сучасні похідні сульфонілсечовини в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Загальна захворюваність і поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу продовжують швидко зростати в усьому світі. Так, за прогностичними даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), до 2030 року кількість пацієнтів із діабетом становитиме 643 млн, що спричинить відповідне збільшення витратів [1]. Лише в 2019 році світові витрати на лікування діабету перевищили 760 млрд дол. США та, за прогнозами фахівців, до 2045 року сягнуть 845 млрд дол. Незважаючи на значний арсенал цукрознижувальних препаратів, контролю захворювання вдається досягати досить незначній частці пацієнтів, що не може не викликати занепокоєння [2, 3]. Можливими причинами цього є недотримання положень рекомендацій, труднощі, пов'язані з практичним застосуванням настанов, розробка непослідовних рекомендацій, обмеженість доступу до лікарських засобів тощо [4]. В цій статті розглянемо нові можливості в лікуванні ЦД 2 типу, які відкривають сучасні препарати сульфонілсечовини (ПСС).

У більшості міжнародних настанов у разі вперше діагностованого ЦД 2 типу як терапію першої лінії рекомендують призначати метформін, а також змінити спосіб життя [5, 6]. У виборі пероральних гіпоглікемічних засобів другої та третьої ліній можуть бути певні варіації. Одними з найстаріших пероральних цукрознижувальних засобів, які мають високу ефективність, прихильність, переносимість та продовжують широко призначатися в багатьох країнах світу, є ПСС. Так, за даними епідеміологічних досліджень, близько третини хворих на ЦД 2 типу із США та Європи отримують препарати цієї групи [7, 8].

Причини неефективності пероральних протидіабетичних засобів

За первинної неефективності цукрознижувального засобу відсутній ранній контроль глікемії після початку лікування. Найчастіше це спостерігається в худих пацієнтів із низьким резервом β -клітин, які могли бути віднесені до категорії латентного автоімунного діабету в дорослих (LADA). Вторинна неефективність спостерігається в пацієнтів, які перестали реагувати на пероральний цукрознижувальний препарат (ПЦП) після багатьох років належного лікування. Її розвиток пов'язують з виснаженням β -клітин підшлункової залози, резерв яких постійно зменшується в міру прогресування ЦД 2 типу [9]. Відомо, що зі зниженням функції β -клітин пов'язані високий рівень HbA_{1c} і більша тривалість ЦД 2 типу. Саме зниження функції β -клітин є однією з основних причин неефективності багатьох класів цукрознижувальних засобів [10].

Зазвичай у пацієнта з нещодавно діагностованим ЦД 2 типу приблизно половина β -клітин уже втрачена. Щороку кількість β -клітин продовжує зменшуватися на 4-7%, причому цей показник може зростати в разі збільшення маси тіла, наявності таких супутніх станів, як синдром обструктивного апное уві сні, інфекції, стрес тощо.

Найпоширенішою є недостатня ефективність монотерапії або подвійної терапії. У такому випадку рекомендують додати або третій ПЦП, або інсулін [11].

Метформін і ПСС мають найбільший вплив на зниження рівня HbA_{1c} порівняно з іншими ПЦП. Наразі сучасні ПСС розглядаються як безпечні та розумні варіанти лікування ЦД 2 типу, оскільки здатні стимулювати секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози, що допомагає контролювати глікемію [12].

Механізм дії ПСС

Усі похідні сульфонілсечовини стимулюють ендогенну секрецію інсуліну шляхом блокади чутливих до аденозинтрифосфату калієвих іонних каналів (КАТР) на β -клітинах підшлункової залози. Особливість сучасних похідних сульфонілсечовини, як-от глімепірид, – зв'язування зі специфічним сайтом на каналі КАТР, завдяки чому відбувається алостеричне та менш виражене інгібування

КАТР, що пояснює знижений ризик розвитку гіпоглікемії порівняно із традиційними похідними сульфонілсечовини [13].

Клінічні докази

Феномен метаболічної пам'яті

За даними проспективного дослідження UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), а також дослідження ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), тривале лікування ПСС асоціювалося зі зниженням ризику розвитку мікроросудинних ускладнень [14, 15].

Також дослідження UKPDS дозволило встановити, що стійкі ускладнення ЦД 2 типу розвиваються навіть після досягнення глікемічного контролю, що отримало назву феномена метаболічної пам'яті. В її основі лежить

зв'язок між поганим метаболічним контролем і погіршенням функціональної спроможності ендогенних вазорепаративних систем, що може спричинити розвиток судинних ускладнень у майбутньому, тобто довгострокові переваги інтенсивного контролю глікемії можуть зберігатися навіть протягом багатьох років після припинення лікування [16].

Лікування сучасними ПСС доцільно розпочинати на ранніх стадіях ЦД 2 типу, що дозволить досягти максимального глікемічного контролю, а також отримати додаткові переваги за рахунок впливу на механізми метаболічної пам'яті [17]. ПСС блокуванням каналів NC (Ca-ATP) зменшують міграцію ендотеліальних клітин, послаблюючи в такий спосіб метаболічну пам'ять.

Також відомо, що ДНК клітини може зберігати інформацію про поганий метаболічний контроль, зокрема несприятливі наслідки

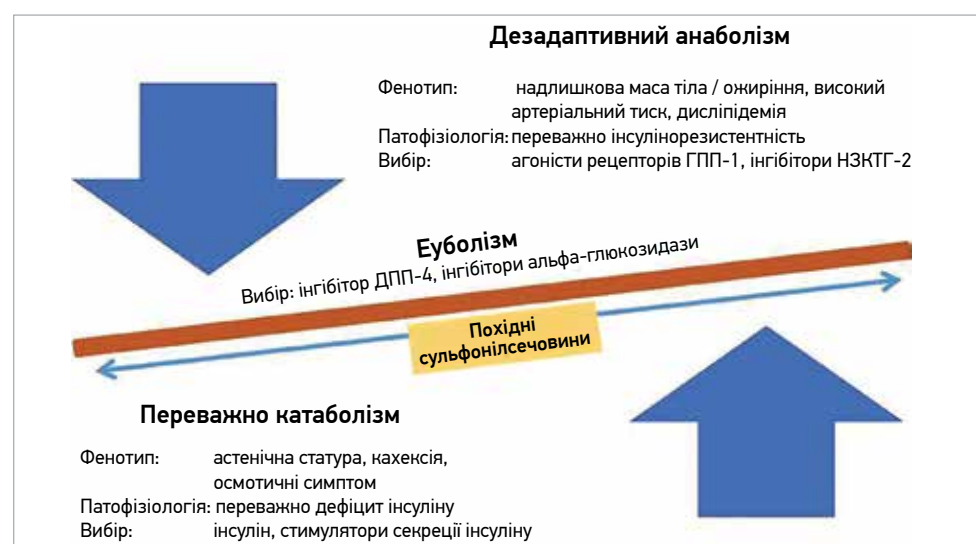


Рис. 1. Підхід до лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, що ґрунтується на концепції метаболічної підтримки

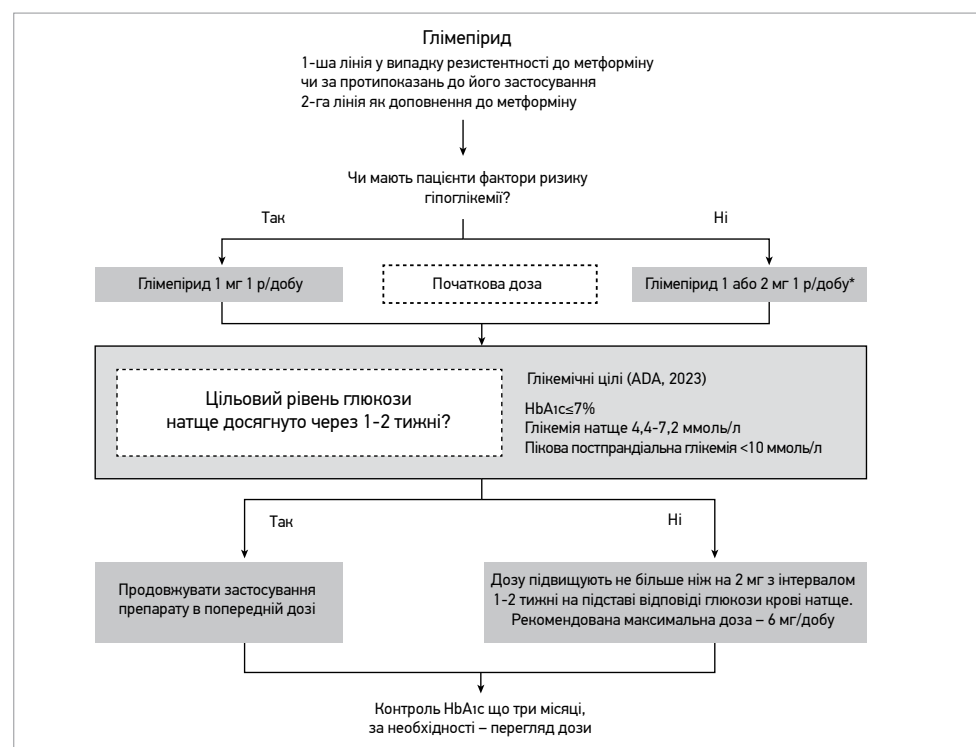


Рис. 2. Алгоритм початку терапії та титрування дози глімепіриду

Примітка: * за рекомендацією FDA. В Україні, відповідно до інструкції із застосування лікарського засобу, початкова доза глімепіриду становить 1 мг 1 р/добу.

гіперглікемії. Це може зменшити користь від майбутнього покращення контролю глікемії та сприятиме розвитку судинних ускладнень в органах-мішенях. Отже, раннє досягнення хорошого контролю діабету має вирішальне значення для запобігання віддаленим ускладненням. Ефект метаболічної пам'яті може бути більш значущим у пацієнтів із помірним або високим серцево-судинним ризиком, але без серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливо в осіб із нещодавно виявленим діабетом [18].

Дослідження глімепіриду

Сучасний ПСС глімепірид вважається не лише потужним, а й безпечним цукрознижувальним препаратом. Це підтверджують результати масштабного подвійного сліпого рандомізованого дослідження CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glibenclamide in Patients With Type 2 Diabetes) за участю пацієнтів із ЦД 2 типу та високим серцево-судинним ризиком, під час проведення якого порівнювали кардіо-судинну безпеку глімепіриду з інгібітором дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) лінагліптіном.

Аналіз первинної кінцевої точки (час до настання серцево-судинної смерті, розвитку нефатального інфаркту міокарда чи нефатального інсульту) виявив відсутність різниці між групами впродовж середнього періоду спостереження (6,3 року). Артеріальний тиск, рівні ліпідів, глюкози в плазмі натще та загальне зниження HbA_{1c} істотно не відрізнялися між групами [19].

У відкритому рандомізованому дослідженні GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study) вивчали тривалість утримання цільових показників HbA_{1c} не вище 7% у пацієнтів із ЦД 2 типу при додаванні до попередньої терапії метформіном таких препаратів, як глімепірид, ситагліптин, ліраглутид або інсулін гларгін. Середня тривалість спостереження становила 5 років. Первинною кінцевою точкою дослідження було досягнення рівня $HbA_{1c} \geq 7$.

Серед хворих, розподілених на прийом глімепіриду, менша частка досягла первинної кінцевої точки порівняно із ситагліптіном (72 vs 77% відповідно) [20]. Отже, глімепірид продемонстрував здатність забезпечити кращу стійкість глікемічного контролю порівняно із ситагліптіном.

Комбінації з метформіном

ПСС + метформін vs монотерапія метформіном. Поєднання ПСС із метформіном має вищу глікемічну ефективність порівняно з монотерапією метформіном (сукупна різниця між групами за рівнем HbA_{1c} становила 0,9%). Комбінація ПСС з іншим пероральним цукрознижувальним засобом надає можливість досягти середнього зниження HbA_{1c} на 1,62% [21].

ПСС + метформін vs тіазолідидіон + метформін. Пацієнти, які отримували комбінацію ПСС + метформін, продемонстрували вираженіше зниження HbA_{1c} порівняно з додаванням тіазолідидіону до метформіну [22]. Зокрема, додавання глімепіриду до метформіну зумовило швидше зниження рівня HbA_{1c} порівняно з додаванням піоглітазону ($p=0,024$) [23].

ПСС + метформін vs інгібітор ДПП-4 + метформін. Згідно з результатами метааналізу, глімепірид мав на 12% вищу глікемічну ефективність порівняно з інгібіторами ДПП-4 в комбінації з метформіном [24].

ПСС + метформін vs інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (НЗКТТ-2) + метформін. Глімепірид та емпагліфозин продемонстрували схоже зниження HbA_{1c} через 104 тижні лікування [25].

Продовження на стор. 4.

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Сучасні похідні сульфонілсечовини в лікуванні цукрового діабету 2 типу	3-4
Алгоритми менеджменту захворювань щитоподібної залози в сучасних умовах Ю.В. Булдигіна	6
Сучасний підхід до деінтенсифікації лікування цукрового діабету Б.М. Маньковський, Л.К. Соколова, В.І. Катеренчук	9-10
Новини фундаментальної ендокринології: від експерименту до клінічного впровадження М.Д. Тронько	11
Прагматична стратегія контролю цукрового діабету 2 типу: роль фіксованих комбінацій	15
Бемпедоева кислота: ефективність і безпека в лікуванні пацієнтів із гіперхолестеринемією та цукровим діабетом 2 типу В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко	16-18

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ	5, 25
Книжкова полиця	19
Новини світової медицини	21
Всесвітній день боротьби із шизофренією	30

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Назальна терапія гліциризином і манітолом: цитологічні та клінічні результати при хронічному риніті G. Pagliuca, V. Clemenzi, S. Martellucci та ін.	20-21
--	-------

АЛЕРГОЛОГІЯ

Фармакологія, розподілення частинок препарату та техніка введення інтраназальних кортикостероїдів при лікуванні алергічного риніту О.М. Радченко	24-25
---	-------

УРОЛОГІЯ

Канефрон® Н vs антибіотик у профілактиці післяопераційних інфекцій сечовивідних шляхів: результати рандомізованого дослідження S. Wawrysiuk, T. Rechberger, A. Kubik-Komar	26
--	----

НЬЮРЕКСАН®
Лікарський засіб

Комплексний препарат при підвищеній нервовій збудливості та розладах сну

Для дітей з 2-х років
та дорослих*



* Дітям віком від 2 до 12 років застосовується після консультації лікаря.

Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарський засіб, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

НЬЮРЕКСАН®, таблетки, PFI № UA/17415/01/01 від 17.05.2019 р. Склад: діючі речовини: Avena sativa D2 - 0,6 мг, Coffea arabica D12 - 0,6 мг, Passiflora incarnata D2 - 0,6 мг, Zinkum ionochelatum D4 - 0,6 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат, магній стеарат. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. Побічні реакції: в окремих випадках повідомлялося про гемічасові синдромні реакції. Виробник: «Біологічне Хайльміттель Хаель ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Ваален-Баден, Німеччина). Маєть затвердженню Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 15.03.2023 р.

НОВИНИ МОЗ

До кінця року МОЗ разом із партнерами планують забезпечити родинами близько 20% дітей із дитбудинків

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України попри тривалу війну продовжує працювати над реорганізацією та упорядкуванням будинків дитини та переведення дітей у сімейні форми виховання. До кінця поточного року МОЗ разом із Міністерством соціальної політики України та партнерами планують реалізувати цю політику та перевести в родини близько 20% дітей, які перебувають у дитячих будинках. Про це перший заступник міністра охорони здоров'я України Сергій Дубров розповів під час національного форуму «Родина для кожного», присвяченого Міжнародному дню захисту дітей.

«Забезпечити влаштування дітей із будинків дитини на усиновлення, під опіку, до прийомних сімей, дитячих будинків сімейного типу, а також надання інших потрібних послуг дітям та їхнім сім'ям є надважливим завданням для МОЗ. Зараз у системі охорони здоров'я 36 закладів, де перебувають діти віком до 3 років. Однак ми живемо в умовах повномасштабної війни, спричиненої росією, а наші діти вже понад 15 місяців прокидаються в зовсім іншій реальності. Сам процес усиновлення та переведення дітей до родин значно уповільнено через тривалу війну і небезпеку, яку вона несе», – сказав Сергій Дубров.

Від перших днів повномасштабної війни росія поранила щонайменше 1317 дітей, із них 1073 дитини отримали мінно-вибухові та вогнепальні травми. Переважно це складні комбіновані травми, політравми з ускладненим перебігом та потребою подальшої довготривалої реабілітації.

Уже 1200 маленьких пацієнтів було спрямовано до клінік Європи на спеціалізоване лікування та реабілітацію, а понад 500 дітей із дитячих будинків були евакуйовані із зон бойових дій.

Перший заступник міністра додав, що держава має ресурс і працює для забезпечення принципу інклюзивності для дітей з інвалідністю, аби в кожній громаді були створені спеціалізовані умови догляду та лікування таких дітей. Йдеться про створення медичних центрів реабілітації й паліативної допомоги в громадах. Саме в таких центрах зможуть надавати денну або постійну допомогу, забезпечувати освітній процес для дитини та можливість відпочити для батьків.

Раніше МОЗ повідомляло про процес реорганізації будинків дитини та упорядкування мережі цих закладів у поточному році.

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»»[©]

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- М.Д. Третьяков**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»»[©]

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами**В'ячеслав Килимчук**
Галина Теркун
Зоя МаймескулЛітературне редагування / коректура:
Анастасія Божко
Ірина Колесник
Дизайн/верстка:
Юлія Фітисова
Олена Дудко
Наталія Дехтяр-ДігузоваРедакція zu@health-ua.com
Відділ реклами та маркетингу zoya@health-ua.com
..... artemenko@health-ua.comВідділ передплати..... podpiska@health-ua.com

Адреса для листування

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

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

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку: травень 2023 р.

Замовлення № 1013380 Тираж 28 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

Тираж із 10.05.2022 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

ЗМІСТ

ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

Дієногест і його генеричний препарат

у лікуванні ендометріозу 28-29

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Рання діагностика стрес-асоційованих невротичних розладів

Г.Я. Пилягіна..... 33, 45

Клінічний досвід застосування патогенетичної схеми Brainy

на етапі реабілітації після інсульту

М.А. Тріщинська, Л.Б. Липовенко, Д.П. Погорілий та ін. 34-37

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Біорегуляційна корекція стану організму в пацієнтів із порушеннями,

спричиненими стресом

О.П. Мощич, П.О. Зорич, С.М. Кузнецова 32

Діагностика та лікування діабетичної ентероколопатії у пацієнтів

із цукровим діабетом 2 типу

Ю.З. Гуркало..... 41

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Комбінація омепразол-домперидон у лікуванні кислотозалежних

захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу:

дослідження PRIDE-2 39

Симпозіум AGA-PancreasFest з ендокринної

недостатності підшлункової залози..... 40

Нове у веденні пацієнтів із захворюваннями органів

шлунково-кишкового тракту

М.Б. Щербиніна, І.Г. Палій..... 46-47

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Нові потенційні антикоагулянти на основі інгібіторів фактора

згортання XIa

О.О. Мельник 27

ВИДАТНІ ПОСТАТІ

Згадуючи Вчителя – Людину, Вченого, Педагога та Лікаря

Д.К. Милославський, Л.М. Грідасова, О.М. Кулешова та ін. 42-44

СОЛІКВА – ШЛЯХ ДО КОНТРОЛЮ НАД ДІАБЕТОМ

Для пацієнтів, не компенсованих на поточній терапії*

СОЛІКВА порівняно з режимами інсулінотерапії базал-болус та премікс^{1,2}:

- ефективніше знижує рівень HbA1c
- рідше викликає епізоди гіпоглікемії, в тому числі нічні
- дозволяє зменшити добову дозу інсуліну
- попереджує набір та сприяє зниженню маси тіла**
- вводиться 1 раз на добу



*Маються на увазі дорослі пацієнти з ЦД 2 типу, що неконтрольовані на пероральних цукрознижувальних препаратах або базальному інсуліні.
** В дослідженні Tabák, A.G. et al. пацієнти із групи комбінації інсуліну гларгіну та ліксисенатиду знизили вагу в середньому на 0,3 кг до 24 тижня лікування, в той час як пацієнти на базал-болусному режимі набрали 0,6 кг. В дослідженні SoliMix комбінація інсуліну гларгіну та ліксисенатиду знижувала вагу в середньому на 0,7 кг до 26 тижня лікування, а премікс інсулін збільшував на 1,2 кг.
1. A. Tabák, J. Anderson, P. Aschner. Efficacy and Safety of iGlarLixi, Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide, Compared with Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: Propensity Score Matched Analysis. Diabetes Ther. 2020 Jan;11(1):305-318.
2. McCrimmon R, et al. Diabetes Obes Metab 2021;23:1221-31
Інформація про препарат СОЛІКВА[†], розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл+50 мкг/мл та 100 Од./мл +33 мкг. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інсуліни та їхні аналоги тривалої дії для ін'єкційного введення. Код АТС А10АЕ54. Фармакологічні властивості[†]. Препарат СОЛІКВА – це комбінація двох діючих речовин із взаємодоповнюючими механізмами дії для покращення контролю глікемії, а саме інсуліну гларгіну (аналог інсуліну, головною метою якого є контроль рівнів глюкози в плазмі крові натще) та ліксисенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль поспрандальних рівнів глюкози). Показання. Для лікування дорослих пацієнтів із недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу з метою покращення контролю глікемії як доповнення до дієти і вправ на додаток до метформіну з інгібіторами натрій-глюкозного котранспортеру

2-го типу або без них. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Спосіб застосування та дози[†]. Діапазон дозування становить 10-40 одиниць (шприц-ручка СОЛІКВА 10-40), або 30-60 одиниць (шприц-ручка СОЛІКВА 30-60). Дозування повинно підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його титрування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксисенатиду підвищується або знижується разом з дозуванням інсуліну гларгіну. Ін'єкція препарату СОЛІКВА повинна здійснюватись один раз на добу в межах однієї години перед їжею. Побічні реакції[†]. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялось під час лікування препаратом СОЛІКВА, були гіпоглікемія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Упаковка. № 3: по 3 мл у картриджі, вмонтованому у одноразову шприц-ручку, по три шприц-ручки у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом.
[†] Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату СОЛІКВА (розчин для ін'єкцій, 1 мл розчину містить 100 Од інсуліну гларгіну та 50 мкг ліксисенатиду, або 100 Од інсуліну гларгіну та 33 мкг ліксисенатиду). РП в Україні № UA/16775/01/01 та № UA/16774/01/02. Наказ МОЗ України №2732 від 09.12.2021.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

Сучасний підхід до деінтенсифікації лікування цукрового діабету

Продовження. Початок на стор. 9.

БІ <50 Од можуть бути переведені на ФК без додаткових застережень з метою спрощення терапії. Особи з HbA_{1c} >7,0-10% можуть бути переведені на ФК, якщо доза БІ складає 45-50 Од, а частка ПІ – <30% (або 20 Од/день). Для пацієнтів з HbA_{1c} >10% перехід вважається недоцільним.

Окрім того, важливо оцінювати динаміку HbA_{1c} з урахуванням впливу супутніх факторів.

Якщо HbA_{1c} знижується на тлі попередньої інсулінотерапії, перехід є доцільним. При стабільному HbA_{1c} на тлі попередньої або щораз більшої дози перехід також варто вважати доцільним. У разі повільного зростання HbA_{1c} на тлі попередньої дози перехід на ФК вважається недоцільним.

Слід зауважити, що рівень HbA_{1c} 8,5-10% не є протипоказанням для переведення на ФК. У пацієнтів, які мають стабільно високий рівень HbA_{1c} на премікс-інсуліні чи базис-болуосному режимі, за відсутності динаміки HbA_{1c} і за збільшення дози інсуліну перехід на ФК може бути проведений з метою спрощення терапії та впливу на апетит, масу тіла. В частки таких хворих після переходу на ФК вдається поліпшити глікемічний контроль.

До недоліків інтенсифікованого режиму інсулінотерапії при ЦД 2 типу щодо дозування інсуліну належать можлива занадто велика доза БІ (гіпербазалізація), відсутність абсолютного дефіциту інсуліну, зв'язку між хлібною одиницею, дозою ПІ, гіперінсулінізація, інсулінорезистентність, надтитрування інсуліну без досягнення глікемічних цілей, а також те, що доза ПІ часто буває емпіричною.

Використання болуосного інсуліну за ЦД 2 типу не є патогенетично виправданим унаслідок відсутності кореляції між дозою та хлібною одиницею. Крім того, титрування дози болуосного інсуліну за показниками глікемії часто не є успішним, не супроводжується зниженням глікемії, але зумовлює надмірне зростання дози, гіперінсулінемію, ризик гіпоглікемії. Призначень болуосу потрібно уникати. Разову дозу болуосу >14 Од слід вважати неправильною. Варто зауважити, що зниження надмірно високих доз зазвичай не супроводжується погіршенням глікемічного контролю.

Доза БІ регламентується максимальною дозою ФК та можливою потребою в подальшому титруванні. При спрощенні терапії у більшості випадків клінічно виправданою є доза БІ до 45-50 Од залежно від якості глікемічного контролю. Для компенсованих пацієнтів із невисокою часткою інсуліну короткої дії (<25-30%) можливо розглянути перехід за дози БІ до 60 Од/день.

Важливо враховувати попередню / поточну динаміку дози інсуліну: стабільна доза – перехід можливий, слід визначитися з початковою дозою; доза, яка збільшується, – перехід можливий з урахуванням поточної дози, контролю глікемії та супутніх чинників; доза, яка зменшується, – перехід доцільний, насамперед для відміни ПІ.

За поєднання двох факторів (динаміки HbA_{1c} та дози інсуліну) перехід на ФК є доцільним при стабільних дозах інсуліну та глікемії, а також у разі поліпшення HbA_{1c} на тлі стабільних доз, зменшення доз інсуліну без погіршення глікемічного контролю, збільшення доз інсуліну без зміни якості контролю. Перехід на ФК слід вважати недоцільним при погіршенні якості глікемічного контролю.

Відповідно до рекомендацій ADA/EASD/AACE, для пацієнтів, що отримують БІ, за досягнення дози 0,5 Од/кг/день (40 Од/день) рекомендовано розглянути зміну терапії. Пріоритетом є додавання аРГПП-1 (перехід на ФК). Цю рекомендацію можна переносити і на складніші режими терапії. Доцільно розглядати перехід на ФК у пацієнтів, котрі отримують ББІ, які в процесі титрування досягають дози БІ 40 Од/день (0,5 Од/кг/день).

Одним із головних супутніх факторів, що впливають на можливість переведення пацієнта зі складних режимів інсулінотерапії на ФК, є маса тіла. Ліміт – винятково ІМТ <19,0 кг/м². Що більшою є маса тіла, то доцільнішим буде перехід на ФК (з аРГПП-1). Водночас нормальна маса тіла не зменшує доцільності застосування ФК, а збільшення маси тіла – додаткова перевага на користь переходу на ФК незалежно від досягнення контролю глікемії. Зниження маси тіла потребує додаткової оцінки. Якщо воно відбувається на тлі оптимальних показників глікемії, дієтичних обмежень та модифікації стилю життя, застереження щодо переходу на ФК відсутні. Якщо втрата маси тіла відбувається на тлі поганого глікемічного контролю або за його погіршення, перехід на ФК не є доцільним.

Набагато менш значимий фактор – тривалість ЦД і час перебування на інсулінотерапії, які не відіграють суттєвої ролі в можливості переходу на ФК. Із клінічного погляду доцільнішим є ранній період – запобігання надмірній титрації інсуліну, збереження синтезу С-пептиду.

Іншими супутніми факторами, що можуть впливати на можливість переведення пацієнта на ФК, є коморбідність та стиль життя. Хронічна хвороба нирок і протеїнурія –

Таблиця 2. Позитивна динаміка HbA_{1c}, ГПН, маси тіла та дози інсуліну

Показники	ББІ (n=101)		БІ + GLP-1RA (n=102)		БІ + гліфлозин (n=102)	
	Зміни порівняно з базовим рівнем	p	Зміни порівняно з базовим рівнем	p	Зміни порівняно з базовим рівнем	p
HbA _{1c} , %	-0,6±0,9	0,005	-0,6±0,7	<0,001	-0,6±0,8	<0,001
Глюкоза натще, мг/дл	-19±47	0,011	-20±44	<0,001	-22±39	<0,001
Маса, кг	0,2±1,5	0,159	-2,0±4,1	0,001	-0,7±2,2	0,765
Денна доза інсуліну, Од	11,5±7,1	0,041	-24,3±13,1	<0,001	-24,2±13,0	0,001

Таблиця 3. Результати дослідження Croatia study

Показники	Вихідні рівні			Спостереження			p
	m	SD	M	m	SD	M	
ІМТ	34,75	4,39	34,35	33,73	4,50	33,02	<0,01
HbA _{1c}	8,63	1,41	8,40	8,40	1,36	7,50	<0,01
ГПН	8,71	3,07	8,10	8,10	2,25	6,90	<0,01
Постпрандіальна глюкоза	11,72	2,82	11,70	11,70	2,14	9,40	<0,01

це додаткові фактори на користь переходу зі складних режимів інсулінотерапії на ФК. Такими самими факторами можна вважати перенесений інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, лабільний перебіг діабету та гіпоглікемії. До факторів, пов'язаних зі стилем життя, належать нерегулярне харчування та лабільний режим дня, при цьому вік, стать, етнос не є критеріями вибору.

Може постати таке запитання: чи не належить С-пептид до факторів, що впливають на можливість переведення на ФК. Якщо він є низьким, це може стати маркером інсулінової секреції. Низький рівень С-пептиду свідчить про низьку секрецію інсуліну. За низького рівня С-пептиду передбачається зниження інкретинового ефекту секреції інсуліну. Однак варто зауважити, що тривалість напівжиття інсуліну складає ≈6 хв, тоді як така С-пептиду становить ≈30-35 хв. Лабораторія визначає базальний рівень С-пептиду, який може суттєво відрізнятися від стимульованого. Основним ендогенним стимулятором секреції інсуліну є ГПП-1. Секреція інсуліну – не єдиний механізм дії аРГПП-1. Цукрознижувальний ефект реалізується за рахунок гальмування моторики шлунково-кишкового тракту, пригнічення апетиту, зниження секреції глюкагону тощо.

Що стосується протипоказань для переведення пацієнта зі складних режимів інсулінотерапії на ФК, то основними з них можна вважати гострий панкреатит, панкреанекроз, зловживання алкоголем, діабетичний кетоацидоз. Також слід проводити оцінку ризиків за високого рівня тригліцеридів (маркер розвитку гострого панкреатиту).

Якщо пацієнти приймали попередню цукрознижувальну терапію, варто відмінити інгібітори ДПП-4, похідні сульфонілсечовини (решта – без змін). Також важливо враховувати попередній досвід аРГПП-1.

Перехід на ФК можна проводити відповідно до такого простого алгоритму: якщо доза БІ складала <30 Од, доза ФК має бути 20 Од (персикова ручка, 100/50); якщо доза БІ становила 31-50 Од, доза ФК має бути 30 Од (оливкова ручка, 100/33). Також слід врахувати таке: якщо використовується НПХ-інсулін, його дозу потрібно зменшити на 20% (табл. 4). У разі складнішого алгоритму враховується рівень HbA_{1c}.

Таблиця 4. Алгоритм переходу на ФК

Доза БІ	Стартова доза ФК і ручка	
До 30 Од	20 Од – персикова ручка	
31-40 Од	HbA _{1c} <7,0%	HbA _{1c} >7,0%
	20 Од – персикова ручка	30 Од – оливкова ручка
	доза ПІ >30%	доза ПІ <30%
41-50 Од	20 Од – персикова ручка	
	30 Од – оливкова ручка	
51-60 Од	HbA _{1c} <7,0%	HbA _{1c} >7,0%
	30 Од – оливкова ручка	

Отже, перехід на ФК доцільний/можливий для пацієнтів із ЦД 2 типу на традиційному чи базис-болуосному режимі з рівнем HbA_{1c} до 8,5-10% із добовою дозою БІ в межах 45-50 Од із метою спрощення схеми інсулінотерапії та поліпшення якості глікемічного контролю. Інші фактори мають враховуватися, але не є серйозними чинниками. Протипоказання до переходу визначаються згідно з такими до компонентів ФК.

Підготував **Олександр Соловійов**

Особливості застосування фіксованої комбінації інсуліну гларгін-100 та ліксисенатиду для деінтенсифікації складних режимів інсулінотерапії у пацієнтів із ЦД 2 типу

РЕЗОЛЮЦІЯ НАРАДИ ЕКСПЕРТІВ

За результатами обговорення експерти ухвалили таку резолюцію:

1. Деінтенсифікація або спрощення ін'єкційної діабетичної терапії (інсулінотерапії) визначається як перехід до менш складних альтернативних варіантів з метою зменшити тягар лікування (без шкоди для ефективності та безпеки), а також за потреби досягти більш амбітної індивідуалізованої мети HbA_{1c}.
2. Для пацієнтів старшого віку з ЦД 2 типу деінтенсифікація складного режиму інсулінотерапії може стати необхідною у зв'язку зі зниженням здатності самостійного виконання багаторазових щоденних ін'єкцій та складнощами із проведенням самоконтролю.
3. Водночас стратегія спрощення повинна включати широке коло людей, а не просто літніх або немічних. З метою покращення клінічних результатів: зменшення ризику гіпоглікемії та поліпшення якості життя – для кожного пацієнта з ЦД 2 типу, який отримує складний режим інсулінотерапії, питання спрощення терапії має регулярно, але не рідше 2 р/рік, переглядатися. Рішення щодо спрощення приймається індивідуально для кожного пацієнта.
4. Дані міжнародних рандомізованих досліджень та досліджень реальної практики свідчать, що переведення пацієнтів зі складних режимів інсулінотерапії на фіксовану комбінацію базального інсуліну гларгін 100 Од/мл та аРГПП-1 ліксисенатиду сприяє покращенню всіх параметрів глікемічного контролю, досягненню індивідуального цільового рівня HbA_{1c} зі зменшенням маси тіла, ризику гіпоглікемії, дози інсуліну та навантаження від лікування.
5. Перехід на фіксовану комбінацію базального інсуліну гларгін 100 Од/мл та аРГПП-1 ліксисенатиду доцільний та можливий для пацієнтів з ЦД 2 типу, які застосовують премікс-інсуліни або базис-болуосний режим інсулінотерапії з рівнем HbA_{1c} до 10% та добовою дозою базального інсуліну до 60 Од з метою спрощення схеми інсулінотерапії та поліпшення якості глікемічного контролю.
6. Додатковим фактором на користь переведення пацієнтів зі складних режимів інсулінотерапії є епізоди гіпоглікемічних станів у пацієнта, потреба у запобіганні збільшенню маси тіла.
7. Інші фактори, як-от вік пацієнта, маса тіла, ІМТ, тривалість ЦД, тривалість інсулінотерапії, рівень С-пептиду, коморбідність, не є серйозними лімітуючими чинниками.
8. Протипоказання до переводу визначаються протипоказаннями до компонентів фіксованої комбінації, а саме гострий панкреатит, панкреанекроз, зловживання алкоголем, діабетичний кетоз та кетоацидоз.

Новини фундаментальної ендокринології: від експерименту до клінічного впровадження

Незважаючи на складні для нашої країни часи, вітчизняна ендокринологічна наука продовжує рухатися в ногу із часом. Після тривалої перерви популярний національний освітній проєкт «Школа ендокринолога» продовжує свою роботу. 23-25 квітня в онлайн-форматі було проведено друге із п'яти запланованих цього року засідань. Три дні, впродовж яких тривало чергове засідання школи, були насичені інформативними й цікавими доповідями, що містили сучасні дані та практичні рекомендації щодо лікування різноманітних ендокринних порушень. Жваву увагу учасників форуму привернула доповідь віцепрезидента НАМН України, члена-кореспондента НАН України, академіка НАМН України, директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук, професора Миколи Дмитровича Тронько, присвячена сучасним напрямкам наукових досліджень у сфері ендокринології.



М.Д. Тронько

Розпочинаючи свій виступ, спікер підкреслив таке: незважаючи на чималі наукові здобутки, пандемію цукрового діабету (ЦД) ніяк не вдається взяти під контроль. Розповсюдженість захворювання продовжує прогресивно зростати; наслідки складно передбачити. За прогнозами Міжнародної федерації діабету (IDF), до 2045 року загальна кількість хворих на ЦД у світі зросте на 48% і досягне чисельності 692 млн осіб, що матиме катастрофічний вплив на системи охорони здоров'я та економіки країн. Уже сьогодні наслідки діабету приголомшують. За останніми даними, наведеними в атласі IDF, діабет кожні 2 хв спричиняє інсульт, кожні 80 с – ішемічну серцеву подію, кожні 10 хв – ниркову недостатність, кожні 5 хв – ампутацію нижньої кінцівки, кожні 6,5 хв – смерть. Нещодавно президент Американської діабетичної асоціації (ADA) доктор Реуш зазначила: «Ми не можемо прийняти цю траєкторію. Ми повинні змінити цю криву».

Безсумнівно, діабет є надзвичайно актуальною та пріоритетною проблемою не лише для медичних працівників, а й суспільства загалом, тому сьогодні науковці докладають чимало зусиль, спрямованих на поглиблене вивчення патогенезу та лікування цього захворювання. Наразі основними напрямками наукових випробувань є молекулярні механізми дії гормонів; системи внутрішньоклітинної сигналізації; патогенетичні аспекти генезу ЦД та інших ендокринних захворювань; інноваційні технології у лікуванні ЦД.

Перспективи застосування стовбурових клітин за ЦД

Основні розробки в цій тематиці проводяться за 4-ма напрямками:

- удосконалення препаратів інсуліну шляхом створення їхніх аналогів за допомогою генно-інженерної технології;
- удосконалення способів доставки інсуліну завдяки розробці аерозольних форм для введення спеціальними інгаляторами чи розробці пероральних форм, попередньо іммобілізованих у полімерному гідрогелі;
- використання стовбурових клітин як практично необмеженого джерела фізіологічного заміника первинних острівців Лангерганса;
- використання секретому та екзосом стовбурових клітин для лікування діабету.

Стовбурові клітини мають дві унікальні фундаментальні властивості: високий потенціал самовідновлення та диференціювання. Стовбурові клітини, що входять до складу морули, забезпечують формування ембріональних стовбурових клітин, гемопоетичних стовбурових клітин, мезенхімальних стовбурових клітин і мультипотентних дорослих стовбурових клітин-попередників. Мезенхімальні стовбурові клітини можуть бути отримані з різних джерел, включаючи кістковий мозок, молочні зуби, жирову тканину та пуповину. Їхня функція здебільшого пов'язана із секрецією різних розчинних факторів (факторів росту, цитокінів) і позаклітинних везикул, здатних здійснювати терапевтичні ефекти. До зареєстрованих терапевтичних можливостей секретому мезенхімальних стовбурових клітин належать нейропротекція, прискорення загоєння ран, індукція ангиогенезу, пригнічення запалення та запобігання апоптозу клітин.

Клітинні технології у разі ЦД 1 типу

Клітинні технології при ЦД 1 типу включають такі методики, як трансплантація острівців підшлункової залози (Edmonton Protocol); трансплантація стовбурових клітин для регенерації острівців підшлункової залози (трансплантація клітин, спрямовано диференційованих *in vivo*); використання секретому й екзосом стовбурових клітин; клітинна терапія ускладнень за ЦД 1 типу.

Клітинна терапія ускладнень при ЦД 1 типу широко досліджується, створюючи підґрунтя для її застосування в клінічній практиці. Її перспективними напрямками

є відновлення серцево-судинної системи, судин сітківки, поліпшення трофіки при нейропатії, реваскуляризація нирок, відновлення нейронів головного мозку та реваскуляризація мікроциркуляторного русла, реваскуляризація при діабетичній стопі.

Зокрема, було показано, що мезенхімальні стовбурові клітини, введені пацієнтам із синдромом діабетичної стопи, здатні мігрувати до травмованих / уражених ділянок, впливати на регенерацію тканин завдяки секретії трофічних факторів і паракринних медіаторів, мають імуносупресивні властивості за рахунок синтезу імуномодельовальних речовин. Доставку мезенхімальних стовбурових клітин до тканин-мішеней можна здійснювати шляхом безпосереднього нанесення на рану, внутрішньом'язової, внутрішньовенної або внутрішньоартеріальної ін'єкції.

Спільними зусиллями фахівці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України та Медичного факультету Університету штату Індіана провели дослідження з вивчення можливостей застосування автологічних клітин стомально-жирової тканини, отриманих за допомогою системи виділення клітин ICELLATOR™, з метою лікування кричної ішемії кінцівок. Через 6 тиж після введення автологічних клітин стромально-жирової тканини більшість пацієнтів повідомили про зменшення болю за анкетною FS-36, поліпшення показників фізичного й емоційного стану зі збереженням ефекту до 3 міс. Також спостерігалось покращення васкуляризації на нижніх кінцівках.

Введення одержаних із кісткового мозку стовбурових клітин зумовлює чітке підвищення рівня інсуліну у відповідь на збільшення рівня глюкози.

Введення отриманих із кісткового мозку стовбурових клітин спричиняє чітке підвищення рівня інсуліну, який зростає зі збільшенням рівня глюкози.

Актуальні проблеми клітинної терапії у разі ЦД 1 типу

Клітини-замінники повинні мати здатність синтезувати, накопичувати та виділяти інсулін за потреби (насамперед на зміни рівня глюкози). Їхня проліферативна здатність має бути добре контрольованою для виключення можливої гіперінсулінемічної гіпоглікемії за рахунок збільшення маси β-клітин *in vivo*. Пересаджені клітини мають уникати деструкції імунною системою реципієнта.

Щитоподібна залоза та радіація

Однією з загальних проблем сучасної ендокринології є вивчення особливостей розвитку та прогресування онкологічної патології щитоподібної залози (ЩЗ). Сьогодні фахівці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» разом із колегами із США та Японії вивчають участь мутації BRAF, RAS, RET, TERT у патогенезі раку ЩЗ. На підставі проведених досліджень було встановлено участь у патогенезі папілярного раку ЩЗ мутацій за трьома сайтами RET (RET/PTC1, RET/PTC2 та RET/PTC3), які зумовлюють активацію RAS-Raf-MAP сигнального каскаду. Водночас мутація RET/PTC1 є характерною для класичної папілярної форми раку ЩЗ, а RET/PTC3 – для солідної форми раку ЩЗ. RET/PTC1 частіше спричиняє розвиток раку у віці 16-30 років, RET/PTC3 – у віці до 15 років.

Із 2014 року розпочато велику роботу з визначення повної геномної характеристики радіаційно-індукованого тиреоїдного раку. До банку тканин увійшли 500 зразків папілярних карцином українсько-американської когорти пацієнтів (з нашого боку це були пацієнти із Чернігівської, Житомирської, Київської областей та м. Києва, народжених до та після аварії на ЧАЕС). Мета проєкту – надати «агностичну» всебічну комплексну геномну характеристику радіаційно-індукованого тиреоїдного раку. Частота мутаційних подій за спонтанного та радіогенного раку ЩЗ значно відрізнялася (табл.)

Таблиця. Частота мутаційних подій за спонтанного та радіогенного раку ЩЗ

Спонтанний папілярний рак ЩЗ	Чернобильський папілярний рак ЩЗ
BRAF, точкова мутація (29-69%)	BRAF, точкова мутація (0-16%)
RET перебудови (13-43%)	RET перебудови (50-86%)
RET точкові мутації (0-21%)	RET точкові мутації (0-10%)

Згодом планується провести вивчення часової динаміки ризику розвитку раку ЩЗ і впливу модифікувальних факторів у період 13-30 років після опромінення; розробку нових моделей для врахування невизначеностей індивідуальних дозових оцінок при аналізі «доза-ефект»; молекулярно-біологічні та генетичні дослідження на основі матеріалів проєкту.

Ендокринні прояви COVID-19 COVID-19 та ЩЗ

Інфекція SARS-CoV-2 уражає та ушкоджує чимало органів і систем людини. У хворих на COVID-19 також спостерігаються прояви ендокринних розладів, включаючи патологію ЩЗ, що свідчить про можливий причинно-наслідковий зв'язок між цими станами. Також ураження ЩЗ при COVID-19 пов'язують з високим рівнем експресії у її тканинах мембранных рецепторів ACE2 та TMPRSS2, необхідних для проникнення вірусу SARS-CoV-2 до клітини. Спричинити запалення ЩЗ можуть аномальні імунні реакції та цитокіновий шторм, пов'язані з COVID-19. Порушення функції ЩЗ у разі COVID-19 можуть проявлятися у вигляді тиреотоксикозу чи гіпертиреозу. Тиреотоксикоз за відсутності болю в щиті є частим явищем у пацієнтів, госпіталізованих щодо COVID-19, а також предиктором обтяженого перебігу захворювання.

Також порушення функції ЩЗ при COVID-19 пов'язують із впливом на вісь «гіпоталамус-гіпофіз-ЩЗ». Це може бути як пряме ушкодження клітин гіпоталамуса й передньої частини гіпофіза вірусом SARS-CoV-2, так і непряме ушкодження внаслідок дії прозапальних цитокінів та медіаторів запалення.

COVID-19 і ЦД

ЦД є загальноприйнятим фактором ризику, який сприяє не лише підвищенню тяжкості та смертності пацієнтів із COVID-19, а й пов'язаний з розвитком поліорганної недостатності. Це свідчить про взаємообтяжувальний вплив COVID-19 і діабету. ЦД і його ускладнення в пацієнтів із COVID-19 пов'язані з подальшим вивільненням глюкокортикоїдів, катехоламінів і прозапальних цитокінів, які спричиняють потужний вплив на гіперглікемію.

Результати нещодавніх досліджень показали, що довгострокові наслідки COVID-19 включають не лише низку легеневих і позалегеневих ускладнень, а й сприяють розвитку різноманітних захворювань. Після гострої фази COVID-19 спостерігається підвищення ризику розвитку діабету та серцево-судинних захворювань, зокрема в осіб віком ≥ 65 років, а також у пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням.

На сьогодні достовірно встановлено, що захворюваність на діабет значно зростає у перші 30 днів після гострої інфекції SARS-CoV-2. Втім, наразі невідомі молекулярні аспекти такого зв'язку.

Накопичені результати досліджень свідчать про такі механізми, які можуть бути відповідальними за збільшення частоти діабету в пацієнтів із тривалим COVID-19:

- руйнування екзокринних та ендокринних клітин підшлункової залози, спричинені інфекцією SARS-CoV-2;
- трансдиференціювання β-клітин підшлункової залози шляхом активації сигнальних шляхів;
- індукування аутоімунного ушкодження і стимуляція запалення.

Утім, ці дані потребують подальших досліджень для остаточного їх підтвердження.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

РАЦІОНАЛЬНІ КРОКИ ДЛЯ КОМПЕНСАЦІЇ ЦД 2*



метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг



КОМБІНАЦІЯ МЕТФОРМІНУ ТА ГЛІМЕПІРИДУ

*Standards of Medical Care in Diabetes—2022

Глімерія-М - Р.П. МОЗ України № UA/19539/01/01 від 18.07.2022. Метафора - Р.П. МОЗ України № UA/18164/01/03 від 26.06.2020.

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

В.О. Сергієнко, д.м.н., професор, О.О. Сергієнко, д.м.н., професор, кафедра ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Бемпедоева кислота: ефективність і безпека в лікуванні пацієнтів із гіперхолестеринемією та цукровим діабетом 2 типу



В.О. Сергієнко

О.О. Сергієнко



Пацієнти із цукровим діабетом (ЦД) і діабетичною (атерогенною) дисліпопротеїнемією (ДЛП) мають високу схильність до розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Низкою настанов і рекомендацій щодо атеросклеротичних ССЗ (АССЗ) підтверджено належність хворих на ЦД до категорії високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику, а також переваги холестеринознижувальної терапії, а саме досягнення відповідного цільового значення холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) із метою профілактики АССЗ у цих пацієнтів. Проте пацієнти з дуже високим ризиком розвитку ССЗ частіше не досягають своєї терапевтичної мети, особливо це стосується хворих на ЦД.

Усі сучасні міжнародні настанови розглядають статини як медикаментозну терапію першої лінії для первинної та вторинної профілактики АССЗ, однак їхнє призначення може супроводжуватися розвитком низки побічних ефектів, у т. ч. на додаток до діабетогенних, з боку опорно-рухового апарату й печінки. Ліпідознижувальна терапія (а саме використання статинів) пов'язана з довгостроковими патофізіологічними змінами гомеостазу глюкози та розвитком ЦД 2 типу. З огляду на важливість проведення гіполіпемічної терапії для хворих із діабетичною (атерогенною) ДЛП здійснюється інтенсивний пошук нових лікарських засобів (ЛЗ). Актуальні дослідження зосереджені на пошуку нових нестатинових ліпідомодифікувальних ЛЗ.

У таблиці наведено також ефективність холестеринознижувальних методів лікування (Biolo et al., 2022).

Таблиця. Ефективність холестеринознижувальних методів лікування (Biolo et al., 2022)

Лікування	Середнє зниження ХС ЛПНЩ (%)
Статини середньої інтенсивності	≈30
Статини високої інтенсивності	≈50
Статини високої інтенсивності + езетиміб	≈65
Інгібітор PCSK9	≈60
Інгібітор PCSK9 + статини високої інтенсивності	≈75
Інгібітор PCSK9 + статини високої інтенсивності + езетиміб	≈85
Бемпедоева кислота	≈30
Бемпедоева кислота + статини з максимальною переносимістю	≈15
Бемпедоева кислота + езетиміб	≈45
Бемпедоева кислота + статинотерапія помірної інтенсивності + езетиміб	≈60

Примітка: PCSK9 – пропротеїнова конвертаза субтилізін/кексинового типу 9.

Бемпедоева кислота (8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethyl pentadecanedioic acid, ETC-1002) є невеликою молекулою з унікальним механізмом впливу на шляхи метаболізму ХС, жирних кислот (ЖК) і вуглеводів. Бемпедоева кислота належить до нестатинових гіполіпемічних засобів, що знижують рівень ХС ЛПНЩ. Бемпедоева кислота (Nexleto® у США, Nilemdo® в Європейському Союзі (ЄС), Daiichi Sankyo; Esperion) (ETC-1002; ESP55016) є першою в своєму класі невеликою молекулою, яка знижує рівень ХС ЛПНЩ. Використання бемпедоевої кислоти схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) у 2020 році. Згідно з рекомендаціями FDA, лікарський препарат застосовують перорально 1 р/добу в дозі 180 мг як доповнення до статинів із максимальною переносимістю в дорослих із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (ГХС) або діагностованим АССЗ, які потребують додаткового зниження рівня ХС ЛПНЩ. У ЄС ліцензовані показання дещо відрізняються, зокрема, бемпедоева кислота використовується в дорослих із первинною ГХС (сімейною/несімейною) чи комбінованою (змішаною) ДЛП у поєднанні зі статинами та іншими гіполіпемічними методами лікування або без них у пацієнтів, які не можуть досягти цільових показників ХС ЛПНЩ за допомогою монотерапії максимально переносимими дозами статинів чи

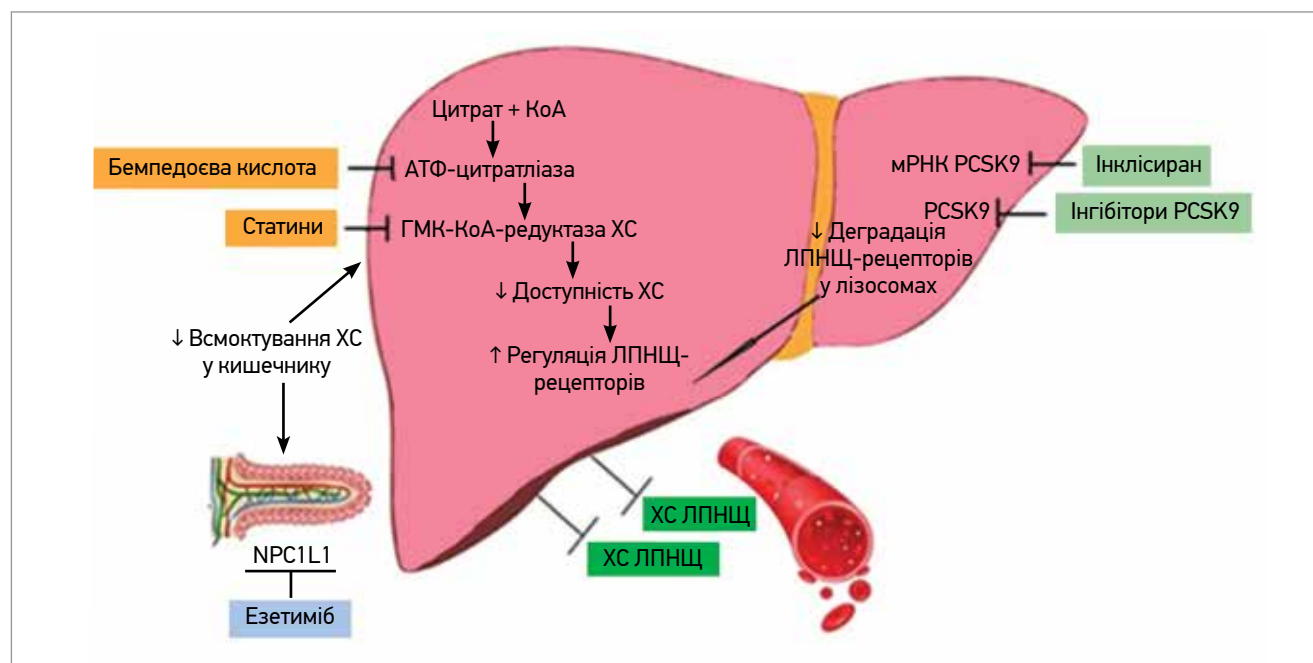


Рис. Механізм дії основних нестатинових гіполіпемічних препаратів (Bardolia et al., 2021)

Примітки: мРНК PCSK9 – матрична рибонуклеїнова кислота PCSK9; NPC1L1 – білок Nieman-Pick C1-Like 1.

в поєднанні з іншими гіполіпемічними методами лікування; за непереносимості та/або протипоказань до призначення інгібіторів 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази).

Механізми дії бемпедоевої кислоти

Сприятливий вплив бемпедоевої кислоти на метаболізм і запальні процеси тісно пов'язаний із модуляцією двох ключових ферментів, які регулюють ліпідний, вуглеводний та енергетичний обмін. По-перше, бемпедоева кислота пригнічує активність аденозинтрифосфат-цитратліази (ACLY) в печінці – фермента, який регулює надходження позамітохондріального цитрату для синтезу ліпідів. По-друге, бемпедоева кислота активує аденозинмонофосфат (АМР)-активовану протеїнкіназу (АМРК) – ключову кіназу, яка контролює енергетичний гомеостаз і запальні процеси на рівні всього організму. Поєднання цих двох молекулярних ефектів призводить до виразного впливу на синтез ХС ЛПНЩ і процеси системного запалення, що є особливо актуальним при метаболічному синдромі та ЦД.

На рисунку наведено механізм дії основних нестатинових гіполіпемічних препаратів, що використовуються в лікуванні ГХС (Bardolia et al., 2021).

Пригнічення регуляції ACLY. Бемпедоева кислота є проліками, перетворюється в печінці на активну форму – бемпедоїл-КоА; це відбувається за участю дуже довголанцюгової ацил-КоА-синтети-1 (ACSVL1) – фермента, локалізованого в гепатоцитах, але повністю відсутнього в послимугованих м'язах. Активна речовина ETC-1002 пригнічує активність ACLY, яка знаходиться на перетині шляхів метаболізму глюкози та ліпідів, регулюючи процеси глюконеогенезу і ліпогенезу. Бемпедоїл-КоА завдяки прямому інгибуванню ACLY пригнічує синтез стеролів і ЖК *de novo*. Цитоплазматична ACLY сприяє перетворенню цитрату – продукту мітохондріального циклу Кребса – в оксалоацетат і ацетил-КоА (попередник

ліпогенезу та синтезу стеролів), а зменшення доступності оксалоацетату знижує процеси глюконеогенезу, продукцію глюкози в печінці. Ліпогенез досягається шляхом утворення малоніл-КоА за допомогою ацетил-КоА-карбоксилази (ACC) і подальшого синтезу ЖК і тригліцеридів (ТГ). Синтез ХС відбувається утворенням 3-гідроксил-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) і мевалонової кислоти за допомогою ГМГ-КоА-редуктази, яка є мішенню для статинів. Ефекти бемпедоевої кислоти на синтез ХС схожі на такі статинів, однак виявляються на вищому рівні щодо впливу на метаболічний синтетичний шлях. Інгібування цитоплазматичною ACLY бемпедоїл-КоА зумовлює гальмування синтезу ХС і компенсаторне збільшення кількості ЛПНЩ-рецепторів на мембранах гепатоцитів, що призводить до підвищення кліренсу циркулювальних ЛПНЩ. ACSVL1 не експресується в послимугованих м'язах, що перешкоджає перетворенню ETC-1002 на її активну форму, тому в скелетних м'язах бемпедоева кислота не має спричинити м'язових розладів, пов'язаних із пригніченням синтезу ХС.

Посилення регуляції активності АМРК. Бемпедоева кислота (на додаток до пригнічення ACLY в печінці бемпедоїл-КоА) безпосередньо активує АМРК – основний регулятор рівня глюкози й енергетичного гомеостазу в організмі. Активація АМРК знижує швидкість ключових ферментів глюконеогенезу, як-от глюкозо-6-фосфатаза та фосфоенолпіруваткарбоксикиназа. Крім того, пригнічення ACLY сприяє зниженню продукції глюкози шляхом зменшення доступності оксалоацетату для глюконеогенезу. Крім впливу на метаболізм глюкози, АМРК інгибує ферменти, що обмежують швидкість синтезу ЖК і ХС, а саме ACC і ГМГ-КоА-редуктази відповідно. Отже, бемпедоева кислота впливає на два різні шляхи зниження синтезу ЖК і ХС у печінці. На додаток до метаболічної дії бемпедоева кислота завдяки виразним системним протизапальним ефектам значно знижує уміст циркулювального високочутливого С-реактивного білка

Бемпедоева кислота: ефективність і безпека в лікуванні пацієнтів із гіперхолестеринемією та цукровим діабетом 2 типу

Продовження. Початок на стор. 16.

відсоткові зміни показників концентрації hs-CRP. Об'єднані результати виявили, що бемпедоева кислота знижувала рівень hs-CRP порівняно із плацебо із СР 24,70% (95% ДІ від -32,10 до -17,30%; І2 дорівнював 53%). Аналіз результатів даних щодо серйозних несприятливих СС-подій (МАСЕ) у 3008 учасників РКД, зокрема зведений підрахунок випадків смерті внаслідок ССЗ, гострого коронарного синдрому (ГКС), нефатального інсульту, госпіталізації щодо нестабільної стенокардії та коронарної ревазуляризації, виявив, що застосування бемпедоевої кислоти асоціювалося зі зниженням загального СС-ризиком (коефіцієнт ризику (КР) 0,75, 95% ДІ від 0,56 до 0,99; І2 дорівнював 0%).

Бемпедоева кислота та ЦД

Метааналіз РКД показав значно нижчу частоту появи чи загострення ЦД 2 типу при застосуванні бемпедоевої кислоти (КР 0,68; $p=0,02$). Leiter і співавт. (2022) провели аналіз результатів 4 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень впливу бемпедоевої кислоти на показники глікемії та ліпідів у пацієнтів із ГХС, які отримували статини з максимальною переносимістю. Хворі ($n=3621$) були рандомізовані 2:1 для перорального прийому бемпедоевої кислоти 180 мг або плацебо 1 р/добу протягом 12-52 тиж з аналізом результатів за вихідним глікемічним статусом (ЦД, предіабет або нормоглікемія). Встановлено, що бемпедоева кислота в пацієнтів із ЦД або переддіабетом статистично значуще знижувала рівень HbA_{1c} і не погіршувала вмісту глюкози натще порівняно із плацебо. Використання бемпедоевої кислоти незалежно від початкового глікемічного статусу сприяло суттєвому та стабільному зменшенню вмісту ХС ЛПНЩ. Окрім того, не спостерігалось збільшення частоти нових випадків ЦД порівняно із плацебо протягом середнього періоду спостереження в 1 рік.

Результати одноцентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ефективності ETC-1002 у хворих на ЦД 2 типу та підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ продемонстрували, що призначення 80 мг ETC-1002 на добу протягом 2 тиж зі подальшим вживанням 120 мг протягом 2 тиж сприяло статистично значущому зменшенню рівня ХС ЛПНЩ на $43 \pm 2,6\%$, ХС неЛПВЩ, ЗХС, вмісту hs-CRP. Окрім того, жодних клінічно значущих результатів, пов'язаних із безпекою лікування, не спостерігалось. Результати CLEAR Wisdom показали, що в хворих на ЦД, які отримували бемпедоеву кислоту, рівень HbA_{1c} знизився на 0,08% від вихідного, а в когорті плацебо він підвищився на 0,13%.

Аналіз результатів 4 РКД виявив задокументовану 161 подію щодо нових випадків ЦД або декомпенсації захворювання (92/2424 (3,7%) для бемпедоевої кислоти та 69/1197 (5,7%) для плацебо). Однак загалом застосування бемпедоевої кислоти асоціювалося зі зниженням частоти нових випадків ЦД або загострення його перебігу (КР 0,65, 95% ДІ від 0,44 до 0,96; І2 дорівнював 23%). Результати доклінічних, клінічних і менделівських рандомізованих досліджень свідчать, що пригнічення ACLY не впливає негативно на контроль глікемії та може сприяти зменшенню ризику розвитку ЦД. Leiter і співавт. (2022) повідомляють, що лікування ЛЗ не супроводжувалося негативним впливом на контроль глікемії у пацієнтів із ЦД, а також збільшенням його ризику. В хворих на ЦД і з предіабетом, яким призначали бемпедоеву кислоту, спостерігалось статистично значуще (однак помірне) зниження рівня HbA_{1c} та маси тіла порівняно із плацебо. Крім того, за предіабету на тлі терапії бемпедоевою кислотою зареєстровано незначне зниження ризику нових випадків ЦД порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Ці дані узгоджуються з результатами одноцентрового плацебо-контрольованого подвійного сліпого клінічного дослідження ІІ фази, проведеного Gutierrez і співавт. (2014). Лікування ETC-1002 не спричинило погіршення стану глікемічного контролю. Незначне зниження всіх попередньо визначених глікемічних маркерів спостерігалось на 29-й день при лікуванні ETC-1002 порівняно із плацебо. Ці глікемічні маркери передбачали визначення динаміки концентрації глюкози (середня зміна порівняно із плацебо складала -8,5 мг/дл), інсуліну, фруктозаміну

натще; 15-годинного середньозваженого рівня глюкози (-14,3 мг/дл) і площі ранкової постпрандіальної глюкози в плазмі крові під кривою концентрація – час (AUC_{0-4 год}) після проведення стандартизованого перорального глюкозолерантного тесту (-79,2 мг-год/дл). Оцінка результатів безперервного 24-годинного моніторингу глюкози виявила незначну тенденцію до покращення глікемічного контролю, особливо пов'язану зі зниженням піків після прийому їжі порівняно із плацебо. Це узгоджується також із результатами метааналізу 10 РКД, який показав, що бемпедоева кислота сприяє зниженню ризику виникнення ЦД та/або не асоціюється з погіршенням його перебігу.

У CLEAR Harmony продемонстровано, що частота вперше задокументованого ЦД або його декомпенсації була нижчою в групі лікування порівняно із плацебо (3,3 проти 5,4%). У CLEAR Tranquillity нові випадки ЦД зареєстровано в 2,3% пацієнтів у групі плацебо порівняно з 1,1% хворих, які отримували бемпедоеву кислоту. Аналогічно CLEAR Serenity продемонструвало, що вперше діагностований ЦД або декомпенсація захворювання зустрічались рідше в групі лікування бемпедоевою кислотою (2,1%) порівняно із плацебо (4,5%). Метааналіз, проведений Wang

і співавт. (2020), об'єднав результати повідомлень про випадки вперше виявленого ЦД та/або його декомпенсації у цих 4 дослідженнях. Зокрема, повідомлялося про 3,7% випадків для бемпедоевої кислоти та 5,7% для плацебо. Зниження ризику маніфестації та/або декомпенсації ЦД для бемпедоевої кислоти становило 0,65 (95% ДІ від 0,44 до 0,96; І2 дорівнював 23%).

Безпека бемпедоевої кислоти

Результати РКД свідчать про те, що бемпедоева кислота добре переноситься. Найпоширеніші побічні ефекти – подагра, інфекції сечовивідних шляхів, назофарингіт і гіперурикемія. Призначення бемпедоевої кислоти супроводжувалося підвищенням рівня сечової кислоти, однак не сприяло зниженню швидкості клубочкової фільтрації. Використання бемпедоевої кислоти не асоціювалося зі збільшенням частоти будь-яких побічних явищ, МАСЕ або небажаних явищ, пов'язаних із м'язами. Крім того, призначення бемпедоевої кислоти не супроводжувалося підвищенням рівня креатиніну в крові, розвитком подагри, нейрокогнітивними розладами, частотою збільшення печінкових ферментів >3×верхню межу норми (ULN) або креатинінази >5×ULN.

Висновки

На додаток до бемпедоевої кислоти існує багато нових ЛЗ, які продемонстрували здатність зменшувати рівень ХС ЛПНЩ або додатково знижувати ризик МАСЕ в хворих на ЦД і пацієнтів без нього. Ці ЛЗ характеризуються різноманітними механізмами дії; до них належать інгібітори PCSK9, інгібітори рецептора, що активується проліфераторами пероксисом, та інгібітори інтерлейкіну-1 β . Багато нових терапевтичних засобів проходять клінічну оцінку; деякі з них уже схвалено FDA. Використання нестатинової терапії для первинної профілактики ДЛП у субпопуляціях пацієнтів із непереносимістю статинів залишається особливо актуальною, тому клініцистам слід керуватися чинними рекомендаціями з метою початкового фармако-терапевтичного вибору для хворих із гіперліпопротеїнеміями. В рекомендаціях з оцінки технологій Національного інституту охорони здоров'я

та вдосконаленого надання медичної допомоги Великої Британії (NICE) (TA694), опублікованих у 2021 році, пропонується застосування бемпедоевої кислоти з езетимібом як варіант лікування первинної ГХС або змішаної ДЛП, якщо статини не переносяться або протипоказані; за неадекватності контролю ХС ЛПНЩ лише за допомогою езетимібу.

Крім того, для підтвердження отриманих результатів необхідні такі РКД, як CLEAR Outcomes (NCT02993406), тобто з більшою кількістю пацієнтів і тривалішим спостереженням. Метою CLEAR Outcomes було визначити ефективність лікування бемпедоевою кислотою (Nexletol) порівняно із плацебо в зменшенні ризику МАСЕ в пацієнтів із ССЗ або високим його ризиком і непереносимістю до статинів, рівнем ХС ЛПНЩ ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,6$ ммоль/л). CLEAR Outcomes включало >14 000 пацієнтів у >1200 дослідницьких центрах

32 країн. Основна кінцева точка випробування: смерть, пов'язана із ССЗ, нефатальним ГКС, нелетальним інсультом, або госпіталізація щодо нестабільної стенокардії (МАСЕ-4). Мінімальна тривалість лікування становила 36 міс, а прогнозована середня загальна експозиція лікування – 42 міс. Компанія Esperion повідомила, що дослідження CLEAR Outcomes досягло своєї основної кінцевої точки, продемонструвавши статистично значуще зниження ризику МАСЕ-4 в пацієнтів, які отримували 180 мг Nexletol® на день (порівняно із плацебо).

4-6 березня 2023 р. в Новому Орлеані (США) відбувся черговий конгрес Американської колегії кардіології, в рамках якого професор Steven Nissen і співавт. представили основні результати CLEAR Outcomes trial й одночасно опублікували статтю в The New England Journal of Medicine.

Основні результати CLEAR Outcomes trial:

- призначення бемпедоевої кислоти впродовж 6 міс сприяло зменшенню рівня ХС ЛПНЩ на 21,7% і hs-CRP на 22,2%. У пацієнтів, які отримували плацебо протягом 6 міс, спостерігалось зниження ХС ЛПНЩ лише на 0,6% і підвищення hs-CRP на 2,2%;
- бемпедоева кислота сприяла зменшенню показників первинної кінцевої точки МАСЕ-4 на 13% (коефіцієнт ризику (HR) 0,87; 95% ДІ 0,79-0,96; $p=0,004$; абсолютне зниження ризику (ARR) 1,6%; кількість пацієнтів, які потребують лікування (NNT), – 63);
- спостерігалось також зниження параметрів перших 3 вторинних кінцевих точок: -15% для МАСЕ-3 (HR 0,85; 95% ДІ 0,76-0,96; $p=0,006$; ARR 1,3%), -23% для летального або нефатального ГКС (HR 0,77; 95% ДІ 0,66-0,91; $p=0,002$; ARR 1,1%) і -19% для необхідності проведення коронарної ревазуляризації (HR 0,81; 95% ДІ 0,72-0,92; $p=0,001$; ARR 1,4%);
- не спостерігалось істотної різниці між показниками вторинних кінцевих точок летального або нефатального інсульту, серцево-судинної смерті та смерті від усіх причин у пацієнтів, які отримували бемпедоеву кислоту та плацебо;
- не виявлено суттєвих відмінностей у загальній частоті побічних явищ, серйозних побічних явищ і небажаних явищ, які призвели до припинення прийому препарату;
- однак частота подагри (3,1% проти 2,1%), жовчокам'яної хвороби (2,2% проти 1,2%), ниркової недостатності (11,5% проти 8,6%), підвищення рівня печінкових ферментів (4,5% проти 3,0%) та гіперурикемії (10,9% проти 5,6%) були вищими в пацієнтів, які отримували бемпедоеву кислоту, порівняно з учасниками групи плацебо.

CLEAR Outcomes trial продемонструвало, що в пацієнтів із непереносимістю статинів, які отримували первинну та вторинну профілактику, бемпедоева кислота знижувала ризик первинної комбінованої кінцевої точки нефатального ГКС, нефатального інсульту, коронарної ревазуляризації або серцево-судинної смерті.

Отже, бемпедоева кислота стає першим інгібітором ACLY, який демонструє клінічно значущі результати в пацієнтів із непереносимістю статинів або хворих із діагностованими АССЗ.

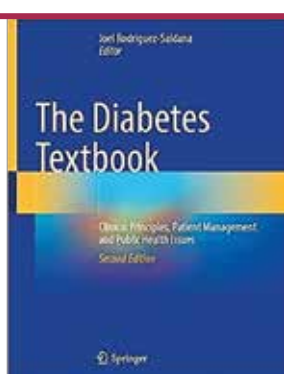
В.І. Паньків, д.м.н., професор, член експертної групи МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія. Дитяча ендокринологія», завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ



В.І. Паньків

Книжкова полиця

28 травня 2023 року вийшло друком 2-ге видання The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. Наразі на сайті інтернет-компанії Amazon.com доступна книга The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues, 2nd ed. 2023. Edition by Joel Rodrigues-Saldana (Editor). Publisher Springer. Publication date May 28, 2023. 1296 pages (Підручник із цукрового діабету: клінічні принципи, лікування пацієнтів і питання громадського здоров'я. 2-ге видання. 1296 с.).



Перше видання The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues побачило світ у 2019 році (Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. Edition by Joel Rodrigues-Saldana (Editor). Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG. 2019, 1040 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-11815>).

У другому (доповненому) виданні «Підручник з цукрового діабету: клінічні принципи, лікування пацієнтів і питання громадського здоров'я» проблема цукрового діабету (ЦД) розглядається з комплексного міждисциплінарного погляду. Мета – об'єднати найсучаснішу інформацію про ЦД від спеціалістів у різних дисциплінах, а саме гастроентерологів, діабетологів, дієтологів, ендокринологів, епідеміологів, інфекціоністів, кардіологів, клінічних фармацевтів, невропатологів, офтальмологів, патофізіологів, педіатрів, працівників організації служб охорони здоров'я, психіатрів, сексопатологів, фармакологів, хірургів тощо. Особлива увага акцентується на проблемах нефармакологічного та медикаментозного лікування, медико-соціальної підтримки пацієнтів, гострих і хронічних ускладнень, нових методів лікування, профілактики ЦД.

Основна перевага підручника – інтегративний підхід. Книга призначена для 3 основних типів читачів:

- 1) діабетологів та інших медичних працівників, яких цікавлять питання сучасного комплексного підходу до проблеми ЦД;
- 2) лікарів, які вже мають попередній досвід у певній вузькій професійній сфері та бажають поповнити і розширити обсяг знань;
- 3) спеціалістів, котрі зацікавлені в темах, які раніше не розглядалися в першому виданні, знайдуть їх у змісті нового видання.

Отже, «Підручник з цукрового діабету: клінічні принципи, лікування пацієнтів і питання громадського здоров'я» є актуальним та інноваційним.

Підручник призначено для широкої аудиторії, включаючи викладачів кафедр внутрішньої медицини та суміжних дисциплін (сестринської справи, дієтичного харчування, психології), лікарів загальної практики, терапевтів і спеціалістів галузей офтальмології, ендокринології, кардіології, акушерства, гінекології, педіатрії, геріатрії, епідеміології, охорони здоров'я.

Друге видання The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues складається з 11 розділів:

- 1) масштаби проблеми в індивідуальному та соціальному контекстах;
- 2) діагностика, класифікація та механізми захворювання;
- 3) глобальний досвід лікування ЦД;
- 4) основні складові лікування: орієнтація на пацієнта, доказова медицина та результати;
- 5) ресурси підтримки для хворих на ЦД;
- 6) медикаментозна терапія;
- 7) чинники серцево-судинного ризику;
- 8) гострі ускладнення;
- 9) хронічні ускладнення;
- 10) ЦД в особливих популяціях;
- 11) нові терапевтичні підходи, засновані на доказах, та профілактика ЦД.

Необхідно зауважити, що географія авторів підручника охоплює переважно більшість країн світу. Особливо приємно, що співавторами цього солідного видання є професори кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктори медичних наук Вікторія та Олександр Сергієнки (Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña J.R., editors. Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG. 2023, Section 53. 825-850 p.).

Професорів Вікторію Сергієнку, Joel Rodriguez-Saldana, Олександра Сергієнка об'єднує багатолітня співпраця в галузі діабетології. Професор Joel Rodriguez-Saldana щиро переймається долею України. Зауважимо, що титульну сторінку підручника оформлено в синьо-жовтих кольорах, що є глибоко символічним і ще раз підтверджує, що світ – разом із нами в справедливій боротьбі за незалежність рідної України!

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

«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

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



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім
«Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com



www.health-ua.com



Назальна терапія гліциризином і манітолом: цитологічні та клінічні результати при хронічному риніті

Хронічний риніт (ХР) є поширеним патологічним станом, який погіршує якість життя через депривацію сну, утруднення концентрації на робочих процесах, зниження продуктивності праці та порушення соціальної активності. Вирізняють два підтипи ХР: алергічний риніт (АР) і неалергічний риніт (НАР). При АР один або кілька специфічних алергенів запускають запальну реакцію слизової оболонки порожнини носа, натомість тригери НАР, що раніше мав назву «вазомоторний риніт», є неспецифічними. При обох підтипах АР показана протизапальна терапія.

Наразі терапевтичні стратегії при ХР включають застосування деконгестантів, антигістамінних засобів, кортикостероїдів чи їх комбінацій. Незважаючи на ефективність в усуненні закладеності носа, застосування деконгестантів має бути обмежене у зв'язку із системними й місцевими побічними ефектами та здатністю індукувати запалення слизової оболонки носової порожнини. Своєю чергою, антигістамінні засоби пригнічують лише гістамінергічне запалення, але не гістамінонезалежні запальні шляхи. Отже, лікуванню першої лінії залишаються кортикостероїдні спреї. Як і в інших напрямках медицини, в лікуванні ХР відзначається тренд на застосування природних засобів. Зокрема, показано, що назальні симптоми ХР успішно усуває спрей на основі гліциризину (тритерпенового глікозиду, отриманого з кореня солодки) та манітолу (відомого осмотичного засобу).

У дослідженні G. Pagliuca та співавт. (2022) узяли участь 55 пацієнтів із ХР,

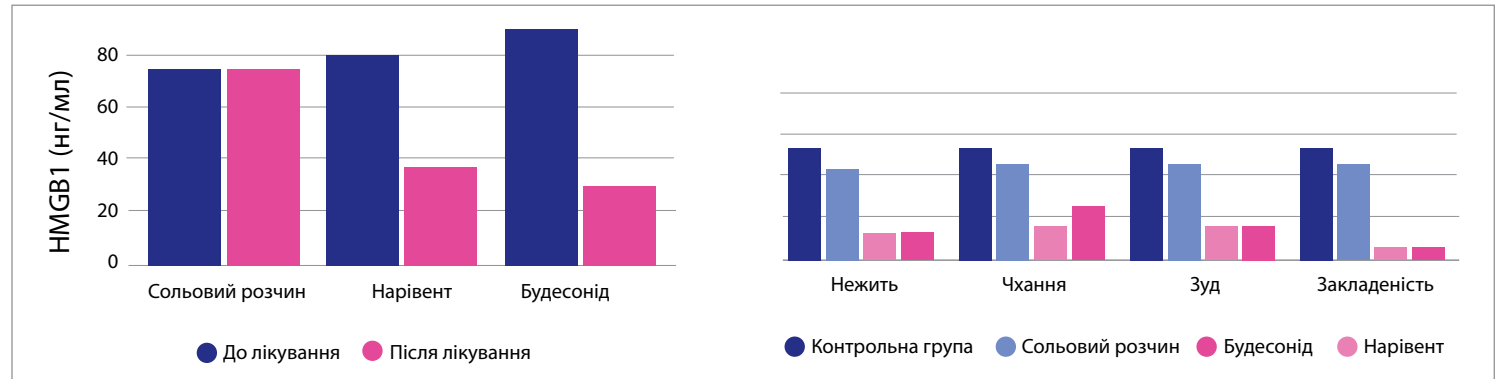


Рис. 1. Регрес симптомів при порівнянні лікування гліциризином (Нарівент) і глюкокортикоїдами (будесонід) (Mansi N. et al., 2014)

у яких було проведено суб'єктивне оцінювання симптомів і цитологічне дослідження слизової оболонки носової порожнини до та після 30-денного лікування спреєм гліциризину й манітолу. Відповідно до рекомендацій критеріями діагностики ХР виступали наявність ≥ 1 назального симптому (обструкція носа, нежить, чханья, свербіж у носі) протягом щонайменше 12 тиж. Критеріями

виключення були інші стани, здатні індукувати назальне запалення: нещодавня інфекція верхніх дихальних шляхів, застосування певних препаратів (α -адреноблокаторів, клонідину, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, пероральних контрацептивів, протипілептичних засобів, нейролептиків, аспірину й інших нестероїдних протизапальних препаратів, антагоністів кальцію), професійний контакт із подразнювальними речовинами, контакт із сигаретним димом, гормональний дисбаланс (у разі вагітності, гіпотиреозу), васкуліт, муковісцидоз, дискінезія війчастих клітин.

І в осіб з АР, і в осіб із НАР сумарна оцінка назальних симптомів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) після лікування достовірно зменшилася (табл. 1).

Проведений аналіз риноцитограми показав, що кількість нейтрофілів та еозинофілів у зішкрібі зі слизової оболонки носа також знизилася внаслідок лікування (табл. 2).

Хоча нейтрофільна інфільтрація назальної слизової оболонки є неспецифічним явищем, саме її вважають причиною типових симптомів риніту. Виявлене

в дослідженні зменшення інфільтрації слизової оболонки порожнини носа нейтрофілами є надзвичайно сприятливим ефектом, оскільки нейтрофіли постійно вивільняють низку хімічних медіаторів, зокрема нейтрофільну еластазу, що підвищують уміст вільних радикалів, посилюючи дистрес назального епітелію. У дослідженні було зафіксовано зменшення кількості нейтрофілів і в пацієнтів з АР, і в пацієнтів із НАР, що демонструє універсальність дії виробу та доцільність його застосування за різних підтипів ХР.

Кількість еозинофілів також зменшилася, але переважно в пацієнтів з АР. Імовірно, це пов'язано з невеликою кількістю осіб із НАР із синдромом еозинофілії (NARES) серед учасників. У дослідженні не було виявлено очікуваного зменшення співвідношення кількості келихоподібних клітин до кількості війчастих клітин. Імовірно, 30-денний курс лікування є недостатнім для того, щоб зумовити достовірні зміни кількості цих двох видів клітин. Наведене обґрунтовує потребу в подальших дослідженнях із більшою кількістю учасників і більшою тривалістю спостереження.

narivent®
НАРІВЕНТ
ГЛІЦИРИЗИН + МАНІТОЛ

СИНЕРГІЯ ПРОТИНАБРЯКОВОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

- Короткі та довгі курси лікування ефективні при закладеності носа¹
- Значне покращення та регрес симптоматики при алергічному риніті²
- Зручність застосування
- Добре відчуття смаку
- Високий рівень безпеки*

ДОЗУВАННЯ

- По два вприскування у кожний носовий хід двічі на день, або згідно рекомендацій лікаря

ПОКАЗАННЯ:

- Назальна обструкція при специфічному (алергічному) або неспецифічному (вазомоторному) риніті
- Гострі та хронічні риносинусити та аденоїдити
- Лікування та профілактика післяопераційних рецидивів носових поліпів
- До- та після операційного лікування патологій носа та приносних пазух

Бібліографія:

- Damiani V et al. J Int Med Res. 2012;40(5):1931-41.
- Mansi et al. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2014.

* Немає даних про побічні ефекти, пов'язані з використанням медичного виробу. Згідно з Інструкцією з використання медичного виробу. Інформація про медичний виріб, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також яка розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції з використання медичного виробу. Виробник: DMG Italia, S.r.l., Італія. Уповноважений представник: ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 04.05.2023 р.

Виробниками продукції під ТМ «Артеріум» є АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

Ближче до людей
ARTERIUM

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Таблиця 1. Бальна оцінка виразності основних симптомів ХР до та після лікування

Симптом	Загальна оцінка за ВАШ (n=55)		Оцінка за ВАШ у пацієнтів із позитивним шкірним прик-тестом (n=34)		Оцінка за ВАШ у пацієнтів із негативним шкірним прик-тестом (n=21)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Обструкція носа	65,27±20,89	50±19,15	65,29±24,52	52,35±20,31	63,33±16,22	46,19±16,87
Нежить	43,09±23,64	34±20,05	41,47±25,24	31,76±21,67	45,71±21,11	37,62±17
Чханья	44,54±24,78	32,55±20,57	43,52±24,35	35,59±21,77	41,9±25,61	32,38±22,34
Свербіж носа	27,63±22,6	20,54±16,6	31,47±24,39	20,59±15,56	21,43±18,24	14,76±10,78

Примітка. Усі p<0,001.

Таблиця 2. Показники риноцитограми до та після лікування

Вид клітин	Загальна кількість (n=55)		Кількість у пацієнтів із позитивним шкірним прик-тестом (n=34)		Кількість у пацієнтів із негативним шкірним прик-тестом (n=21)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Нейтрофіли	8,34±6,1	5,43±11,76*	9,32±6,35	6,2±11,79*	6,76±5,53	4,19±5,04*
Еозинофіли	3,42±3,94	1,69±2,42*	4,61±3,71	2,03±2,02	1,48±3,59	1,14±2,92

Примітка. Відмінності з p<0,001 позначено *.

Побічних ефектів застосування спрею в дослідженні не спостерігалося, що доводить відмінні показники безпеки виробу.

На думку авторів, отриманий ефект пояснюється тим, що гліциризинова кислота, котра міститься у складі виробу, є потужним інгібітором білка HMGB1 – прозапального медіатора, який вивільняється запальними клітинами, передусім еозинофілами. Цей білок у високих концентраціях виявляють у назальному секреті пацієнтів з АР, НАР із синдромом еозинофілії (NARES) і назальним поліпозом. Показано, що гліциризинова кислота не лише інактивує білок HMGB1, а й запобігає його вивільненню еозинофілами та сприяє апоптозу останніх.

Окрім того, продемонстровано, що спрей гліциризину та манітолу підвищує швидкість мукоциліарного транспорту в 97,9% пацієнтів завдяки сприянню диференціації війчастих клітин назального епітелію (Passali D. et al., 2017). Отже, протизапальна й очисна дії цього спрею відновлюють так звану цитологічну архітектуру слизової оболонки носа. У порівняльному дослідженні N. Mansi та співавт. (2014) було виявлено однаковий вплив спрею гліциризину та манітолу

й інтраназального кортикостероїду на закладеність носа та зіставну ефективність у пригніченні активності сигнального білка HMGB1 (рис. 1).

Спрей гліциризину та манітолу може застосовуватися в пацієнтів із ХР протягом тривалого часу, зокрема тоді, коли слід уникати кортикостероїдів (у разі глаукоми, катаракти) або обмежувати їх використання (за печінкової недостатності, під час вагітності й годування грудьми, в дітей). Окрім того, тривале застосування кортикостероїдних спреїв спричиняє сухість слизової оболонки порожнини носа з підвищенням схильності до рецидивних носових кровотеч, натомість спрей гліциризину та манітолу не має значущих побічних ефектів.

Висновки

30-денне лікування інтраназальним спреєм гліциризину й манітолу є безпечним та ефективним методом зменшення виразності назальних симптомів і зниження вмісту запальних клітин у риноцитограмі в осіб із ХР. Відмінні показники переносимості, безпеки й ефективності цього виробу роблять його цінною альтернативою кортикостероїдам у пацієнтів із хронічним АР і НАР.

ЕКСПЕРТНА ДУМКА



Віцепрезидентка ГО «Асоціація алергологів України», доктор медичних наук Інна Володимирівна Гогунська (ДУ «Інститут оториноларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ)

кислоту, яка змінює структуру HMGB1. Гліциризинова кислота також посилює загибель еозинофілів і пригнічує утворення кластерів культивованих макрофагів людини. Додатковим сприятливим ефектом гліциризинової кислоти є здатність запобігати зв'язку вірусів із рецепторами, перешкоджати ендоцитозу вірусних частинок та утруднювати взаємодію вірусів із білком HMGB1, що потрібно для життєвого циклу вірусів. Противірусна дія гліциризинової кислоти доведена для таких вірусів, як *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, SARS-CoV-2, папіломавірусів, цитомегаловірусу, вірусу грипу H5N1 тощо. Враховуючи наведене, доцільним є включення гліциризинової кислоти до засобів для лікування ХР.

Спрей Нарівент містить цю кислоту як таргетний протизапальний засіб і манітол – потужний протинабряковий агент. Манітол швидко реалізує протинабряковий ефект, а також виступає антиоксидантом та інгібітором розпаду гіалуронової кислоти, покращує мукоциліарний кліренс. Дослідження Нарівенту в пацієнтів з АР виявили зіставну з кортикостероїдами ефективність на тлі кращої переносимості, що обґрунтовує застосування Нарівенту для контролю алергічного запалення. Крім АР, показання до застосування Нарівенту включають зняття назальної обструкції в пацієнтів із гіпертрофією носових раковин і неспецифічним вазомоторним ринітом; лікування набряку, пов'язаного з гострими та хронічними риносинуситами; лікування та профілактику післяопераційних рецидивів носових поліпів; до- й післяопераційне лікування патологій носа та приносних пазух.

Варто зауважити, що Нарівент дозволено застосовувати дітям від 1 року, а також вагітним і жінкам, які годують груддю, що свідчить про відмінні показники безпеки виробу.



Рис. 2. Механізми дії білка HMGB1 у разі запалення

Оскільки HMGB1 взаємодіє з різними рецепторами, неможливо створити універсальний препарат-блокатор, який перешкоджає би зв'язуванню цього білка з відповідним рецептором, запобігаючи розвитку несприятливих ефектів. Для блокування сигнальної активності білка HMGB1 і зупинки каскаду асоційованих із цим білком запальних реакцій запропоновано застосовувати гліциризинову

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Револьюційні методи лікування туберкульозу: якби в Лесі України, Михайла Коцюбинського та Бориса Грінченка були сучасні ліки, що б це змінило?

Багато відомих і талановитих людей минулих століть не мали ефективного лікування проти туберкульозу (ТБ). Скільки б «Лісових пісень» могла написати Лесь Українка чи скільки б ще сонат залишив після себе Шопен, якби вони мали правильну діагностику та отримали дієву терапію? Нині ТБ виліковний.

Історія найдавнішого збудника

ТБ відомий людству протягом тисячоліть. У шумерському кодексі Хаммурапі 1750-х років до н. е. був пункт, що дозволяв чоловіку розлучитися із жінкою, хворою на ТБ. Схожу хворобу вчені виявляли навіть у єгипетських мумій. Утім, назва недуги з'явилася лише в XIX ст. Один із засновників сучасної клінічної медицини Рене Лаеннек у 1819 р. ґрунтовно описав поширене на той час захворювання легень. Він вважав недугу, що спричиняла специфічні запалення, невиліковною. За іронією долі, 1826 року Р. Лаеннек помер від хвороби, яку досліджував. Лише в 1839 р. німецький терапевт Йоган Лукас Шенлейн назвав це захворювання туберкульозом. Через 43 роки, 1882 року, німецький мікробіолог Роберт Кох уперше описав мікобактерію, яка зумовлює розвиток ТБ. Відтак збудника хвороби названо на честь цього дослідника мікобактерією Коха.

Мистецтво боротися

Сухоти – так раніше називали ТБ. Недуга була поширеною та романтизованою. Наприклад, Байрон мріяв захворіти на ТБ, у листах він називав хворобу «поривом до творчості». Однак ті, хто боровся із недугою, мали іншу думку. Багато митців, не отримуючи ефективного лікування, помирали молодими. Фридеріку Шопену було 27, коли його уразила хвороба, наступні 12 років він боровся з нею, але марно.

Наприкінці XIX ст. італійський медик Карло Форланіні почав застосовувати у лікуванні ТБ легень штучний пневмоторакс (прокол легень) для покращення доступу повітря. Ця процедура врятувала життя багатьом, але допомагала лише людям із ТБ легень. Новими на той час методами лікували й Лесь Українку, хвору на ТБ кісток. Терапія на той час була настільки радикальна, що потребувала тривалого відновлення.

Вакцина БЦЖ

У 1919 р. французькі вчені мікробіолог Альбер Кальметт і лікар-ветеринар Каміль Герен винайшли вакцину БЦЖ. Уперше нею щепили немовля 1921 року. Відтоді минуло понад 100 років, а вакцина й досі ефективно рятує людські життя.

За цю вакцину багато віддала б письменниця Шарлотта Бронте. Препарат міг вилікувати всю її родину та її саму. Шарлотта померла вагітною від ТБ, залишивши світу «Джейн Ейр», «Шерлі», «Вільєтт» і «Вчитель». Вакцина могла б урятувати й Франца Кафку. Він хворів усе своє недовге життя і помер у 41 рік. Амадео Модільяні в 30 захворів на ТБ, а в 35 художник помер, бо не лікувався і вів нездоровий спосіб життя. Вакцинація могла б допомогти й письменникам Михайлу Коцюбинському та Борису Грінченку, а також поету Степану Руданському.

Чому стрептоміцин не вилікував Джорджа Орвелла від ТБ?

1943 року відбулася революція у лікуванні ТБ: в лабораторії під керівництвом американського біохіміка Зельмана Ваксмана, що народився на Вінниччині, вчений Альберт Шац винайшов перший антибіотик проти недуги – стрептоміцин. Зельман Ваксман отримав за цей винахід безліч нагород, зокрема Нобелівську премію. Під час її вручення його назвали «благодійником людства».

Коли З. Ваксман отримав свій патент на стрептоміцин, здавалося, що про ТБ можна забути. Відтоді перепонами для лікування були вже не нестача технологій чи наукових знань, а брак дисципліни та обізнаності. Письменик Джордж Орвелл так поспішав завершити свій останній роман, що нехтував вчасним прийомом стрептоміцину. Він устиг побачити перше видання свого культового роману «1984», але за пів року помер від ТБ.

Що спільного між кримінальною драмою «Ріфіфі» та збудником ТБ?

У 1957 р. французькі дослідники П'єро Сенсі та Марія-Тереза Тімбаль досліджували ґрунт під Міланом і винайшли новий антибіотик. Науковцям був до вподоби французький кримінальний фільм «Ріфіфі», тому препарат отримав назву «рифампіцин». Понад 60 років рифампіцин разом з ізоніазидом залишаються найефективнішими препаратами проти ТБ.

ТБ у другій половині XX століття часто не доліковували, тож збудник активно пристосовувався до ліків, відтак, швидко поширювалися нові форми ТБ, стійкі до антибіотиків. Виникли мультирезистентні форми ТБ (тобто стійкі до двох найефективніших протитуберкульозних препаратів – ізоніазиду і рифампіцину).

Сучасне лікування ТБ: швидко, доступно, безоплатно

Нині лікування ТБ триває від 6 міс до 3 років. Учені працюють над розробкою коротких режимів терапії, які дозволять лікувати мультирезистентні форми ТБ лише за 3-6 міс.

У наш час пацієнти з ТБ не мусять госпіталізуватися до протитуберкульозного диспансеру на пів року, як це було раніше, до епохи антибіотиків. Найпрогресивнішим методом вважається амбулаторне лікування, коли пацієнт перебуває вдома й щодня приймає ліки (самостійно чи під наглядом лікаря). Через 14 днів від початку терапії відкритої форми ТБ легень пацієнт уже не виділяє збудника, тож не може передавати хворобу. Слід пам'ятати, що не виявлений і не вилікований ТБ може призвести до ускладнень, вплинути на здоров'я та якість життя людини. ТБ повністю виліковний, в Україні лікування ТБ є безоплатним.

Pagliuca G., Clemenzi V., Martellucci S., et al. Glycyrrhizin and mannitol nasal therapy: cytological and clinical outcomes in chronic rhinitis. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022. DOI: 10.1055/s-0042-1758219.

Фармакологія, розподілення частинок препарату та техніка введення інтраназальних кортикостероїдів при лікуванні алергічного риніту

Алергічний риніт (АР) є загальносвітовою проблемою в галузі охорони здоров'я як у дітей, так і в дорослих; його поширеність варіює від 8,5 до 27,2% залежно від віку та регіону. Доведено, що АР погіршує якість життя, порушує сон, спричиняє погіршення здатності до навчання і праці, а також асоціюється зі значними витратами на лікування.

Вибір оптимальної терапії АР залежить від особливостей виникнення симптомів: їхньої частоти, регулярності та тяжкості. За наявності стійких симптомів АР наріжним каменем лікування є інтраназальні кортикостероїди (ІнКС) (рис. 1).

Рандомізовані клінічні дослідження та метааналізи демонструють, що регулярне застосування ІнКС є найефективнішим методом усунення симптомів помірно тяжкого та тяжкого АР. ІнКС усувають як назальні, так і очні симптоми, а також покращують якість життя. При симптоматичному нетяжкому АР ІнКС також можуть застосовуватися, але у формі терапії за потреби. У своєму систематичному огляді та метааналізі М.Р. Ноанг і співавт. (2022) наголошують, що регулярне застосування ІнКС забезпечує пацієнту більше переваг (вираженіше зменшення назальних симптомів, поліпшення якості життя), ніж лікування за потреби.

Інструментальні випробування ступеня назальної обструкції свідчать про те, що ІнКС достовірно підвищують пікову назальну швидкість видиху, що є свідченням покращення прохідності носових ходів.

З огляду на низьку системну біодоступність ІнКС ризик розвитку системних побічних ефектів на тлі застосування цих препаратів є відносно низьким. Дослідження свідчать, що ІнКС не впливають на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь ні в дітей, ні в дорослих; не асоціюються зі зменшенням мінеральної щільності кісткової тканини й остеопорозом; не підвищують внутрішньоочного тиску та не сприяють розвитку катаракт.

Механізм дії ІнКС полягає у пригніченні низки ланок алергічного запалення. Блокуванням синтезу та вивільнення запальних медіаторів ІнКС зменшують приплив запальних клітин до слизової оболонки

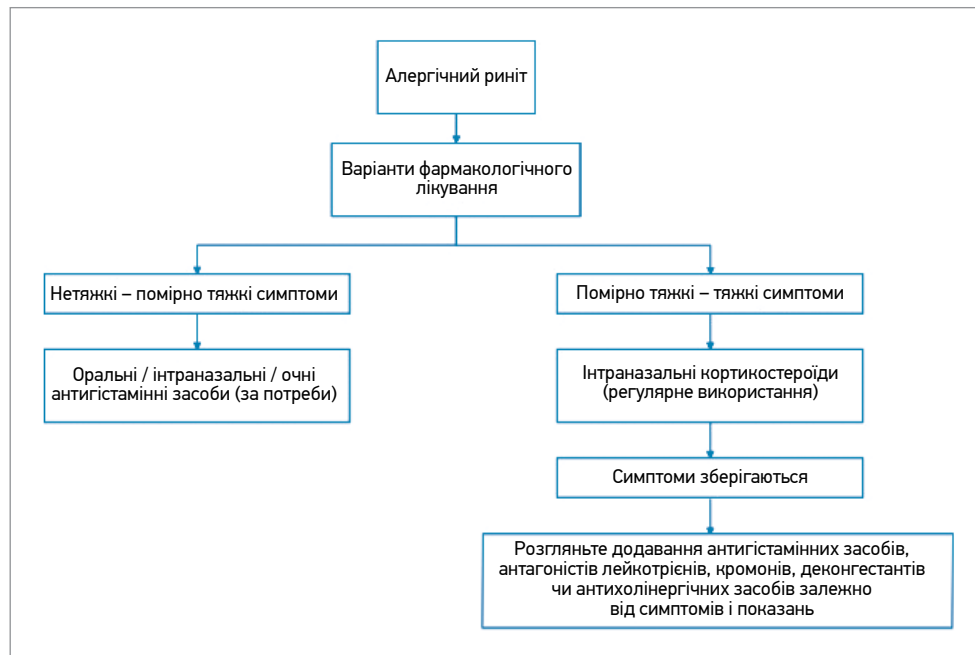


Рис. 1. Фармакотерапія АР

носа. Під час проникання через клітинну мембрану кортикостероїди зв'язуються з відповідним рецептором. Комплекс стероїд-рецептор переноситься до ядра клітини та зв'язується із ДНК, посилюючи транскрипцію генів, що кодують протизапальні білки, а також пригнічуючи транскрипцію генів, які кодують прозапальні й імунні білки. Крім того, комплекс стероїд-рецептор взаємодіє з іншими факторами транскрипції, зокрема з ядерним фактором κВ, який також запобігає продукції запальних білків. Після дисоціації комплексу з рецептором молекула стероїду чинить вплив на мембраноасоційовані рецептори та запускає каскади вторинних сигнальних молекул.

Різним ІнКС притаманні різні афінність до рецепторів, потужність місцевої дії, системна біодоступність та виведення з організму. Особливою мірою властивості ІнКС залежать від їхньої ліпофільності. Підвищена ліпофільність корелює з потужнішим і швидшим захопленням препарату слизовою оболонкою носової порожнини, більшим ступенем затримки препарату в слизових оболонках, більшим часом зв'язування з рецепторами та меншою частково незв'язаною препаратом (отже, меншою кількістю системних побічних ефектів). Найбільш ліпофільним ІнКС є мометазону фуруат. Мометазону фуруат та інші нові ІнКС мають виражену перевагу над старими молекулами (беклометазону дипропіонатом, будесонідом і дексаметазоном) в афінності до рецепторів, тому їхня терапевтична доза є нижчою. Сучасним ІнКС, зокрема мометазону фуруату, властива також мінімальна системна біодоступність (<1%), достовірно нижча за показники триамцинолону ацетоніду, флунізоліду, беклометазону та дексаметазону.

Показано, що для досягнення максимального ефекту ІнКС препарат має потрапляти переважно на середню та нижню носову раковину, а також до середнього носового ходу, оскільки набряк саме в цих ділянках перекриває відтік назального секрету із приносних пауз. Прицільне потраплення часточок засобу в ці ділянки забезпечує правильна техніка застосування спрею, хоча одноставної думки щодо цієї

техніки дотепер не існує. На рисунку 2 представлено огляд окремих кроків інструкцій щодо застосування спреїв ІнКС і можливі варіації на кожному етапі.

Більшість авторів рекомендують перед застосуванням ІнКС очистити та промити ніс фізіологічним розчином, оскільки наявність секрету в носовій порожнині може перешкодити всмоктуванню препарату, однак щодо положення голови в момент впорскування спрею та глибини введення кінчика флакона існують суперечності. Так, огляд М.С. Беннінгера і співавт. (2004) виявив, що розподіл часточок препарату не залежить від положення голови в момент впорскування спрею. Автори рекомендують тримати голову в нейтральній позиції, оскільки при закиданні назад розчин може стікати до горла, спричиняючи подразнення та сприяючи системній абсорбції, а в разі нахилу вперед – витікати з носової порожнини. Однак у більшості листків-вкладишів у Нідерландах, США та Великій Британії надано пораду нахилити голову вперед.

Цікаво, що деякі науковці рекомендують застосовувати т. зв. контралатеральну техніку впорскування, тобто використовувати для введення спрею в праву ніздрю ліву руку (та навпаки). Відповідно до цих досліджень, контралатеральна техніка забезпечує меншу кількість носових кровотеч унаслідок травматизації слизової оболонки. Крім того, кінчик носика флакона потрібно скеровувати не на носову перетинку, а від неї.

На патерн розподілення часточок препарату в носовій порожнині впливає також глибина введення носика флакона. J.S. Kimbell і співавт. (2007) зазначають, що оптимальною глибиною введення є 1 см. Під час впорскування препарату варто затискати протилежну ніздрю, оскільки в такому випадку легкий вдих після впорскування є контрольованишим, ніж при обох відкритих ніздрях.

У Нідерландах запропоновано стандартизований протокол впорскування ІнКС, сформований на основі наявних літературних даних (Lung Alliance Netherlands, 2021). Цей протокол (див. нижче) включає серію послідовних кроків для підготовки до впорскування препарату та для його щоденного застосування.



Мометазону фуруат (ГЛЕНСПРЕЙ) – ефективна місцева протидія закладеності носу*

- ▶ Відповідність рекомендаціям ARIA¹ та EPOS 2020²
- ▶ Місткість 60 або 120 доз для різних потреб пацієнтів³
- ▶ Відмінна точність дозування доставкового пристрою⁴

* Найкраща локальна протидія закладеності носу при алергічному риніті.
Високоефективна місцева протидія закладеності носу, чистота, викиркованість у носі, простота застосування.
У 19% випадків при застосуванні місцевого спрею мометазону фуруату в дозі 200 мкг/дозу протягом 2 тижнів. Джерело: K. Saito, et al. Department of Nasal Symptoms with Mometasone Furoate Nasal Spray. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1183, 42. <https://doi.org/10.1111/j.1749-7628.2010.02505.x>
1. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Джерело: B. Hanjani, et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2001, 107, 302-312. [https://doi.org/10.1016/S1098-9495\(01\)02505-1](https://doi.org/10.1016/S1098-9495(01)02505-1)
2. EPOS 2020 (European Position Statement on Allergic Rhinitis). Джерело: M. A. Akhmetzhanov, et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 145, 100-110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.010>
3. Місткість 60 або 120 доз для різних потреб пацієнтів. Джерело: G. Rollema, et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021, 147, 100-110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.010>
4. Відмінна точність дозування доставкового пристрою. Джерело: G. Rollema, et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021, 147, 100-110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.010>

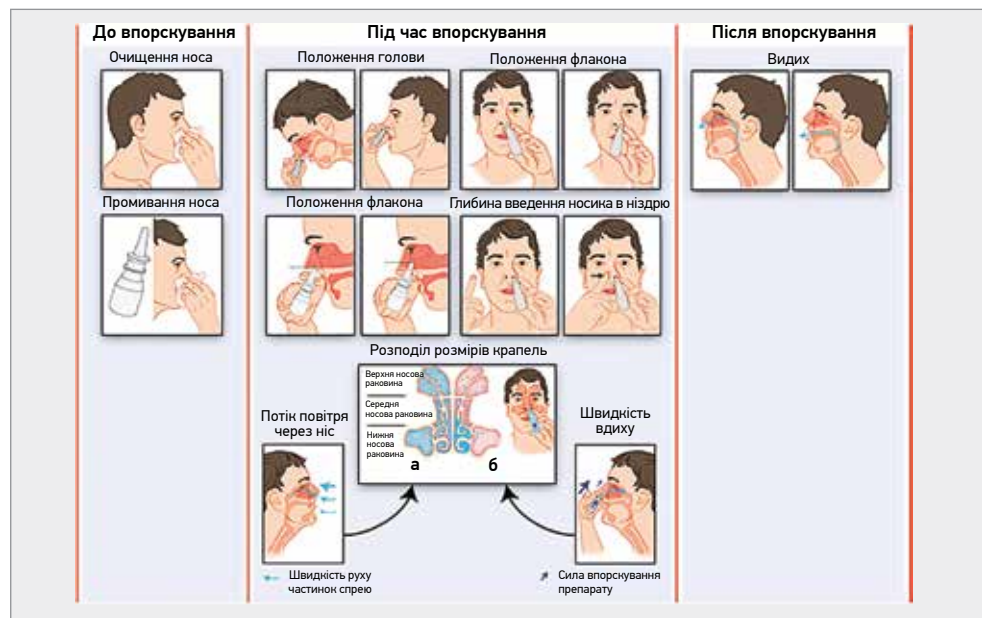


Рис. 2. Кроки впорскування назального спрею та можливі варіації їхнього виконання

Нідерландський протокол впорскування ІНКС

Кроки для підготовки

- 1 Струсніть флакон.
- 2 Зніміть захисний ковпачок.
- 3 Зафіксуйте великий палець під дном флакона, а вказівний та середній – навколо носика.
- 4 Скеруйте носик флакона від себе.
- 5 Зробіть декілька випорскувань препарату в повітря.

Кроки для щоденного застосування

- 1 Очистіть ніс.
- 2 Струсніть флакон.
- 3 Зніміть захисний ковпачок.
- 4 Зафіксуйте великий палець під дном флакона, а вказівний та середній – навколо носика.
- 5 Тримайте голову рівно.
- 6 Затисніть іншу ніздрю.
- 7 Скеруйте кінчик носика дещо назовні, в напрямку від носової перетинки.
- 8 Застосуйте контралатеральну техніку (робіть випорскування в праву ніздрю лівою рукою і навпаки).
- 9 Впорскніть препарат, водночас легко вдихаючи.
- 10 Видихніть через рот.
- 11 Повторіть ці дії з другою ніздрю.
- 12 Витріть носик паперовою серветкою.
- 13 Закрийте флакон захисним ковпачком.
- 14 1 р/тиж очищуйте носик теплою водою і просушіть його.

Висновки

ІНКС є найефективнішим методом лікування помірно тяжкого та тяжкого АР. Для оцінки ефективності ІНКС використовуються переважно суб'єктивні методи, тобто власна оцінка пацієнта. Загалом ІНКС

добре переносяться; їхня ефективність залежить від депонування частинок препарату в носовій порожнині та техніки застосування спрею, тому надзвичайно важливо надавати пацієнту точні інструкції.

За матеріалами: Rollema C., van Roon E.N., van Boven J.F.M. et al. Pharmacology, particle deposition and drug administration techniques of intranasal corticosteroids for treating allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2022; 52 (11): 1247-1263. doi: 10.1111/cea.14212.

ЕКСПЕРТНА ДУМКА



Доктор медичних наук, професор О.М. Радченко (кафедра внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького)

– Усі стероїдні гормони пригнічують експресію генів факторів, відповідальних за запуск і підтримку запальних процесів, але саме фураати варті особливої уваги, оскільки їхній бічний фураатний ланцюг робить молекулу препарату високоліпофільною. Такі молекули легко всмоктуються слизовими оболонками та епітелієм, що мінімізує системні побічні ефекти і максимізує місцеву дію (Samolinski V. et al., 2014). У зв'язку із цим увагу привертає молекула мометазону фураату (МФ) компанії «Др. Редді'с Лаб».

МФ досяг успіху на фармацевтичному ринку одразу після випуску, а його застосування для лікування та/або профілактики назальних симптомів сезонного і цілолітнього АР має найвищий ступінь рекомендації і клас доказів – Ia (Passali D. et al., 2016; Penagos M. et al., 2008; Baldwin C.M., Scott L.J., 2008). Спрей МФ є дієвим не лише при АР, а й за гострого риносинуситу (як монотерапія або в поєднанні з антибіотиком), назальних поліпів, гіпертрофії аденоїдів, середнього випітного отиту (Passali D. et al., 2016). Особливо вагомим для пацієнтів переваги МФ – його швидкий початок дії (від 24 годин) та простий режим прийому, що забезпечує цьому препарату високу прихильність (Berlusconi M. et al., 2010). Слід зауважити, що спреї МФ на водній основі, як-от Гленспрей, рідше залишає післясмак ліків і менше подразнює слизову оболонку носа (Berlusconi M. et al., 2010). Це робить

застосування препарату менш обтяжливим для пацієнта, отже, сприяє комплаєнсу.

За даними серійної біопсії слизової оболонки носової порожнини, тривале застосування МФ зменшує вираженість запальних процесів, а також знижує ступінь інфільтрації слизової оболонки еозинофілами, не спричиняючи атрофії епітелію (Minshall E. et al., 1998). Цікаво, що МФ діє не лише на пізній стадії запальної відповіді (як і всі ІНКС), а й на ранній, а також є найпотужнішим серед стероїдів інгібітором вивільнення інтерлейкінів-4 та 5 клітинами CD4+. Крім того, МФ втручається в систему молекул адгезії, перешкоджаючи деструкції клітин унаслідок запалення (Berlusconi M. et al., 2010).

Для вітчизняних пацієнтів був, є і залишається важливим фінансовий аспект лікування. Фармакоеконічний аналіз свідчить, що для дітей з АР лікування МФ має перевагу над терапією беклометазону дипропіонатом з огляду на ефективність, безпеку та нижчу загальну вартість лікування (Rodríguez-Martínez C.E. et al., 2015).

Отже, МФ (Гленспрей) є ефективним і безпечним препаратом, який забезпечує кращий контроль симптомів АР, ніж деякі інші ІНКС. Такі висновки однозначно підтверджує чверть століття успішного застосування МФ за АР та інших патологічних станів. У лікуванні будь-якими ІНКС, у т. ч. МФ, важливою є техніка використання: перед застосуванням рекомендується очистити чи промити носову порожнину та намагатися уникати чхання або очищення одразу після застосування спрею (Passali D. et al., 2016). Правильна техніка застосування забезпечить швидке настання ефекту та його стабільну підтримку, що, своєю чергою, сприятиме високій прихильності до лікування і подальшому покращенню наслідків терапії.

НОВИНИ МОЗ



Охматдит отримав сучасний комп'ютерний томограф

Національна дитяча лікарня «Охматдит» отримала інноваційний комп'ютерний томограф на 384 зрізи. ДП «Медичні закупівлі України» на замовлення Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України закупили та доставили критично необхідне обладнання в лікарню, аби забезпечити маленьких пацієнтів якісними та безоплатними засобами обстеження.

Комп'ютерний томограф – це пристрій, який дозволяє лікарям отримати докладні зображення внутрішніх органів і тканин людини. Це надзвичайно важливо для вчасної діагностики та ефективного лікування. Завдяки цьому сучасному обладнанню лікарі зможуть ставити точні діагнози та розробляти індивідуальні плани лікування для кожного пацієнта.

«Попри всі виклики останніх 15 місяців повномасштабної війни ми продовжуємо успішно працювати над тим, аби наші медичні заклади були оснащені найсучаснішим медичним обладнанням. Якісна, доступна та безоплатна медична допомога для українців – наш ключовий орієнтир. Сьогодні дитяча лікарня «Охматдит» отримує інноваційний високоточний комп'ютерний томограф. Це дозволить лікарям проводити ще більш якісну діагностику для своїх маленьких пацієнтів і призначати ще більш дієве лікування для них», – зазначив міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко.

«Розвиток інфраструктурних спроможностей закладів охорони здоров'я є стратегічно важливим для нас. Зокрема, ми активно закуповуємо та постачаємо в лікарні прилади для діагностики. Комп'ютерний томограф, поставлений в Охматдит, відрізняється від інших. Зокрема, він дозволяє отримати більш якісне та детальне зображення. А завдяки більшій кількості зрізів цей пристрій може проводити сканування швидше. Це важливий фактор для обстежень непосидючих маленьких пацієнтів», – повідомив керівник ДП «Медичні закупівлі України» Едем Адаманов.

Також сучасний апарат комп'ютерної томографії має покращені технології, спрямовані на зменшення дози опромінення, яку отримує пацієнт під час сканування.

Презентація онлайн-курсу для освітян, які навчатимуть майбутніх фахівців з реабілітації

Розроблено онлайн-захід для освітян за участю представників МОЗ та Міністерства освіти і науки України «Місце Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я (МКФ) в освіті фахівців з реабілітації».

Система реабілітації, яка зараз зазнає трансформації, матиме на меті не лише відновлення фізичного та психологічного здоров'я людини, але й повернення її до повноцінного життя, збереження її професійної діяльності та соціальних контактів. Для цього в електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ) запровадять функціонал документування реабілітації, що ґрунтується на принципах Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ), а саме на тому, що реабілітаційна допомога надається за потребою людини.

«У контексті змін до реабілітаційного процесу потребуємо більшої кількості фахівців, таких як лікарів фізичної та реабілітаційної медицини, фізичних терапевтів, ерготерапевтів, протезистів, терапевтів мови й мовлення. Для відновлення військових і цивільних будуть задіяні мультидисциплінарні команди фахівців. І підготовка до наступного навчального року розпочинається вже зараз, зокрема з навчання освітян, які викладатимуть для студентів-медиків», – зауважує заступниця міністра охорони здоров'я з питань цифрового розвитку Марія Карчевич.

Так, було презентовано онлайн-курс «Базові засади Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я». Його розробниками виступили національні тренерки з МКФ в Україні. Курс складається із 6 тем, 4 з яких вже відкрито для ознайомлення, ще 2 перебувають у процесі підготовки; 29 відеолекцій 11 експертів – лідерів із реабілітації; інтерактивних вправ і тестів після проходження кожної з тем. Цей курс – сучасний за якістю та візуалом продукт на рівні з найкращими світовими зразками подібних цифрових інструментів.

Відповідний навчальний онлайн-курс щодо базових засад МКФ та ведення документації уже стартував для фахівців охорони здоров'я на платформі Академії НСЗУ.

О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

Нові потенційні антикоагулянти на основі інгібіторів фактора згортання XIa

Система гемостазу людини еволюціонувала так, щоб підтримувати кров у рідкому стані у фізіологічних умовах та швидко реагувати на ушкодження судин. Однак за деяких патологічних станів може статися порушення цього процесу, а саме оклюзія судини (утворення непрохідності через тромб), що зумовлює тромбоемболію. Тромбоз виникає як в артеріальних, так і у венозних судинах. Це сприяє розвитку інфаркту, ішемічного інсульту та тромбозу глибоких вен. Тромбоемболічні захворювання – серйозна медична проблема та причина кожної четвертої смерті в світі.

Антикоагулянти є основними лікарськими засобами для профілактики та/або лікування тромботичних розладів. Протягом >100 років після їх винайдення увага дослідників була зосереджена на оптимізації їхньої антитромботичної ефективності при мінімальному ризику кровотечі. Наразі клініцисти можуть сподіватися на значну кількість антикоагулянтів – від першого нефракціонованого гепарину, відкритого ще в 1916 році.

Інші антикоагулянти, як-от антагоністи вітаміну К (наприклад, варфарин), як антикоагулянтна терапія використовуються протягом 50 років. Хоча ці препарати демонструють ефективність у всьому спектрі клінічних проявів, вони збільшують ризик великих кровотеч, при цьому необхідний постійний моніторинг для підтримки ефекту препарату у вузькому терапевтичному вікні. У 2005 році Hirsh і співавт. [1] представили характеристики ідеального антикоагулянту, який повинен мати високий індекс «ефективність – безпека» та передбачувани відповідь на дозу введення, що виключало б необхідність у лабораторному контролі. Саме тому через певні обмеження під час використання антагоністів вітаміну К як пероральної антикоагулянтної терапії їх поступово почали замінювати пероральними антикоагулянтами прямої дії, а саме прямими інгібіторами факторів IIa та Xa. Ці лікарські засоби мають аналогічну ефективність, але із кращим профілем безпеки, відсутністю рутинного моніторингу та дуже обмеженою інтерференцією. Однак підвищений ризик кровотечі зберігається навіть при застосуванні цих пероральних антикоагулянтів нового покоління в деяких груп пацієнтів, а також у хворих, які потребують подвійної або потрійної антитромботичної терапії, чи під час операцій з високим ризиком кровотечі [2, 3].

Усі доступні нині класичні чи нові антикоагулянти забезпечують захист від тромбів, проте вони одночасно підвищують ризик кровотеч. Кожен клінічно використовуваний антикоагулянт пов'язаний зі значними несприятливими наслідками (кровотеча). Отже, необхідна розробка «безпечних» антикоагулянтів, ефективних у профілактиці та лікуванні тромботичних захворювань, але пов'язаних із мінімальним ризиком кровотечі.

Останніми роками дослідницьку роботу зосереджено на новому класі антикоагулянтів, спрямованих на контактну (внутрішній шлях) систему згортання крові з метою максимально підвищити безпеку за рахунок зниження ризику кровотеч під час терапії. Фактор XI виявився ідеальною мішенню. Відкриття того, що люди зі спадковим дефіцитом фактора XI мають відносно незначну схильність до кровотеч і значно захищені від деяких тромботичних

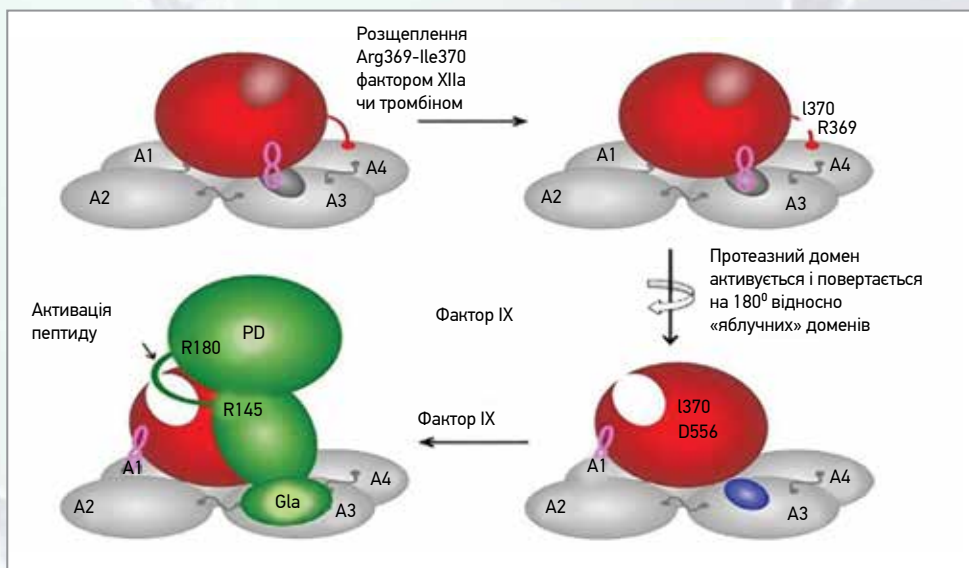


Рис. 1. Механізм активації фактора FXI та перетворення його на активну форму FXIa

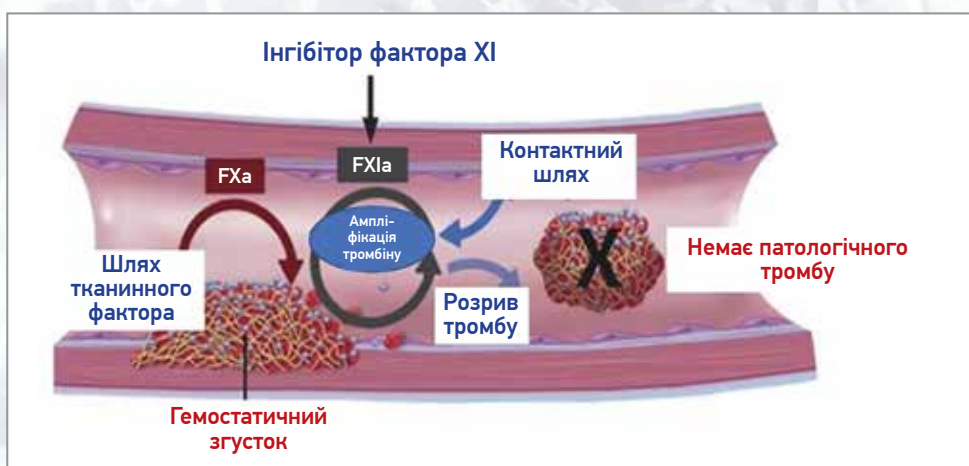


Рис. 2. Здатність інгібіторів фактора XI знижувати утворення патологічного тромбу зі збереженням гемостазу

захворювань, зумовив підвищений інтерес до фактора XI/XIa як мішені для нових антикоагулянтних препаратів [4].

Потенційна роль FXI у тромбозі виявлена завдяки щасливому випадку. У 2008 році було продемонстровано, що люди зі зниженим рівнем FXI мають значно нижчий ризик розвитку інсульту, ніж населення загалом. Контактна система згортання крові багато років ігнорувалася дослідниками, адже за спадкового дефіциту факторів FXII, FXI, високомолекулярного кініногену, прекалікреїну кровотеча була обумовлена лише легким геморагічним діатезом, тому контактна система значною мірою розглядалася як *in vitro*-феномен. Відродження інтересу до цієї системи обумовлено виявленням і подальшою ідентифікацією поліфосфатів та нуклеїнових кислот, що зустрічаються в природі, як потенційних фізіологічних активаторів контактної системи, а також доказом того, що ця система є важливою для стабілізації / зростання тромбу. За допомогою численних випробувань на моделях тварин встановлено, що контактна система згортання є важливішою для тромбоутворення, ніж для гемостазу. Отже, інгібітори FXIa потенційно можуть бути антикоагулянтними препаратами, які не спричинять порушення системи гемостазу [5]. Це було

підтверджено експериментальними даними з інгібіторами FXIa та клінічними спостереженнями за пацієнтами із вродженим дефіцитом FXI.

З огляду на те що FXI впливає лише на одну частину каскаду коагуляції (внутрішній шлях), дослідники висунули таку гіпотезу: інгібування або FXI, або його активованої форми (FXIa) може бути перспективним способом запобігання утворенню шкідливих тромбів (які зумовлюють інсульт чи серцевий напад) при збереженні належної функції згортання крові (наприклад, після травми), отже, не збільшує ризику кровотечі.

Структура та функції фактора XI

Фактор XI уперше виявлено в сім'ї, де основною клінічною особливістю була легка чи помірна кровотеча після видалення зуба [6]. Надалі це захворювання отримало назву гемофілії С (хвороба Розенталя). Людський FXIa є гомодимером дисульфиду серинової протеази. Має молекулярну масу 160 кДа, концентрацію в плазмі ≈ 30 нМ і синтезується здебільшого в гепатоцитах разом із протромбіном і фактором XII. Із протеаз, необхідних для нормального утворення тромбіну під час гемостазу, FXIa функціонально та структурно є унікальним з огляду на декілька факторів. Фермент не потребує

вітамін-К-залежної посттрансляційної модифікації для нормального функціонування; його активність не істотно впливає на ліпиди, що містять фосфатидилсерин. FXI є частиною внутрішнього шляху згортання крові та наявний у кровообігу як зимоген; має важливу роль у генерації утворення тромбіну, інгібуючи фібринолітичну систему після початку коагуляції [7]. Фактор XI може активуватися не лише активованим FXII (FXIIa), а й тромбіном у вигляді позитивного зворотного зв'язку. Отже, FXI сприяє виробленню тромбіну, а також посилює коагуляційний каскад. Він має структуру, гомологічну прекалікреїну (58% ідентичність із прекалікреїном плазми людини), але без залишків γ -карбоксиглутамату [8]. N-кінець кожної субодиниці містить 4 «яблучні» домени (A1-A4). «Яблучні» домени являють собою декілька сайтів зв'язування для основних макромолекул, включаючи тромбін (A1-домен), високомолекулярний кініноген (домени A1/A2), GPIb тромбоцитів (домен A3) та FXIIa (домен A4). C-кінець є трипсин-каталітичним доменом [9, 10]. Структурна особливість і цілісність FXI є важливими саме для тромбозу (не для гемостазу). Конкретний механізм дії та значення FXI у тромбозі наразі остаточно не встановлені. Потрібні додаткові дослідження для аналізу механізму дії FXI при тромбозі. Такі активатори, як FXIIa і тромбін, можуть спричинити розщеплення сайту Arg369-Ile370, що зумовлює конформаційну зміну, а саме перетворення FXI на активну форму FXIa [11, 12] (рис. 1).

Спадкова недостатність FXI – найчастіша причина зниження його рівня. Ген FXI у людини розташований на довгому плечі хромосоми 4. Мутації можуть спричинити структурні зміни мономерів FXI, послабити в такий спосіб утворення димера та порушити секрецію FXI [13]. Мутації у залишках, що зв'язуються з лігандами, як-от тромбін, високомолекулярний кініноген, гепарин, FIX, GPIb тромбоцитів, також можуть впливати на функцію каталітичної ділянки FXIa. Крім того, тяжкі захворювання печінки [14] та аутоімунні захворювання, як-от системний червоний вовчак [15], мембранопроліферативний гломерулонефрит [16], сприяють зниженню рівня FXI.

Незважаючи на дефіцит FXI, більшість хворих на гемофілію С (1:100 000 випадків у популяції) мають нічим не виражену клінічну картину та значні індивідуальні відмінності, які зазвичай проявляються під час травми чи хірургічних операцій. Ці пацієнти не такі схильні до спонтанних кровотеч або кровотечі в суглобах, як при гемофілії А або В. Хворі, в котрих спостерігається дефіцит FXI, є схильнішими до кровотеч після травм ясен, додаткових пазух носа, сечового міхура, ендометрію та інших тканин із високою ендогенною фібринолітичною активністю.

Отже, частота та тяжкість кровотечі, спричиненої недостатністю FXI, є низькими. Це дозволяє припустити, що клінічне пригнічення активності FXI матиме низький ризик тяжких кровотеч і високий рівень клінічної безпеки (рис. 2).

Далі буде.



Дієногест і його генеричний препарат у лікуванні ендометріозу

Ендометріоз – це стан, за якого ендометріальна тканина, що зазвичай вистилає матку, розвивається за межами її порожнини в аномальних ділянках, як-от яєчники, маткові труби та черевна порожнина. В Україні (як і в усьому світі) ця патологія уражає $\approx 10\%$ жінок, причому найбільша поширеність (30-50%) спостерігається серед пацієнок із репродуктивними порушеннями. У структурі гінекологічної захворюваності ендометріоз посідає 3-тє місце; його поширеність не має тенденції до зниження. Він є значним соціально-економічним тягарем, може бути як фізично, так і емоційно виснажливим, що значно погіршує якість життя жінки (Soliman A.M. et al., 2017; Ramin-Wright A. et al., 2018).

Найрозповсюдженішими симптомами ендометріозу є біль, пов'язаний з менструацією, тобто дисменорея, диспареунія, дизурія, нециклічний тазовий біль; відомо, що патологія асоціюється з безпліддям. Окрім того, в жінок із таким розладом спостерігається вища поширеність системних супутніх захворювань, навіть незважаючи на те, що наразі незрозуміло, що саме сприяє розвитку цих станів: загальні нейроендокринні й імунні порушення чи високий рівень стресу (Jones G.T. et al., 2016). Достеменно відомо, що в таких хворих підвищений ризик запальних захворювань кишечника, як-от хвороба Крона, виразковий коліт, алергічних проявів (Bungum H.F. et al., 2014) та автоімунних захворювань, у т. ч. системного вовчака, ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена, розсіяного склерозу (Shigeshi N. et al., 2019).

Патофізіологія ендометріозу все ще є предметом дослідження, але відомо, що значну роль у цьому відіграє розвиток нейроендокринних та запальних процесів (Reis F.M. et al., 2020).

До основних патологічних механізмів, задіяних в ектопічному розташуванні клітин ендометрію, належать:

- ретроградна менструація – найприйнятніша теорія, згідно з якою фрагменти менструального ендометрію мігрують через фаллопієві труби до черевної порожнини, де вони імплантуються, проліферують і вживляються в очеревину. Зворотний потік клітин ендометрію до малого таза є фізіологічним, що спричиняє активацію клітинно-опосередкованого імунітету, тоді як у пацієнок з ендометріозом гормональний вплив і генетичні / епігенетичні фактори визначають порушення цих механізмів, сприяючи виживанню клітин, проліферації, перитонеальній інвазії (Patel B.G. et al., 2018);

- судинні та лімфатичні поширення;

- метаплазія та епігенетичні зміни (Koninckx P.R. et al., 2019).

Ризик розвитку ендометріозу (здебільшого в схильних до нього жінок) є найвищим після менархе та після цього зменшується до найнижчого рівня впродовж 30 років (Amigo B. et al., 2022).

Терапевтичні стратегії за ендометріозу

Ще декілька років тому підозра на ендометріоз була показанням до хірургічного втручання, яке вважалося радикальним лікуванням, але останні дані показали, що воно не вирішує патогенетичних механізмів. Під час нещодавніх досліджень учені підтвердили чіткий ендокринний патогенез ендометріозу, а також установили, що гормональна терапія зараз є наріжним каменем його лікування (Vannuccini S. et al., 2021). Вона сприяє обмеженню кількості хірургічних втручань через ризик рецидиву захворювання, хірургічних ускладнень (Ceccaroni M., 2019; Ianieri M.M., 2018) та негативного впливу на оваріальний резерв (Goodman L.R., 2016).

Наразі медикаментозна терапія вважається лікуванням першої лінії для більшості жінок з ендометріозом з метою полегшення симптомів, а також планування найадекватнішого часу операції, використання допоміжних репродуктивних технологій або запобігання післяопераційному рецидиву захворювання. Вибір найвідповіднішої терапії базується на інтенсивності болю, віці, бажанні завагітніти, впливі захворювання на якість життя кожної пацієнтки.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE, 2022), найчастіше для лікування ендометріозу використовують препарати, що пригнічують активності яєчників або діють безпосередньо на стероїдні рецептори й ферменти, наявні в ендометріозних ушкодженнях (Becker C.M. et al., 2022). До цих засобів, які згідно з результатами плацебо-контрольованих досліджень значно зменшують

інтенсивність болю, належать прогестагени, антипрогестагени, комбіновані оральні контрацептиви, агоністи гонадотропін-релізинг гормону (GnRH), антагоністи GnRH, внутрішньоматкові спіралі з левоноргестрелом, даназол, інгібітори ароматази (Murji A. et al., 2020).

Дієногест – препарат вибору для зменшення симптомів ендометріозу

Дієногест (DNG) – похідне 19-нортестостерону; є унікальним селективним прогестиним IV покоління, який внесено до міжнародних рекомендацій як препарат першої лінії для тривалого лікування ендометріозу. Він зв'язується з рецептором прогестерону та за постійного прийому пригнічує системну секрецію гонадотропіну і чинить місцеву антипроліферативну й протизапальну дію. Ці властивості сполуки відрізняють DNG від інших прогестинів такого самого класу. Він зазвичай добре переноситься пацієнтками, характеризується сприятливим профілем безпеки, антиандрогенною активністю, помірним зниженням рівня естрогенів та мінімальним впливом на метаболізм гормонів, вуглеводів і ліпідів.

Згідно з низкою доказів, DNG суттєво зменшує симптоми болю, пов'язані з ендометріозом, при тривалому лікуванні (Lee J.H. et al., 2018; Techatraisak K. et al., 2019). Під час проведення досліджень (Römer T. et al., 2018; Zakhari A. et al., 2020) учені встановили, що довгострокове (60-місячне) лікування ефективно зменшувало інтенсивність болю, пов'язаного з ендометріозом, і запобігало розвитку рецидиву болю після операції без серйозних побічних ефектів. DNG є ефективним у контролі болю, спричиненого ректовагінальним ендометріозом (Pavíková Z., 2019), ендометріозом сечового міхура (Maggiore L.R., 2017), ендометріозом заднього склепіння (Leonardo Pinto J.P., 2017) тощо.

З огляду на те що терапія ендометріозу може передбачати пригнічення рівня естрогенів за межами терапевтичного вікна (20-60 пг/мл), підтримка здоров'я кісток є важливим фактором контролю. Наприклад, аналоги GnRH, ефективні для полегшення болю, пов'язаного з ендометріозом, зумовлюють гіпоестрогенний стан, що спричиняє зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Лікування DNG пов'язано з помірним пригніченням естрогенів, але рівні залишаються в межах терапевтичного вікна, що запобігає втраті щільності кісткової тканини (Lang J. et al., 2018). Естрогени під час лікування підтримуються на рівні, який не стимулює ектопічного росту ендометрію, не спричиняючи при цьому симптомів перименопаузи, а також одночасно зменшує побічні ефекти, не впливаючи на ефективність терапії.

Вибір препарату DNG

У 2020 році стали доступними генеричні препарати DNG, що сприяло зниженню вартості лікування. Наразі в Державному реєстрі лікарських засобів України міститься інформація про реєстрацію на території нашої країни генеричних препаратів DNG 10 закордонних та вітчизняних виробників. Значна кількість генериків ускладнює вибір для практикуючого лікаря: якому препарату віддати перевагу? Чи буде він ефективним для пацієнтки? Які побічні ефекти можуть виникнути? Чи можна бути впевненим у результаті терапії?

Загалом характеристики та фармацевтична якість генеричних препаратів регламентуються міжнародними стандартами, а також потребують надання доказів їхньої біоеквівалентності з оригінальними препаратами. На практиці це означає демонстрацію того, що ефекти генеричного препарату є схожими (але не обов'язково ідентичними) на такі

оригінального препарату. Однак немає реальних доказів того, що генеричні препарати є менш безпечними за оригінальні за умови, що вони обрані з розумом, беручи до уваги такі фактори, як добросовісність виробника, якість виробництва та пакування. Розглядаючи різні препарати, можна керуватися як власним досвідом, так і досвідом колег, який свідчить про те, що більшість лікарів, котрі щодня лікують українських жінок з ендометріозом, довіряють препарату Мітрен.

Мітрен – DNG, який призначається найчастіше

Для дослідження споживання лікарських засобів із метою покращення практики їхнього призначення та раціонального застосування використовують так званий підхід DDD (defined daily dose – визначена добова доза). Ця методологія надання статистичних даних про споживання лікарських засобів, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я, дозволяє проводити порівняльні аналізи на міжнародному рівні. Згідно із зазначеним підходом оцінки призначень, в Україні серед генеричних препаратів DNG найбільшу довіру лікарів має Мітрен (ЗАТ «Фармліга», Литва). За даними проекту «Rx test – Моніторинг призначень лікарських засобів», Мітрен уже 6 місяців поспіль посідає перше місце за призначеннями серед препаратів DNG за кількістю DDD. Це свідчить про впевненість лікарів в очікуваному ефекті від застосування Мітрена та високу прихильність пацієнток до лікування саме цим препаратом DNG.

Висновки

1. Ендометріоз – поширена патологія в жінок репродуктивного віку, що з огляду на нейроендокринні ланки її патогенезу потребує довгострокового призначення гормональних препаратів

2. Сьогодні препаратом першого вибору є селективний прогестин IV покоління – DNG. Завдяки фармакологічному пригніченню осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники та помірному зниженню рівня естрогенів він послаблює симптоми ендометріозу, водночас не впливаючи на метаболізм гормонів і щільність кісткової тканини.

3. Найпопулярніший генеричний препарат DNG в Україні – Мітрен. Найбільша кількість призначень саме цього генерика DNG свідчить про довіру лікарів і впевненість в очікуваному терапевтичному ефекті.

Пряма мова: практикуючі лікарі про препарат Мітрен

«Зі слів пацієнтки, за прийому Мітрена її самопочуття стало набагато кращим порівняно із періодом прийому інших препаратів».

«Пацієнтка, 29 років, звернулася з кістою яєчника (ендометроїдною) діаметром 6 см. Після 6 місяців прийому Мітрена її діаметр зменшився до 1,4 см. Повний курс – повне одужання. Планує вагітність».

«Мітрен – препарат вибору за лікування ендометріозу. Європейська якість, адекватна ціна, задоволені пацієнти. Після курсу лікування вагітність настає без зайвий проблем».

«Багато моїх пацієнток успішно лікуються препаратом Мітрен. Відгуки лише позитивні. Якість препарату, ціна, відсутність будь-яких побічних ефектів. Як лікар я цілком задоволена результатами лікування».

Підготувала **Юлія Котикевич**

3

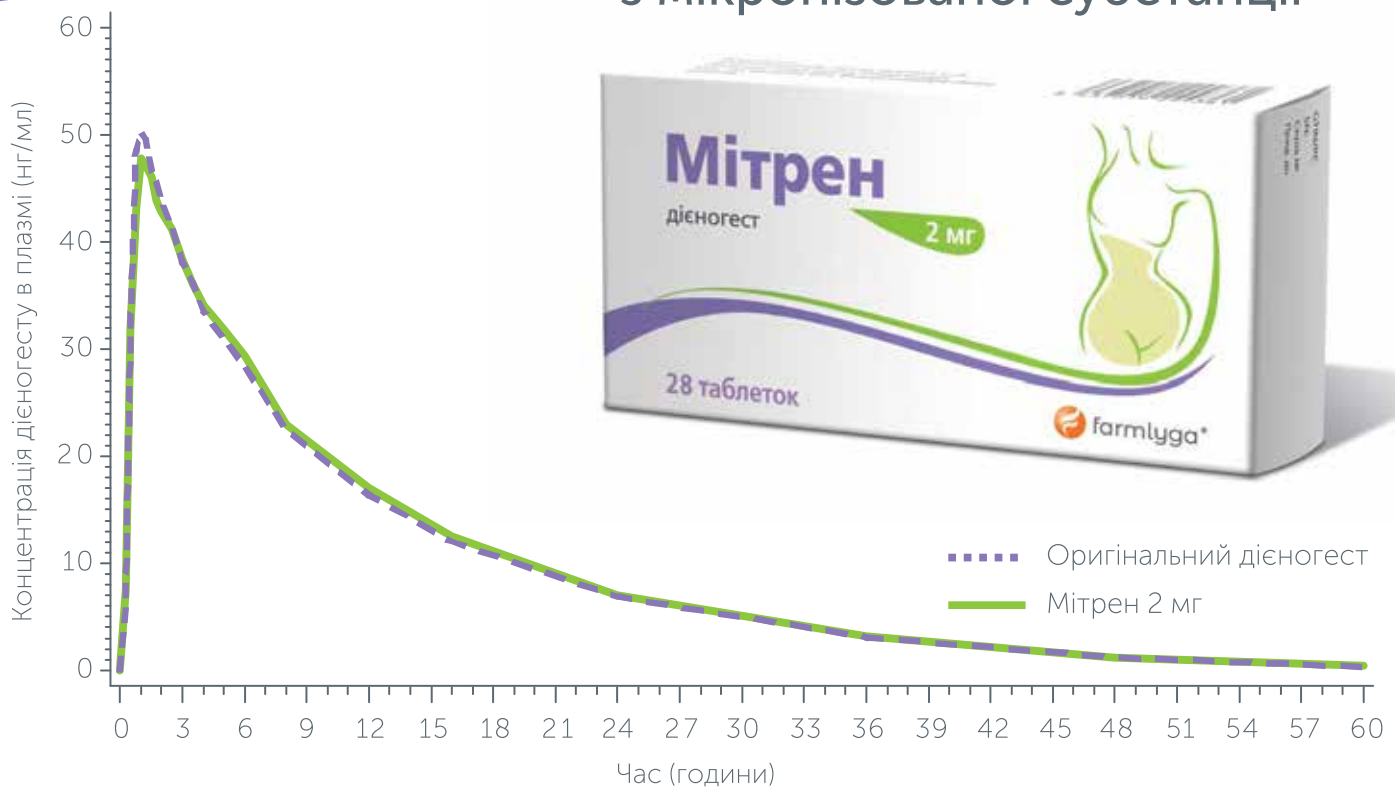
Мітрен

дієногест

2 мг

Біоеквівалентність доведена клінічно*

Мітрен вироблений з мікронізованої субстанції



по 1
таблетці



щодня
без
перерви



приблизно
в один
і той же час



незалежно
від
вживання їжі

МІТРЕН (MITREN). Склад. діюча речовина: дієногест; 1 таблетка містить дієногесту 2 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** Лікування ендометріозу. **Протипоказання.** Венозна тромбоемболія в активній формі. Артеріальні або кардіова-скульярні захворювання нині, або в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда, цереброваскулярна подія, ішемічна хвороба серця). Цукровий діабет з ураженням судин. Тяжкі захворювання печінки нині або їх наявність в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми. Пухлини печінки нині або в анамнезі (доброякісні або злоякісні). Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, залежні від статевих гормонів. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні реакції.** Часто (від $\geq 1/100$ до $<1/10$): підвищення маси тіла, пригнічений настрій, порушення сну, нервозність, зниження лібідо, зміни настрою, головний біль, мігрень, нудота, біль у животі, метеоризм, здуття живота, блювання, акне, алопеція, біль у спині, дискомфорт у молочних залозах, кіста яєчників, припливи, маткові/ вагінальні кровотечі, в т.ч. кровомазання, астеничні стани, дратівливість. **Особливості застосування.** Застереження. Оскільки Мітрен – препарат, що містить тільки прогестоген, вважається, що особливі застереження та заходи безпеки щодо застосування прогестинівмісних препаратів також стосуються цього препарату, хоча не всі застереження та запобіжні заходи ґрунтуються на відповідних результатах клінічних досліджень саме цієї речовини. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Приймати по 1 таблетці щодня без перерви у застосуванні препарату приблизно в один і той же час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчилися, починати приймати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу. Прийом препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Застосування будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії препаратом Мітрен. Якщо необхідна контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад, бар'єрний метод). **Термін придатності.** 3 роки. Реєстраційне посвідчення: UA/17523/01/01. Наказ МОЗ №2852 від 23.12.2021. Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодію з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші властивості міститься в повній інструкції для медичного застосування препарату Мітрен. Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перелік інформаційних посилань: * Study No.: 2011-2559 Mean Plasma Dienogest Concentration Versus Time Curves.

Заявник: ЗАТ «Фармліга», Литовська Республіка, м. Вільнюс, вул. Мейстру, 9, LT-02189 www.farmlyga.lt

Виробник: Лабораторіас Леон Фарма С.А., Полігоно Індустріаль Наватехера, вул. Ла Вальєна б/н, Вільякілаамбре, Леон, Іспанія

Представництво в Україні: «УАБ «ФАРМЛІГА»», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1. Email: info@farmlyga.lt

farmlyga®

Всесвітній день боротьби із шизофренією

24 травня відзначають Всесвітній день боротьби із шизофренією. Із цієї нагоди компанія «Гедеон Ріхтер» висвітлює актуальну інформацію про цю хворобу, що може бути корисним для самих пацієнтів, членів їхніх сімей, а також підвищує обізнаність суспільства загалом. Шизофренія – це складне нервово-психічне захворювання, яке уражає ≈ 1 зі 100 людей протягом життя, тобто сьогодні в світі ≈ 80 млн людей із шизофренією. Найчастіше хвороба розвивається в молодому віці між 15 і 30 роками та може уражити будь-кого. В громадській свідомості та часто в голлівудських фільмах хворобу плутають з роздвоєнням особистості чи дисоціативним розладом особистості. Втім, це не означає, що хворий на шизофренію має декілька особистостей. Отже, термін «роздвоєння свідомості» є застарілим і означає не роздвоєння особистості чи самосвідомості, а спричинені захворюванням порушення емоційної сфери, мислення, поведінкових функцій. На жаль, у більшості випадків шизофренія супроводжує хворого протягом усього його життя, однак вона досить добре піддається лікуванню сучасними препаратами та відповідною підтримувальною терапією, що надає пацієнтам шанс жити активним і повноцінним життям.

Шизофренія є тяжким фізичним, соціальним і психічним тягарем не лише для хворих, а і для їхніх родин. Згідно з даними міжнародного опитування членів родин пацієнтів із шизофренією, проведеного 2 роки тому компанією «Гедеон Ріхтер» у низці європейських країн, однією з найпоширеніших проблем є недостатність інформації про захворювання, про що зазначили більше половини респондентів. Не слід ігнорувати й соціальні наслідки захворювання, оскільки після встановлення діагнозу ситуація для членів сім'ї пацієнта суттєво змінюється. За даними опитування, $\approx 60\%$ родичів пацієнта із шизофренією повідомили, що їм доводиться докласти чималих зусиль, щоб зберегти роботу. Майже в половині випадків матеріальне становище хворих із шизофренією значно погіршується.

Одним із важливих напрямів діяльності компанії «Гедеон Ріхтер» є розробка та виготовлення препаратів для лікування психічних розладів. Компанія постійно працює над покращенням якості життя таких хворих як за допомогою безпечних і ефективних лікарських засобів, так і надаючи достовірну інформацію про захворювання пацієнтам, опікунам, їхнім родичам. Саме із цієї метою було створено відповідний вебсайт www.schizophrenia.life (www.schizophrenialife.ua/public для українських користувачів). Нещодавно на сайті з'явилася публікація The Candid Book для членів сім'ї та осіб, які доглядають за хворими на шизофренію. Завдяки численним практичним порадам вона допоможе орієнтуватися в складних питаннях.

Одним із препаратів, розроблених «Гедеон Ріхтер» разом з AbbVie і який широко використовується для лікування шизофренії, є карипразин, який був удостоєний нагороди «Препарат року» в Угорщині та відомий світові під торговими назвами Врайлар® (у США) та Реагіла® (в більшості країн-членів Європейського союзу). Слід зазначити, що лікарський засіб Реагіла® доступний на фармацевтичному ринку України.

Карипразин

Механізм дії карипразину достеменно невідомий. Вважають, що терапевтичний ефект препарату може опосередковуватися через його комбінований вплив як часткового агоніста D_3 -, D_2 -дофамінових і 5-HT_{1A}-серотонінових рецепторів, антагоніста 5-HT_{2B}-, 5-HT_{2A}-серотонінових та H_1 -гістамінових рецепторів.

Ефективність карипразину за короткочасного застосування

Ефективність карипразину в лікуванні гострої шизофренії доведено за результатами 3 багатоцентрових міжнародних рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень за участю 1754 пацієнтів віком від 18 до 60 років загальною тривалістю 6 тиж. Первинною кінцевою точкою була зміна загального показника шкали оцінки позитивних та негативних симптомів (PANSS) із вихідного рівня до 6-го тижня лікування, вторинною – зміна показників шкали загального клінічного враження про тяжкість захворювання (CGI-S) за аналогічний період.



Усі дослідження продемонстрували статистично достовірне покращення як первинної, так і вторинної кінцевих точок порівняно із плацебо в діапазонах доз карипразину від 1,5 до 6 мг.

Ефективність карипразину в разі довготривалого застосування

Ефективність карипразину для підтримки антипсихотичного ефекту вивчалася в когорті стабілізованих пацієнтів із шизофренією (n=751). Стабілізовані пацієнти були рандомізовані для отримання фіксованих доз карипразину від 3 до 6 мг (n=51) або плацебо (n=51) протягом 72 тиж. Первинною кінцевою точкою був час до розвитку рецидиву. Наприкінці дослідження рецидив симптомів шизофренії спостерігали в 49,0% пацієнтів, які отримували плацебо, проти 21,6% хворих, котрі одержували карипразин. Водночас серед пацієнтів, які приймали карипразин, середній час до розвитку рецидиву захворювання виявився значно тривалішим порівняно із групою плацебо (92 проти 326 днів відповідно).

Застосування

Рекомендована початкова доза карипразину становить 1,5 мг 1 р/добу в один і той самий час незалежно від вживання їжі. Згодом дозу за потреби можна повільно підвищувати по 1,5 мг до максимальної дози 6 мг/добу. Найнижча ефективна доза має підтримуватися згідно із клінічною оцінкою лікаря. Пацієнти потребують спостереження стосовно появи побічних реакцій та відповіді на лікування протягом декількох тижнів після початку прийому карипразину і після кожної зміни дозування.

Під час переходу з інших антипсихотиків на карипразин потрібно враховувати поступове перехресне титрування з поступовим припиненням застосування попередньої терапії під час початку прийому карипразину.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Рання діагностика стрес-асоційованих невротичних розладів

Невротичні розлади, асоційовані зі стресом, вважаються найпоширенішими серед усіх психічних захворювань. Останнім часом кількість хворих стрімко зростає, що пов'язано із соціальними перетвореннями, зумовленими тотальним наступом науково-технічного прогресу. Найпотужнішим психосоціальним стресом, що впливає на всі верстви сучасного українського суспільства, є війна. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 16,2% населення світу страждає через наслідки війни, а 12,5% має травмованих війною родичів. Поширеність стрес-індукованих невротів, своєчасна рання діагностика, диференційна терапія, підходи до лікування – питання, детально висвітлені в секційній доповіді завідувачки кафедри психіатрії, психотерапії та медичної психології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук, професора Галини Яківни Пилягіної у межах II міжнародного конгресу Family DOC congress, котрий відбувся в онлайн-режимі 7-8 квітня.



Г.Я. Пилягіна

Стрес-асоційовані розлади – це група розладів, у яких стресовий вплив є основним етіологічним чинником і суттєво впливає на патогенез, а також вихідний результат хвороби. В умовах сьогодення вони вважаються одними з найпоширеніших та найтяжчих категорій психічних захворювань. Згідно із сучасною номенклатурою МКХ-10, стрес-асоційовані розлади із прямим впливом стресу (як психоемоційного, так і фізичного) розподіляються на:

F43 – реакція на тяжкий стрес і порушення адаптації;

F23 – гострі та транзиторні психосоматичні розлади;

F9 – розлади поведінки та емоцій, які зазвичай розпочинаються в дитячому та підлітковому віці (в молодшому віці);

F10 – психічні та поведінкові розлади, спричинені вживанням психоактивних речовин.

Стрес-асоційовані розлади з непрямим впливом стресу (вторинні – стрес є лише тригером декомпенсації) передбачають:

✓ депресивні розлади;

✓ інші невротичні розлади;

✓ поведінкові синдроми, пов'язані з фізіологічними порушеннями та фізичними факторами;

✓ розлади поведінки та емоцій, які зазвичай розпочинаються в дитячому та підлітковому віці;

✓ розлади особистості та поведінки в зрілому віці.

Порушення адаптації, що лежить в основі стрес-асоційованих розладів, має 3 підґрунтя: біологічна основа, психологічні особливості особистості, найголовніше – вплив соціуму, загального контексту та конкретних обставин життя. Неприятливі психогенні впливи спричиняють у людини стрес, тобто неспецифічну реакцію на фізіологічному, психологічному, поведінковому рівнях. Стрес є пристосувальною реакцією організму, яка підвищує шанси на виживання за складних умов, а також може чинити позитивний, мобілізуючий вплив, але здатен зумовити і дезорганізацію діяльності організму. Відомий дослідник стресу – канадський фізіолог Г. Сельє – у 1936 році опублікував свою першу працю про загальний адаптаційний синдром (ЗАС), але тривалий час уникав вживання терміну «стрес»; лише з 1946 року він почав систематично використовувати його для позначення загальної адаптаційної напруги.

У розвитку ЗАС Г. Сельє виділяв 3 стадії:

A – стадія тривоги – негайна мобілізація захисних ресурсів організму, одночасне пригнічення тих функцій, які для виживання організму в умовах дії стресового чинника мають менше значення, зокрема зростання, регенерація, травлення, репродуктивні функції, лактація (гіпоксія, артеріальна гіпотензія, м'язова гіпотонія, гіпотермія, гіпоглікемія, переважання катаболічних реакцій у тканинах над анаболічними, підвищення секреції катехоламінів, глюкокортикоїдів).

B – стадія резистентності – триває посилене вироблення адаптивних гормонів – катехоламінів, які посилюють секрецію глюкагону, гальмують продукцію інсуліну, в результаті чого значно знижується рівень інсуліну в крові.

B – стадія виснаження – виснаження пучкової зони кори надниркових залоз, її прогресувальної атрофії, зменшення продукції катехоламінів, а також їхня абсолютна недостатність, обумовлена виснаженням пучкової зони кори надниркових залоз, в організмі переважають мінералокортикоїди.

Г. Сельє довів, що стрес відрізняється від інших фізичних реакцій тим, що подразники, які його зумовлюють, можуть бути як негативними, так і позитивними. Стрес із негативним впливом, що спричиняє в організмі різні порушення

і навіть захворювання, називається дистресом; виникає за надто сильного для організму стресового впливу з порушенням адаптивних механізмів і гомеостазу організму, є руйнівним процесом. Результат дистресу – завжди тривале та тяжке погіршення психоемоційного стану людини, яке може стати причиною розвитку психічних захворювань.

До основних причин дистресу належать:

● ушкодження організму, травми, захворювання, довготривалий біль, у т. ч. душевний;

● неможливість тривалий час задовольнити важливі фізіологічні потреби та душевні потреби;

● тривалі негативні емоції (страх, гнів, лють тощо);

● невідповідні умови життя.

У формуванні патологічної домінанти в більшості невротичних розладів важливу роль відіграє низка нейрональних сполучень, у яких зберігається основний патерн реагування на ту чи іншу стресову ситуацію (стала функціональна система). Імпринтингований патерн реагування на стресову ситуацію – єдиний можливий шлях прояву різних виконавчих дій людини, тобто будь-який тривожний тригер, що спостерігався в минулому, може стати потужним стимулом патологічного реагування на повсякденні ситуації, які не несуть жодної загрози. Формується т. зв. травматична пам'ять, яка передбачає занурення в переживання травматичної стресової події, саморетравматизацію (румінація як небажане та нездоланне повторне переживання події у вигляді нічних жахів (наявність розладів сну) та/або флешбеки зі збудливістю/агресивністю чи завмиранням), тривожне очікування повтору події, уникаючи поведінку (наполегливе уникнення ситуацій, місць та людей, які нагадують про травматичну подію), симптоми підвищеної збудливості (дратівливість, імпульсивна агресивність, проблеми з концентрацією уваги, порушення сну або психогенна амнезія), відчуття провини (травматична провина вцілілого). «Травматичний невроз» найскравіше проявляється в рамках посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Не всі люди, які зазнали стресу (в т. ч. надзвичайного), надалі мають ПТСР. На це впливають оцінка та здатність долати стрес, особливості нейроендокринної регуляції. Виокремлюють роль негативної оцінки ситуації (у т. ч. відчуття втрати контролю над ситуацією), поведінкових реакцій, обумовлених суто травматичною ситуацією, дисрегуляцію в нейроендокринній системі (на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковому рівні), особистих і соціально-культурних особливостей індивіда, що забезпечують недостатні копінг- і захисні стратегії, а також поєднуються з недостатнім сприйняттям соціальної підтримки. Розуміння ПТСР на сучасному етапі розвитку ґрунтується на біопсихосоціальній моделі, тобто біологічні передумови (соматика, генетика) конкретної людини, поєднуючись із соціальними факторами середовища (взаємодії, впливу суспільства) та психологічними факторами (пізнавальні здібності, емоції, поведінка) визначають причини, прояви, результати цього розладу. Не завжди подія, що може травмувати, є зіставною із травматичною. Травматичний випадок – це подія, що потенційно може зумовити травму. Травматичність впливу та його тяжкість залежать від значущості втрати, несподіваності та неочікуваності події, переломом, наявності невирішених проблем, «переповнення» образою, інфортною, провинною тощо. Виокремлюють травму першого та другого типу. За першого типу травматична подія є несподіваною, спричиняє страх, жах, відчуття небезпеки, може перейти в ПТСР, але при цьому відносно легко піддається лікуванню. Травма другого типу (дитяча

травма, бойові дії) має характеристики неминучості, очікуваності, пролонгування. Ці події частіше зумовлюють дисоціативні симптоми та потребують тривалішого лікування. Також несприятливими в прогностичному сенсі вважаються ПТСР, спричинені послідовними, жорстокими, прихованими травмами (особливо вчинені людьми із близького оточення). Т. зв. несприятливіші травми, травми другого типу частіше зумовлюють аномалії особистості та гетерогенність симптоматики (частіше ми бачимо дисоціативні симптоми, соматизації, дерегуляцію емоцій). Для подолання наслідків такого стресового впливу (реадаптація) можуть знадобитися хвилини чи години, якщо це стрес на повсякденні неприємності; години або дні, якщо це періодичні конфлікти, ненадмірні психотравматичні ситуації; місяці, роки – на критично життєві чи тривалі психотравматичні події або ж роки – за впливу хронічного стресу.

Фізіологічні наслідки стану дистресу виникають у результаті активації складних осей нейроендокринних механізмів, кінцевою ланкою яких є стадія резистентності та виснаження. Насамперед механізм впливу на організм травми пов'язаний з каскадом стресових гормонів, спрямованих на виживання індивіда. Реакція на дистрес розпочинається в лімбіко-гіпоталамічній системі взаємодій. Мигдалоподібне тіло як ключова структура формування емоцій (як позитивних, так і негативних) викликає страх, який, своєю чергою, за допомогою гіпоталамічних механізмів активує стресові системи та органи, тобто відбуваються активація симпатичної нервової системи, підвищення в крові рівня адреналіну. За потреби підтримки високого рівня адреналіну активується гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система, а за необхідності підтримки адреналіну (через АКТГ) у високій концентрації – кортикотропін-релізінг-гормон. Викид кортизолу спричиняє напругу, тривогу, агресивні прояви. На завершальній стадії стресу останньою реагує парасимпатична нервова система, що забезпечує відновлення організму. Тиреоїдна вісь регуляції дистресу включає гіперактивацію внутрішньоклітинного метаболізму, що викликає гіперемоційність, роздратування, імпульсивність, тривогу, напругу, соматоформні розлади, серцево-судинні захворювання. При переході до стану стійкого дистресу можливі гіперактивація запальних та/або аутоімунних процесів, розвиток астеничних, астенодепресивних розладів, а на рівні репродуктивної системи – порушення менструального циклу, імпотенція, хронічний тазовий біль.

У проєкті МКХ-11 гостра реакція на стрес визначається як транзиторний стан і належить до переліку станів, що не є розладами та внесені до розділу Z «Фактори, що впливають на стан здоров'я населення і звернення до закладів охорони здоров'я». Відповідно до МКХ-11, немає потреби в діагностиці гострого стресу за типом гострого стресового розладу DSM-5. Якщо симптоми гострої реакції на стрес не починають зменшуватися протягом ≈1 тиж після їхнього початку, слід розглянути необхідність діагностувати розлади адаптації або ПТСР залежно від клінічних проявів. Гостра реакція на стрес може супроводжуватися суттєвим порушенням особистісного функціонування на додаток до суб'єктивного дистресу; порушення функціонування не є обов'язковою ознакою гострої стресової реакції.

Остання має декілька стадій:

● емоційного шоку / травматичного ступору – завмирання, розгубленість, приголомшеність;

● дезорганізації, ажитатії – хаотична нецілеспрямована поведінка – тривожно-депресивна симптоматика;

● реструктуризації, реституції – відновлення цілеспрямованої поведінки → можливе формування соматоформних / депресивних розладів;

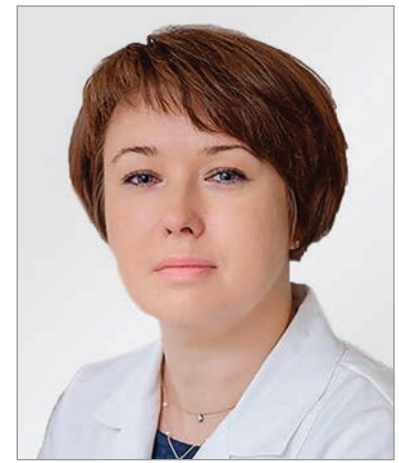
● адаптування – напрацювання нових стратегій поведінки та реагування в нових умовах.

Продовження на стор. 45.

М.А. Трищинська, д.м.н., професорка кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Співавтори: **Л.Б. Липовенко**, завідувачка неврологічного відділення КНП БМР «Білоцерківська міська лікарня 2»;
Д.П. Погорілий, лікар-невролог неврологічного відділення КНП БМР «Білоцерківська міська лікарня 2»; **С.Я. Яновська**, НДІ медико-соціальних проблем
інвалідності МОЗ України, м. Дніпро; **А.А. Гудима**, ЦРЛ м. Сторожинець; **С.В. Сергєєв**, КНП «Чернігівська обласна лікарня»;
О.О. Павельчук, ЦРЛ м. Заставна; **І.В. Капітанчук**, Центр радіаційного захисту населення, м. Вінниця; **О.В. Чайка**, Тернопільська міська лікарня № 3;
Л.О. Образцова, КНП ЛДКЦ КМР; **Л.Д. Панделя**, Хмельницька міська клінічна лікарня; **І.Г. Ляшенко**, Тернопільська міська лікарня № 3;
Ж.В. Балібрух, КНП «Козівська ЦРЛ» СР

Клінічний досвід застосування патогенетичної схеми Brainy на етапі реабілітації після інсульту



М.А. Трищинська

Гостре порушення мозкового кровообігу (ішемічні інсульти) посідає друге місце після ішемічної хвороби серця серед причин смертності в світі. Щороку інсульт виявляють у 13,7 млн осіб, з яких 5,5 млн помирають [1]. На жаль, за показниками захворюваності на інсульт наша країна займає провідні позиції в світі. Згідно з оцінкою Global Burden of Disease Study (GBD), у 2019 році в Україні було зареєстровано 127,5 тис. випадків інсульту, з них 93,4 тис. мали летальний наслідок. За даними статистики, поширеність інсульту в Україні є найвищою серед країн Європи та становить 289,4 випадку на 100 тис. населення [1, 2]. Високий рівень смертності та інвалідизації після перенесеного інсульту потребує постійного вдосконалення терапевтичних підходів [3, 4].

Загальні підходи до лікування гострого ішемічного інсульту

Відомо, що $\approx 80\%$ інсультів виникають у результаті гострого тромбозу або емболії мозкових судин (ішемічний інсульт). Першим і найважливішим етапом при лікуванні гострого ішемічного інсульту є своєчасне поновлення перфузії мозку. Нині існують два способи лікування гострого ішемічного інсульту: внутрішньовенний тромболізис і механічна тромбектомія (або тромбекстракція). Препарати, які застосовують для внутрішньовенного тромболізу, стимулюють фібриноліз, що каталізує розчинення тромбу [5].

Важлива умова успішного тромболізу – досить вузьке терапевтичне вікно 3-4,5 год і відсутність протипоказань. За механічної тромбектомії терапевтичне вікно збільшується до $\geq 6-12$ год. На практиці від моменту звернення по медичну допомогу (рахуємо час від моменту виникнення симптомів інсульту до пункції судини з метою введення препарату) до проведення термінової нейровізуалізації (з метою уточнення діагнозу) та невідкладного внутрішньовенного введення тромболітика чи пункції пахової артерії для ендovasкулярного втручання в більшості випадків проходить значно більше часу. За даними найкращих клінік світу, доведеного ефекту реканалізації тромбованої судини за допомогою системного внутрішньовенного тромболізу чи механічної тромбекстракції вдається досягти лише в 15-30% пацієнтів [6].

Але навіть у разі застосування високоефективних технологій реперфузійної терапії при ішемічному інсульті залишається низка проблем, які зменшують імовірність досягнення максимального результату та потребують комбінованого підходу до лікування. Це зумовлено особливостями перебігу інсульту та спричиненим ішемією каскадом патофізіологічних реакцій, що стрімко розвиваються в речовині мозку.

Ішемічний каскад та його наслідки

Ішемія тканин головного мозку спричиняє складну динамічну відповідь у вигляді ексайтотоксичності, мітохондріальної дисфункції та оксидативного стресу. Порушується градієнт концентрації іонів, що зумовлює надмірне виділення збуджувальних амінокислот (здебільшого – продукування глутамату); це спричиняє вхід Ca^{2+} до клітин, а також запускає метаболічні процеси, пов'язані з апоптозом та некрозом. Ексайтотоксичність і підвищення рівня кальцію в зоні ішемії – основні фактори, що сприяють загибелі клітин при ішемії на ранніх стадіях за відсутності надходження поживних речовин до нейронів.

Особлива роль належить утворенню та викиду значної кількості вільних радикалів, що мають високий руйнівний потенціал відносно мембран і органел клітин. Вторинними наслідками вільнорадикального ушкодження є вивільнення біологічно активних вільних жирних кислот (зокрема, арахідонової кислоти), ініціація запального процесу, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) та формування набряку мозку [7, 8].

Зазначені механізми спричиняють швидке ушкодження нейронів і глії, а також (здебільшого) необоротні процеси в ядрі інфаркту. Слід зазначити, що в значно більшій за об'ємом зоні пенумбри каскад цих процесів перебігає повільніше. Це дає можливість провести терапевтичні заходи щодо захисту та подальшого відновлення тканин пенумбри.

Потенційні цілі фармакологічної протекції включають запобігання вивільненню глутамату, збільшенню вмісту кальцію в клітині, мітохондріальній дисфункції, активації багатьох внутрішньоклітинних ферментів, продукції вільних радикалів і нейрозапаленню [9].

Концепція нейроваскулярного юніту

Зовсім нещодавно основна увага приділялася заходам, спрямованим на захист нервових клітин, об'єднаних терміном «нейропротекція». Втім, останніми роками з'явилася чітке розуміння ролі інших клітин (ендотеліоцити капілярів мозку, гліальні клітини, астроцити, перицити тощо), які формують тісний анатомо-функціональний зв'язок із нервовим компонентом, а також беруть важливу участь у забезпеченні життєдіяльності останніх. Функціональна одиниця такого комплексу, представлена нервовою тканиною та мікроциркуляторною ланкою, отримала назву «нейроваскулярний юніт» (НВЮ) (рис.).

Окрім нейронів, НВЮ включає мікросудинний та гліальний компоненти, а також позаклітинний матрикс.

Мікросудинний компонент НВЮ формують ендотеліальні клітини, перицити та гладком'язові клітини судин. Ендотеліоцити беруть участь у підтримці судинного гомеостазу, регуляції тонуусу церебральних судин, секретії факторів антикоагулянтної системи крові,

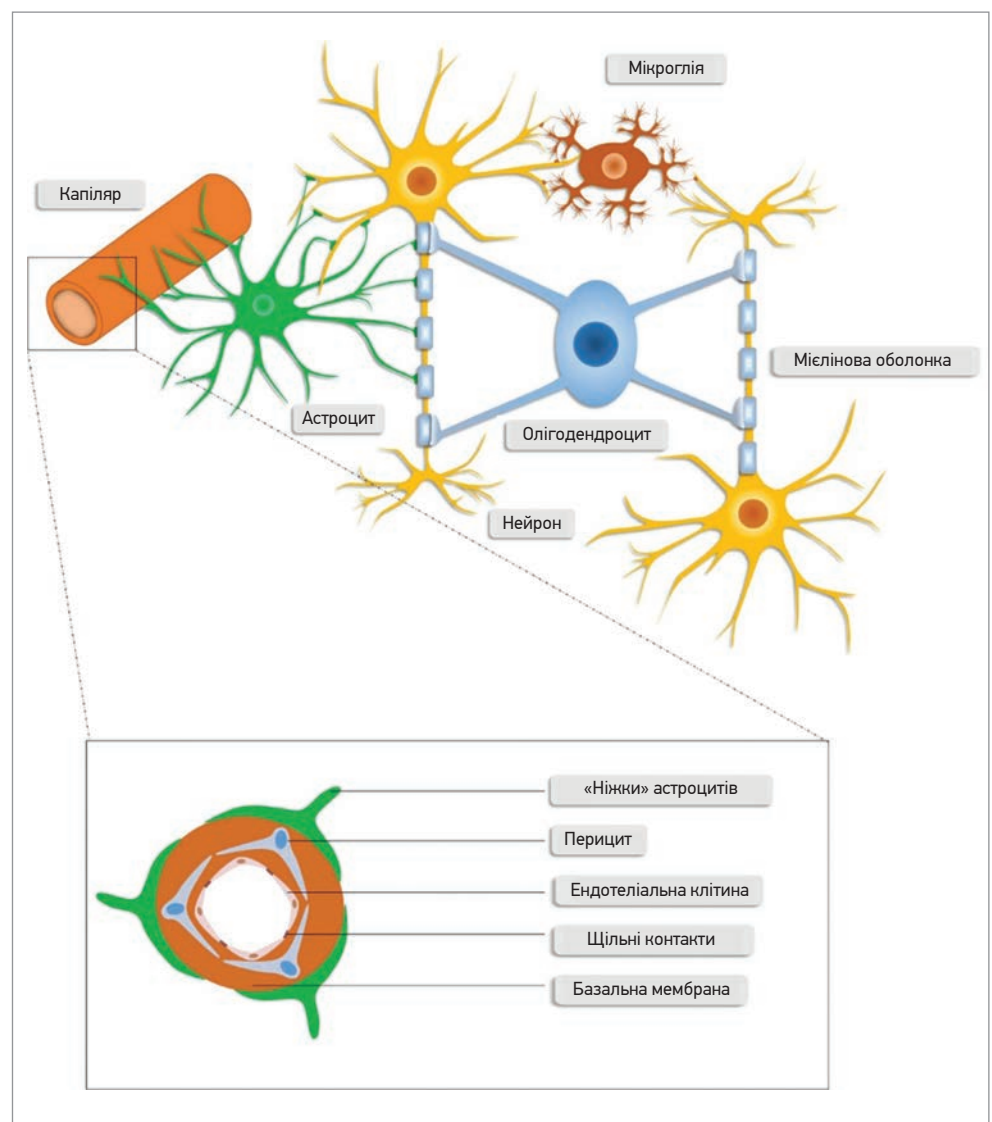


Рис. Нейроваскулярний юніт

процесах ангіогенезу. Також вони відіграють важливу роль у контролі метаболізму центральної нервової системи (ЦНС), регуляції транспорту іонів і поживних речовин. Ендотеліальні клітини разом із перицитами, базальною мембраною та «ніжками» астроцитів утворюють ГЕБ, цілісність якого має вирішальне значення для підтримки гомеостазу ЦНС [10].

Перицити розташовані між ендотеліальними клітинами, астроцитами та нейронами. Вони регулюють проникність ГЕБ і підтримують функціонування ЦНС [11].

Гліальні компоненти НВЮ представлені астроцитами (астроглія), олігодендроцитами та мікроглією; вони виконують різні функції для підтримки гомеостазу ЦНС. Зокрема, астроцити забезпечують регуляцію церебрального кровообігу, а також утворюють пограничну гліальну мембрану – функціональний бар'єр, що відокремлює нейрони від кровонесучих судин. Окрім структурної підтримки нейронів, астроцити забезпечують синтез низки нейромедіаторів (глутамат, нейротрофічні фактори, гліомедіатори тощо), які регулюють функціонування нейронів [12, 13].

Мікроглія представлена імунокомпетентними клітинами, які забезпечують розпізнавання та фагоциткування патогенів, мертвих клітин. Саме мікроглія вважається першою лінією захисту ЦНС [14].

Іншим типом гліальних клітин мозку є олігодендроцити, що забезпечують формування мієлінової оболонки нервових волокон [15]. Загалом усі гліальні клітини (з огляду на їхню

Продовження на стор. 36.

М.А. Трищинська, д.м.н., професорка кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ
Співавтори: **Л.Б. Липовенко**, завідувачка неврологічного відділення КНП БМР «Білоцерківська міська лікарня 2»; **Д.П. Погорілий**, лікар-невролог неврологічного відділення КНП БМР «Білоцерківська міська лікарня 2»; **С.Я. Яновська**, НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України, м. Дніпро; **А.А. Гудима**, ЦРЛ м. Сторожинець; **С.В. Сергєєв**, КНП «Чернігівська обласна лікарня»; **О.О. Павельчук**, ЦРЛ м. Заставна; **І.В. Капітанчук**, Центр радіаційного захисту населення, м. Вінниця; **О.В. Чайка**, Тернопільська міська лікарня № 3; **Л.О. Образцова**, КНП ЛДКЦ КПМР; **Л.Д. Панделя**, Хмельницька міська клінічна лікарня; **І.Г. Ляшенко**, Тернопільська міська лікарня № 3; **Ж.В. Балібрux**, КНП «Козівська ЦРЛ» СР.

Клінічний досвід застосування патогенетичної схеми Brainy на етапі реабілітації після інсульту

Продовження. Початок на стор. 35.

мультифункціональну роль у ЦНС) можуть впливати на результати лікування пацієнтів з ішемічним інсультом.

Позаклітинний матрикс виконує функцію якоря для ендотелію, забезпечуючи взаємодію між матриксними білками та інтегрином. Позаклітинний матрикс разом зі щільними контактами є важливим регулятором проникності ГЕБ [16].

Функція кожного з компонентів НВЮ є критично важливою для підтримки його життєдіяльності, загальної функції НВЮ.

Розвиток концепції НВЮ сприяв зміні терапевтичних підходів щодо захисту мозкової тканини за низки патологічних станів. У 2019 році опубліковано звіт Консорціуму STAIR X (10-й круглий стіл представників академічної науки та фармацевтичної індустрії), згідно з яким нейропротекцію було визнано хибним підходом у веденні пацієнтів з ускладненнями мозку, оскільки він не враховує усіх типів клітин мозку, чутливих до ішемії. Наголошуючи на необхідності розробки та широкого впровадження підходів, спрямованих на мозкову цитопротекцію й уповільнення процесів патологічного каскаду в ішемізованій тканині мозку, Консорціум рекомендував змінити термін «нейропротекція» на термін «цитопротекція».

Термін «цитопротекція» охоплює захист кожного елемента НВЮ, включаючи нейропротекцію (збереження нейронів), васкулопротекцію (збереження ГЕБ, зменшення проникності судин, збереження ендотеліальних клітин і перичитів), гліопротекцію (збереження астроцитів, олігодендроцитів) [17].

Вплив ішемії на компоненти НВЮ

Загибель нейронів, а також втрата асоціативних зв'язків у гострому періоді інсульту обумовлені складними механізмами, серед яких одну із провідних ролей відіграє ішемічний каскад, що спричиняє розвиток окислювального стресу. Вільні радикали та перекисні сполуки різного ґатунку, які лавиноподібно утворюються в зоні ішемізованої тканини мозку, спричиняють низку негативних наслідків: розширення зони пенумбри, uszkodження ГЕБ, набряк мозку, промоція запалення за рахунок міграції клітин крові до осередку інсульту, порушення функції ендотелію тощо.

Добре відомо, що окислювальний стрес разом із виснаженням енергетичних ресурсів зумовлює дисфункцію іонних каналів, сприяючи ще більшому накопиченню токсичного кальцію [18]. Крім того, активні форми кисню порушують роботу систем мітохондріального транспорту, що спричиняє посилення енергетичного дефіциту [19].

Ішемічний каскад супроводжується порушенням функціонування мембранних електrolітичних каналів, підвищенням проникності ГЕБ, унаслідок чого до нейронів з екстрацелюлярного простору проникає вода. Описані зміни зумовлюють формування набряку мозку.

Окислювальний стрес негативно впливає на астроцити, стимулюючи синтез таких прозапальних факторів, як ІЛ-6, моноцитарний хемоатрактантний білок-1 (MCP-1) та MMP-9, що зумовлює розвиток нейрозапалення [20].

За мірою прогресування запальної реакції гліальні клітини-попередники утворюють навколо uszkodженої тканини гліальний рубець, який ізолює uszkodжені ділянки та пригнічує подальше поширення запалення. Гліальний рубець експресує фактори, що пригнічують регенерацію й перешкоджають відновленню міжнейронних зв'язків. Це сприяє формуванню стійкого неврологічного дефіциту у віддаленому періоді інсульту.

Можливості терапевтичного впливу на НВЮ

Зменшення проявів оксидативного стресу і вплив на нейрозапалення поряд із відновленням перфузії тканин головного мозку на етапі реабілітації після інсульту слід вважати важливими терапевтичними цілями, які згодом сприятимуть успішній реабілітації та профілактиці повторних мозкових інсультів.

Одним із найефективніших і найвивченіших представників сквенджерів (прибиральників) активних радикалів та перекисних сполук є едаравон. Цей препарат, розроблений та запроваджений у клінічну практику японськими науковцями, наразі наявний у національних настановах і рекомендаціях щодо інсульту в Японії, а також у низці азійських країн із 2009 року [21].

Едаравон впливає майже на всі ланки ішемічного каскаду, нейтралізуючи його uszkodжувальну дію на компоненти НВЮ:

- зменшує надходження іонів кальцію до клітини;
- блокує активацію NO-синтази й опосередковано блокує виділення медіаторів запалення;
- зменшує адгезію клітин на ендотелії;
- збільшує продукування ендотеліального NO;
- поглинає вільні радикали.

Отже, едаравон забезпечує як зниження активності кисневих радикалів у нейронах, так і зменшення їхньої токсичної дії на ендотелію мозкових судин.

Із 2017 року едаравон отримав схвалення Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) за показанням «лікування хвороби моторного нейрона (боковий аміотрофічний склероз)», а також проходить процедури реєстрації у країнах Єврозоюзу за двома показаннями – ішемічний інсульт, боковий аміотрофічний склероз. Клінічне використання цього препарату має доволі потужну доказову базу. Його ефективність за кінцевими клінічними точками, як-от смертність унаслідок інсульту, покращення виходу при оцінці на 90-й день за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS), доведено за результатами низки рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень.

Одним із перспективних напрямів застосування едаравону в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом є пригнічення розвитку м'язової атрофії, спричиненої паралічем і три-

валою відсутністю м'язової активності. Про це свідчать результати пілотного дослідження MARVELOUS, до якого залучили пацієнтів із гострим інсультом, госпіталізованих до інсультного відділення протягом 24 год після появи симптомів захворювання. Критеріями включення до випробування були вік до 79 років, наявність під час надходження до відділення моторної слабкості ніг за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS) 2-4 бали, відсутність явної функціональної недостатності до інсульту, що оцінювалося за допомогою модифікованої Оціночної шкали Ренкіна (mRS) від 0 до 1. Це відкрите рандомізоване контрольоване пілотне дослідження проводилося на базі 19 наукових інститутів Японії, зокрема 13 центрів із дослідження гострого інсульту та 6 реабілітаційних центрів.

Контрольні групи пацієнтів були рандомізовані для отримання едаравону (30 мг 2 р/день) внутрішньовенно протягом 3 (група короткострокової терапії) або 10-14 днів (група довгострокової терапії).

Усіх хворих госпіталізували до центру лікування гострих інсультів; усі пацієнти пройшли стаціонарну терапію з подальшою реабілітацією амбулаторно. Пацієнти отримували 30 мг препарату едаравон (Radicut® корпорації Мітсубіші Танабе Фарма, Осака, Японія) 2 р/день, який розчиняли в 100 мл фізіологічного розчину та вводили неперервно внутрішньовенною інфузією протягом 30 хв. Едаравон вводили протягом 3 днів поспіль у групі короткострокового лікування та протягом 10-14 днів у групі тривалого лікування. Після завершення гострофазової реабілітаційної терапії хворих переводили до центру постінсультної реабілітації. Первинні кінцеві точки дослідження включали зміни порівняно з початковим рівнем щодо ступеня атрофії м'язів ніг і тяжкість рухової дисфункції ніг через 3 міс після початку інсульту.

Атрофія м'язів ніг визначалася як зменшення (виражене у відсотках) від початкового рівня (протягом 4 днів після госпіталізації) об'єму стегового м'яза через 3 тиж і 3 міс після раннього початку інсульту, яке оцінювалося вимірюванням обводу стегового м'яза обох ніг на 5, 10 і 15 см вище коліна, коли пацієнти перебували в положенні лежачи на спині з випростаними ногами. Ступінь атрофії бездіяльних м'язів (тобто відсоткове зниження об'єму стегового м'яза порівняно з початковим рівнем) у паретичних та непаретичних ногах на висоті 15 см вище коліна був значно менш серйозним у групі тривалого лікування порівняно із такою короткострокового лікування (3,6±5,9% та 1,5±6,0% проти 8,3±5,2% і 5,7±6,4%; $p < 0,01$ та $p < 0,05$).

Із тривалим лікуванням препаратом едаравон порівняно із групою короткострокового лікування було пов'язане значне поліпшення опорно-рухової функції ніг. Про це свідчать дані оцінки максимальної швидкості ходьби (97,9±67,3 проти 53,6±54,8 см/с; $p < 0,05$).

Отже, застосування акцептора вільних радикалів едаравон у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом протягом 14 днів пригнічує розвиток атрофії бездіяльних м'язів, а також поліпшує опорно-рухову функцію ніг більшою мірою, ніж у разі короткострокового лікування хворих із гострим інсультом. Це свідчить про те, що можна покращити результати лікування ішемічного інсульту за допомогою довгострокової терапії едаравоном.

На вітчизняному фармацевтичному ринку едаравон представлений препаратом Ксаврон® виробництва ТОВ «Юрія-Фарм». Ксаврон® у разі гострого ішемічного інсульту та на етапі реабілітації після інсульту рекомендується призначати за такою схемою: 2 ампули по 20 мл/добу (60 мг/добу). 1 ампула розчиняється в 100 мл фізіологічного розчину, вводиться вранці та ввечері з інтервалом 12 год у вигляді інфузії протягом 30 хв. Повний курс лікування складає 14 днів [26].

До засобів із доведеними цитопротекторними властивостями належить Нейроцитин® – подвійна модуляція передачі нервового імпульсу, посередник біосинтезу фосфатидилхоліну, який входить до складу клітинних мембран. Цитиколін чинить сприятливу дію на різних стадіях ішемічного каскаду. Насамперед він стабілізує клітинні мембрани шляхом збільшення синтезу фосфатидилхоліну та сфінгомієліну, а також за рахунок пригнічення продукції вільних жирних кислот [27].

Окрім того, цитиколін гальмує вивільнення глутамату під час ішемії та здатен зменшувати розмір інфаркту мозку [28]. Цитиколін пригнічує активність фосфоліпази А2, яка зростає за умов ішемії мозку, отже, зупиняє окисний каскад ще на початкових стадіях, а також сповільнює формування вільних радикалів за синдрому ішемії-реперфузії, зменшує вивільнення продуктів активації каспазного каскаду, пригнічує апоптоз, сприяє синтезу нуклеїнових кислот, білків, ацетилхоліну й інших нейротрансмітерів [28-30].

Отже, цитиколін одночасно протидіє різним ланкам патогенетичного каскаду ішемії, захищаючи тканину мозку як від ранніх, так і від відтермінованих механізмів ішемічного uszkodження.

Слід зазначити, що цитиколін має виражені нейрорегенеративні властивості. Наприклад, цитиколін здатен сприяти посиленню росту синапсів і поліпшенню нейрорегенеративних процесів, чим пояснюють його довготривалі сприятливі ефекти в постінсультних пацієнтів [31, 32]. Загалом експериментальні та клінічні дослідження показали, що цитиколін знижує неврологічний дефіцит, поліпшує здатність до навчання, знижує інтенсивність окисного й глутамат-опосередкованого uszkodження мозку, покращує виживання нейронів [33].

З метою корекції ендотеліальної дисфункції мікросудин нейроваскулярного юніту (НВЮ) доцільним є призначення донатора оксиду азоту (NO) L-аргініну (Тівортін®). Окрім позитивного впливу на регуляцію судинного тону, препарат зменшує адгезію лейкоцитів до судинної стінки, пригнічує агрегацію тромбоцитів, знижує проліферацію гладком'язових клітин судин, що запобігає патологічному ремодельованню. Зазначені властивості сприяють відновленню перфузії головного мозку та є важливим підходом до профілактики повторних мозкових інсультів.

Тівортін® використовують по 100-200 мл внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів (із 4-го дня після судинної катастрофи) та надалі – по 2 мірні ложки (10 мл) 2-3 р/добу протягом 14 днів.

ОМЕЗ® 20

омепразол 20 мг



Серед брендovаних омепразолів №1 у світі¹ (у періоді 12 міс. до березня 2022 включно)¹

ВИТЯГ З ІНСТРУКЦІЇ² для медичного застосування лікарського засобу ОМЕЗ®

Показання

Діти віком від 1 року та масою тіла понад 10 кг:

лікування рефлюкс-езофагіту;
симптоматичне лікування печії
та кислотної регургітації при
гастроєзофагеальній рефлюксній
хворобі.

Діти віком від 4 років:

- у комбінації з антибіотиками
лікування виразки
дванадцятипалої кишки,
спричиненої *H. pylori*.



1. За даними IQVIA, MIDAS Database, за 12-місячний період, по березень 2022 року включно; (MAT Mar 2022). Серед брендovаних омепразолів на світовому ринку, в упаковках. Лист підтвердження IQVIA від 02.03.2022, на основі екстраполяції даних бази MIDAS компанії IQVIA, отриманих для виборки з 76 країн та територій світу. Розрахунки можуть містити статистичну похибку.

2. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ОМЕЗ®

Витяг з інструкції з медичного застосування лікарського засобу ОМЕЗ® 20. **Склад:** діюча речовина: omeprazole; **Лікарська форма:** Капсули. 1 капсула містить омепразолу 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори «протонного насоса». Код АТС А02ВС01. **Показання.** *Дорослі:* - для лікування та профілактики рецидивів виразки дванадцятипалої кишки та доброякісної виразки шлунка, у тому числі пов'язаних із прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ); - для профілактики виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, пов'язаної із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів категорії ризику; - для ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при пептичній виразці – у комбінації з відповідними антибіотиками; - для лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, у т. ч. рефлюкс-езофагіту; - для довготривалого лікування пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою; - для лікування синдрому Золлінгера – Еллісона. *Діти:* діти віком від 1 року та масою тіла понад 10 кг: - для лікування рефлюкс-езофагіту; - для симптоматичного лікування печії та кислотної регургітації при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі; діти віком від 4 років: - для лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої *H. pylori* – у комбінації з антибіотиками. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до омепразолу, заміщених бензimidазолів або до будь-якої допоміжної речовини. Омепразол, як і інші інгібітори протонної помпи (ІПП), не слід застосовувати одночасно з нефінавіром. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: часто – діарея, запор, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм; рідко – сухість у роті, стоматит, кандидоз травного тракту, відсутність апетиту, інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Д-р Редді'с Лабораторіс Птд», Індія. Р.П. № UA/0235/02/01, Наказ МОЗ України від 30.05.2019 р. № 1212.

Комбінація омепразол-домперидон у лікуванні кислотозалежних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: дослідження PRIDE-2

Кислотозалежні захворювання (КЗЗ) охоплюють групу розладів шлунково-кишкового тракту, як-от гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), виразкова хвороба та диспепсія. Їх об'єднує механізм розвитку через порушення захисних функцій слизової оболонки чи посилення секреції кислоти [1].

КЗЗ уражають мільйони людей у всьому світі, стають причиною смертності та захворюваності [2]. Цукровий діабет 2 типу (ЦД) також є серйозною проблемою громадського здоров'я, що поширюється стрімкими темпами. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), наразі 537 млн дорослих людей у всьому світі живуть із ЦД [3]. Окрім добре відомих ризиків мікро- і макросудинних ускладнень, ЦД також визнано фактором ризику ускладненого КЗЗ [4]. Вважається, що uszkodження ентеральної нервової системи внаслідок незворотної вегетативної нейропатії або окислювального стресу є причиною чи фактором, що сприяє шлунково-кишкової дисфункції у пацієнтів із ЦД [5]. Окрім того, в пацієнтів із ЦД часто спостерігається зниження шлункової секреції [6]. Майже 75% хворих із ЦД мають ту чи іншу форму шлунково-кишкової дисфункції через порушення моторики кишечника [7]. Повідомляється, що поширеність порушення моторики стравоходу та симптомів ГЕРХ у пацієнтів із ЦД становить 63 та 41% відповідно [8, 9].

КЗЗ суттєво впливають на якість життя та продуктивність хворих [1]. Поширені скарги: кислий рефлюкс, регургітація, біль у грудях, кашель і дисфагія [10]. Інші часті симптоми: головний біль, запаморочення, діарея, біль у животі, закрепи, нудота, блювання та метеоризм [11, 12].

Інгібітори протонної помпи (ІПП) становлять основу терапії КЗЗ, оскільки вони є потужними інгібіторами секреції шлункової кислоти [1]. ІПП специфічно пригнічують H^+/K^+-ATP -азу, що сприяє незворотне пригніченню секреції кислоти [13]. Омепразол є першим представником класу ІПП; його ефективність у лікуванні КЗЗ добре визнана [14]. Поеднання ІПП із прокінетичним агентом сприяє швидкому проходженню ліків до верхнього відділу кишечника, запобігаючи в такий спосіб порушенню кислотної супресії через уникнення затримки ІПП у шлунку. Серед прокінетичних агентів домперидон має менше побічних ефектів, кращий профіль безпеки для серця [15] та суттєво покращує симптоми з боку шлунково-кишкового тракту [16]. Крім лікування шлункових ускладнень, пов'язаних із ЦД, ІПП також продемонстрували свою роль у покращенні контролю глікемії, ймовірно, шляхом підвищення концентрації гастрину в сироватці крові. Гастрин впливає на метаболізм глюкози через сприяння регенерації/поділу β -клітин і посилення секреції інсуліну [17, 18].

Дослідження PRIDE-2 було проведено для оцінки безпеки й ефективності комбінації омепразолу та домперидону в лікуванні КЗЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримують фіксовану протидіабетичну терапію в умовах реальної практики.

Методи

Ретроспективне обсерваційне дослідження PRIDE-2 (PROton-pump Inhibitors in patients with type 2 Diabetes mellitus) проводилося за участю хворих, які відвідували амбулаторні заклади охорони здоров'я в 3 індійських штатах, у період із березня 2018 по квітень 2021 року. До випробування залучали дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та нещодавно діагностованим КЗЗ, які отримували фіксовані пероральні гіпоглікемічні препарати (ПГП) протягом щонайменше 3 міс до візиту 1. Хворі, котрим призначали комбінацію омепразолу та домперидону для лікування КЗЗ протягом щонайменше 4 тиж, були залучені до дослідження PRIDE-2. Виключалися пацієнти із ЦД 1 типу чи гестаційним ЦД, хворі, які отримували інсулін або інші ін'єкційні препарати, а також особи із ЦД 2 типу, котрим для лікування КЗЗ призначали антагоністи H_2 -рецепторів чи інші ІПП.

Результати дослідження оцінювали під час візиту 0 (за 90 днів до візиту 1), візиту 1 (індексного візиту) та візитів 2, 3, 4 і 5 (через 30, 60, 90 і 120 днів після індексного візиту). Основний результат полягав в оцінці клінічного покращення, визначеного як полегшення

симптомів або зникнення симптомів КЗЗ під час візиту 5 порівняно з візитом 1. Безпека оцінювалася шляхом визначення кількості побічних подій, про які повідомлялося протягом періоду дослідження. Вторинним результатом був вплив комбінації омепразолу та домперидону на контроль глікемії. Його визначали за середнім відсотком зниження глікемічних параметрів, включаючи глікований гемоглобін HbA_{1c} , рівень цукру в крові натще (FBS), рівень цукру в крові після прийому їжі (PPBS) і випадковий рівень цукру в крові, під час візиту 1 порівняно з візитом 0, а також під час візиту 5 порівняно з візитом 1.

Безперервні змінні (наприклад, вік і тривалість) описувалися як середні та порівнювалися за допомогою t-критерію/U-критерію Манна – Уїтні. Категоріальні змінні (наприклад, стать, місто/штат) були представлені у відсотках/пропорціях і порівнювалися за допомогою тесту χ^2 /точного критерію Фішера. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати

Вихідні характеристики

Загалом до випробування залучили 174 пацієнтів із ЦД 2 типу та КЗЗ. Середній вік становив $51,5 \pm 9,6$ року, більшість популяції – чоловіки (59,8%). Значна частка хворих мала численні супутні захворювання; найчастіше – серцево-судинну патологію (53,3%). Серед супутніх лікарських засобів найчастіше використовували серцево-судинні (56,0%), ендокринні препарати (40,0%) і діуретики (4,0%). Крім того, пацієнти приймали фіксовані ПГП, включаючи комбінацію метформіну та глімепіриду (62,6%), метформіну і вільдагліптину/ситагліптину (23,6%), а також монотерапію метформіном (13,8%).

Під час візиту 1 пацієнти переважно скаржилися на печіння в епігастрії (84,5%) та біль у животі (75,3%). Деякі хворі також повідомляли про нудоту (60,3%), порушення випорожнень (43,1%), метеоризм (28,7%) та втрату апетиту (27,0%).

Симптоматичне полегшення

На рисунку представлено динаміку симптомів за візитами. Кількість пацієнтів, які відчували печіння в епігастрії, зменшилася зі 147 під час 1 візиту до 46 під час візиту 5, при цьому у 68,7% хворих спостерігалось полегшення симптому ($p < 0,001$). Про біль у животі повідомив 131 пацієнт під час візиту 1, кількість поступово зменшилася до 11 під час візиту 5; отже, симптом зник у 91,6% хворих ($p < 0,001$). Кількість пацієнтів, які повідомили про нудоту, зменшилася зі 105 під час 1 візиту до 11 під час візиту 5, а це свідчить про те, що 89,5% пацієнтів досягли полегшення ($p < 0,001$). Кількість осіб, які скаржилися на порушення випорожнень, зменшилася із 75 до 4 під час візиту 5 порівняно з візитом 1; 94,7% досягли симптоматичного полегшення ($p < 0,001$). Жоден із пацієнтів не скаржився на метеоризм під час візиту 5 ($p < 0,001$). Покращення апетиту було зареєстровано в 93,6% пацієнтів, оскільки кількість хворих, які відчували втрату апетиту, зменшилася із 47 до 3 під час візиту 5 порівняно з візитом 1 ($p < 0,001$).

Контроль глікемії

Процентне зниження середнього рівня HbA_{1c} становило 9,47% від візитів 0 до 1 ($p < 0,001$), тобто до початку прийому комбінації омепразолу та домперидону, коли пацієнти отримували лише ПГП. Подальше статистично значуще зниження на 6,8% (від візиту 1 до 5; $p < 0,001$) спостерігалось, коли пацієнти приймали ПГП разом із комбінацією омепразолу та домперидону. Так само було встановлено, що процентне зниження середнього рівня FBS становило 16,8% від візитів 0 до 1 ($p < 0,001$) із подальшим зниженням на 11,5%

від візитів 1 до 5 ($p < 0,001$). Помітне зниження на 22,4% середніх рівнів PPBS спостерігалось від візитів 0 до 1 ($p < 0,001$), а потім відбулося подальше зниження на 11,5% від візитів 1 до 5 ($p < 0,001$). Зниження випадкового рівня цукру в крові було зареєстровано на 17,8% від візитів 0 до 1 ($p < 0,001$) із подальшим зниженням на 9,7% на візитах з 1 до 5 ($p < 0,001$).

Переносимість

Комбінація омепразолу та домперидону добре переносилася пацієнтами із ЦД 2 типу та КЗЗ. Із загальної кількості (174 хворих) лише 2 (1,1%) повідомили про побічні ефекти, включаючи біль у м'язах і кістках.

Обговорення

Результати дослідження PRIDE-2 продемонстрували, що комбінація омепразолу та домперидону забезпечує значне полегшення симптомів КЗЗ, як-от печіння в епігастрії, біль у животі, нудота, порушення випорожнень, метеоризм і втрата апетиту, в пацієнтів із ЦД 2 типу. Ці висновки узгоджуються з наявними в літературі доказами, які показали, що комбінація омепразолу та домперидону добре переноситься і є ефективною в разі захворювань, пов'язаних із кислотністю. В рандомізованому контрольованому дослідженні лікування комбінацією омепразолу та домперидону протягом 8 тиж забезпечувало значне зменшення тяжкості печії серед пацієнтів із ГЕРХ ($n=60$): спостерігалось статистично значуще зниження оцінки за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) із $77,9 \pm 11,7$ до $1,7 \pm 3,30$. Крім того, після лікування у 83,3% пацієнтів було виявлено повне усунення симптомів рефлюксу, а в 92% випадків – загоєння езофагіту [19]. Інше дослідження продемонструвало ефективність комбінації омепразолу та домперидону за показниками ВАШ щодо застосування комбінації ІПП і прокінетиків зумовило помітне зменшення глобальних симптомів ГЕРХ незалежно від того, який прокінетик призначали [21].

Протягом проведення дослідження PRIDE-2 серйозних побічних ефектів не спостерігалось; отже, комбінація омепразолу та домперидону було визначено як відносно безпечно при призначенні одночасно із ПГП. Ці висновки узгоджуються зі спостереженнями в дослідженні IV фази, згідно з якими комбінація омепразолу та домперидону добре переносилася, оскільки пацієнти з ГЕРХ повідомляли лише про незначні побічні ефекти, як-от набряк грудних залоз і головний біль [19]. Крім того, різні випробування продемонстрували сприятливий профіль безпеки обох препаратів окремо [22, 23]. В аналізі зведених даних опублікованих випробувань, що включали 2812 хворих, було зазначено, що омепразол спричиняє лише незначні побічні ефекти, як-от головний біль, діарея, нудота, висипи [22]. Ретроспективний огляд майже 100 пацієнтів, які страждали на гастропарез і отримували домперидон, дозволив дійти висновку, що препарат добре переноситься [23]. Крім того, повідомляється, що домперидон має кращий профіль безпеки для серця порівняно з іншими прокінетиками [15].

У дослідженні PRIDE-2 спостерігалось значне покращення глікемічних показників від візиту 0 до візиту 1, що можна пояснити дією ПГП. Однак причиною подальшого поліпшення параметрів глікемії від візитів 1 до 5 може бути додавання омепразолу до наявної схеми лікування КЗЗ. Спостерігалось виразне покращення глікемічних параметрів, як-от HbA_{1c} , FBS і PPBS у пацієнтів із ЦД 2 типу після прийому ІПП протягом 24 тиж. Попереднє ретроспективне дослідження також продемонструвало значно нижчі показники середнього HbA_{1c} (7,0%) серед хворих, котрі одночасно приймали ІПП, порівняно з пацієнтами, які їх не приймали (7,6%) [25]. Ці результати свідчать про потенційну роль ІПП у покращенні глікемічного контролю, однак для підтвердження цього клінічного ефекту необхідні подальші рандомізовані контрольовані дослідження з більшою кількістю пацієнтів.

ВИСНОВКИ

Комбінація омепразолу та домперидону продемонструвала значну ефективність у полегшенні симптомів, пов'язаних із КЗЗ, у пацієнтів із ЦД 2 типу. Було виявлено, що комбінація добре переноситься і може безпечно застосовуватися хворими із ЦД 2 типу та КЗЗ, які одночасно приймають ПГП. Окрім того, в цих пацієнтів також спостерігалось покращення параметрів глікемії, що має бути підтверджено подальшими рандомізованими контрольованими дослідженнями.

За матеріалами: Saboo B., Mulwani N., Petare A.U. et al. A real-world retrospective study of omeprazole-domperidone combination in managing acid peptic disease with PROton-pump Inhibitors in patients with type 2 Diabetes mellitus (PRIDE-2). *Drugs Context*. 2023; 12: 2022-10-3. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-10-3>.

Список літератури доступний за посиланням:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36816461>.

Адаптований переклад з англ. Ігоря Петренка

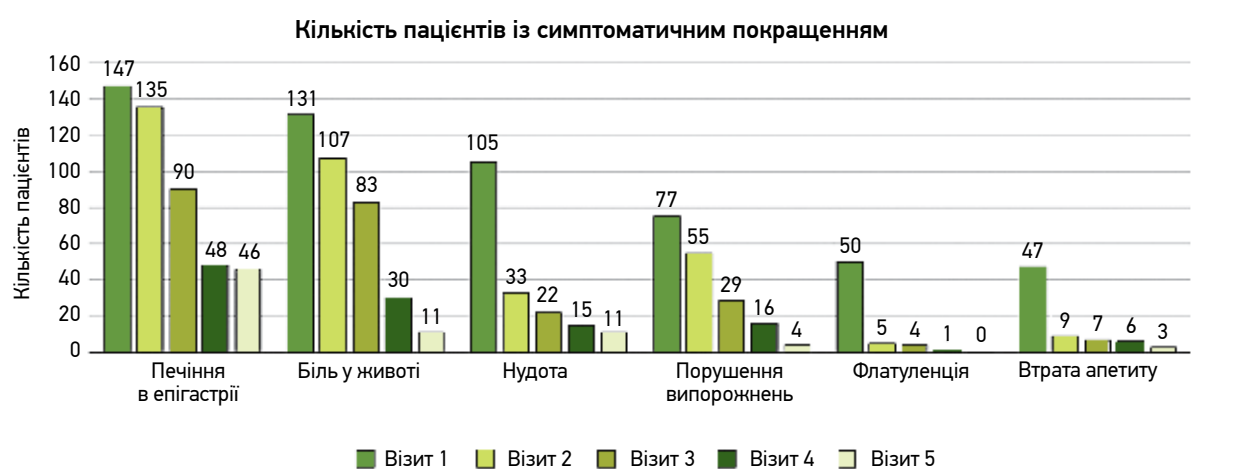


Рис. Ефективність комбінації омепразол-домперидон щодо полегшення симптомів

Симпозіум AGA-PancreasFest з екзокринної недостатності підшлункової залози

У пацієнтів із захворюваннями підшлункової залози в міру зростання тяжкості структурних змін або обсягу резекції органа зазвичай розвивається екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ). Цей синдром складно точно визначити, діагностувати, належно лікувати через відсутність чітких критеріїв, неспецифічні клінічні прояви та їхню схожість із симптомами багатьох інших захворювань. Щоб заповнити ці пробли та визначити пріоритети в лікуванні ЕНПЗ із погляду сучасних даних, групу лікарів, науковців, дієтологів, інших ключових лідерів думок було запрошено на черговий міжнародний симпозіум за підтримки Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) та PancreasFest. Основні підсумки роботи симпозіуму представлено в цьому огляді.

Синдром ЕНПЗ

Результатом симпозіуму стало нове дуалістичне визначення ЕНПЗ, яке враховує сутність і характер розладів.

Сутність

ЕНПЗ — це розлад, спричинений нездатністю підшлункової залози доставляти мінімальний / пороговий рівень панкреатичних травних ферментів до кишечника для перетравлення поживних речовин, які надходять від прийомів їжі протягом певного часу з метою задоволення поживних і метаболічних потреб, з урахуванням таких чинників:

- специфічних потреб у макро- та мікронутрієнтах;
- споживання поживних речовин;
- екзокринної функції підшлункової залози;
- анатомії кишечника, його функції, захворювань та адаптаційної здатності.

Характер

ЕНПЗ характеризується різними дефіцитами мікро- та макронутрієнтів, особливо незамінних жирів і жиророзчинних вітамінів, а також шлунково-кишковими симптомами неправильного травлення, але можливе поліпшення чи корекція харчового статусу, що досягається шляхом зміни способу життя, лікування захворювань, дотримання оптимізованої дієти, вживання дієтичних добавок та/або проведення адекватної замісної ферментної терапії (ЗФТ).

Загальні підходи до діагностики та лікування ЕНПЗ наведено на рисунку. Експерти погоджуються, що тестування екзокринної функції підшлункової залози є важливим для діагностики та лікування ЕНПЗ, але, по-перше, наразі не існує оптимального тесту, по-друге, функція підшлункової залози – лише один із компонентів травлення і всмоктування, який необхідно враховувати при лікуванні чи профілактиці недостатності харчування. На практиці ЕНПЗ

залишається клінічним діагнозом, установлення якого базується на оцінці лікарем недостатності харчування та порушення травлення в пацієнта. Під час оцінки харчового статусу експерти наполегливо рекомендують урахувати будову тіла, а не лише індекс маси тіла (ІМТ), оскільки навіть в осіб з ожирінням за критерієм ІМТ можуть спостерігатися ЕНПЗ і недостатність харчування у вигляді зниження маси м'язів (саркопенія).

ЗФТ: стратегії та цілі

Недостатня секреція ліпази підшлунковою залозою спричиняє неправильне перетравлення харчових жирів, отже, стеаторею – характерну ознаку ЕНПЗ, тим часом як дефіцит інших ферментів (протеолітичних та амілолітичних) може компенсуватися секреторною функцією ротової порожнини, шлунка, кишечника. На додаток до модифікації дієти та способу життя ЗФТ є основою лікування ЕНПЗ. ЗФТ усуває стеаторею, зменшує втрату маси тіла, полегшує симптоми, як-от здуття живота та біль після вживання їжі, а також покращує харчовий статус пацієнтів і є досить безпечною.

Дозування ферментних препаратів

Дозування ферментів при ЕНПЗ ґрунтується на рекомендаціях щодо лікування хворих із муковісцидозом, тобто це «середній» суб'єкт із тяжкою ЕНПЗ. Доза розраховується за критичним ферментом для травлення жирів – ліпазою. Для немовлят рекомендована початкова доза становить 2000-4000 ОД ліпази/100 мл суміші чи грудного молока. Дітям віком до 4 років слід застосовувати щонайменше 1000 ОД ліпази/кг маси тіла за 1 прийом їжі та 500 ОД/кг за перекус. Для дітей віком від 4 років і дорослих типова початкова доза складає 500 ОД ліпази/кг маси тіла за 1 прийом їжі (наприклад, 40 000 ОД для хворого з масою тіла 80 кг) і 250 ОД ліпази/кг маси тіла на перекус (що відповідає 20 000 ОД для пацієнта з масою тіла 80 кг). Дозу слід титрувати за потреби для

зменшення стеатореї або шлунково-кишкових симптомів порушення травлення. Максимальна доза становить 2500 ОД ліпази/кг за 1 прийом їжі чи 10 000 ОД ліпази/кг/добу. Для порівняння: здорова підшлункова залоза продукує ~900 000 ОД ліпази за 1 прийом їжі, що відповідає 11 250 ОД/кг для людини з масою тіла 80 кг.

Хворих слід навчати правильному прийому ЗФТ. У рецепті має бути зазначено, що ферментний препарат необхідно приймати безпосередньо під час їжі чи перекусу. Ліки не можна подрібнювати та розжовувати, оскільки це може зумовити подразнення слизової оболонки порожнини рота. Якщо пацієнт не може проковтнути капсули, їх можна розкрити та висипати їхній уміст (сфери чи мікросфери ферментів із покриттям) на незначну кількість їжі. При застосуванні ЗФТ можуть виникнути такі побічні ефекти, як нудота, спазми в животі, здуття живота, діарея та закреп. Рідкісні побічні явища ЗФТ: фіброзна колонопатія, алергічні реакції та гіперурикозурія.

Оцінка відповіді на лікування

Стабілізація / збільшення маси тіла, зменшення стеатореї / діареї та постпрандіального здуття живота, болю, метеоризму є надійними показниками ефективності лікування ЕНПЗ. Вимірювання сили та функції м'язів також корисні для відстеження харчового статусу пацієнта. Об'єктивне тестування, як-от визначення вмісту жиру у фекаліях або дихальний тест, під час ЗФТ використовується рідко. Важливо зауважити, що ЗФТ не впливає на активність фекальної еластази підшлункової залози, тому цей аналіз не слід використовувати як маркер терапевтичної відповіді.

Для хворих із постійною підозрою на мальабсорбцію, незважаючи на корекцію дієти та прийом ЗФТ, є декілька варіантів продовження лікування. Дозу ферментів слід титрувати за потреби (наприклад, до 90 000 ОД ліпази на прийом їжі в дорослих), щоб досягти помітного зменшення стеатореї. Хоча багато препаратів ЗФТ мають кишковорозчинну оболонку, посилюють дію ферментів може допомогти додавання інгібітора протонної помпи чи агоніста H_2 -рецепторів. Якщо симптоми ЕНПЗ зберігаються попри вищезазначене, слід розглянути альтернативні причини мальабсорбції. Може знадобитися обстеження на супутню целіакію, синдром надлишкового бактеріального росту в кишечнику, діарею, спричинену жовчаними кислотами, лямбліозну інфекцію, злиакісні новоутворення та синдром подразненої кишки з переважанням діареї.

Дієта та ЗФТ у разі помірно тяжкої ЕНПЗ

Пацієнти з легким або помірно тяжкою хронічним панкреатитом здебільшого можуть дотримуватися звичайної дієти. Однак зі збільшенням тривалості та тяжкості захворювання і поглибленням ЕНПЗ імовірно, що вони стануть погано переносити значні порції їжі, а їжа з високим умістом жиру провокуватиме появу симптомів мальабсорбції. Корекція дієти для покращення якості життя можлива та може бути здійснена мотивованим пацієнтом.

Харчові цілі для хворих з обмеженою травною здатністю можуть бути такими:

- ✓ споживання білка від 1,5 до 2,0 г/кг/день;
- ✓ вуглеводні калорії мають становити відносно високий відсоток добового калоражу, причому перевагу слід надавати складним вуглеводям;
- ✓ обмежене споживання нерозчинної клітковини, оскільки це може знизити активність ЗФТ;
- ✓ розчинні волокна корисні тим, що вони перетворюються на коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) під час ферментації мікробіотою в товстій кишці. КЖК сприяють зменшенню локального системного запалення, допомагають підтримувати цілісність слизової оболонки товстої кишки й імунну функцію, а також є джерелом калорій;
- ✓ дієтичні жири не слід без потреби обмежувати, оскільки дієти з дуже низьким умістом жиру стають несмачними, що знижує прихильність пацієнтів, а також збільшує ризик дефіциту жиророзчинних вітамінів;
- ✓ вітамінні та мінеральні добавки рекомендовані на стандартних рівнях. Високі дози вітамінів і мінералів не обґрунтовані доказовими даними та можуть бути шкідливими.

Повністю знежирені дієти не є ні необхідними, ні прийнятними для споживання, особливо в довгостроковій перспективі. ЗФТ разом з адекватним пригніченням кислотності (ІПП) та іншими стратегіями має бути оптимізованою для лікування симптомів. На пізніх стадіях захворювання, коли ЕНПЗ загострюється, дієта з низьким умістом жиру може стати необхідною для полегшення шлунково-кишкових симптомів. Хворим слід пояснити, що ЗФТ допомагає упоратися з їжею, але не лікує підшлункову залозу, тому дозування ферментів необхідно коригувати залежно від того, що і скільки пацієнт їсть.

Додаткові зміни способу життя в хворих із тяжкою ЕНПЗ

Пацієнти з тяжким захворюванням підшлункової залози й обмеженою травною здатністю можуть потребувати змін у способі життя, щоб допомогти оптимізувати функції інших органів.

Основні рекомендації:

- часті невеликі прийоми їжі без пропусків жодного з них;
- споживання продуктів із високим умістом білка;
- відмова від алкоголю та тютюну;
- адекватна ЗФТ.

Хворим із цукровим діабетом необхідна особлива увага до контролю глікемії та рекомендована спеціалізована дієтична підтримка. Зокрема, ймовірно, необхідно мінімізувати вживання продуктів і напоїв із високим умістом цукру / високим глікемічним показником, вести щоденник дієти, рівнів глюкози, ЗФТ і фізичних вправ, а також запланувати часті оцінки, моніторинг дієтолога. Перевага структурованої програми фізичних вправ не може бути переоцінена в цій групі пацієнтів і підтримується численними доказовими даними. За результатами досліджень, силові вправи також можуть бути корисними в разі раку підшлункової залози; вони можуть посилити анаболізм і підтримувати нежирову масу тіла та зменшити саркопенію. Ці ефекти можна легко екстраполювати на хронічний панкреатит. Хоча було проведено небагато інтервенційних випробувань, які б досліджували переваги фізичних вправ при хронічному панкреатиті, дані щодо інших хронічних захворювань незмінно свідчать про переваги фізичної активності.

Джерело: Whitcomb D.C., Duggan S.N., Martindale R. et al. AGA-PancreasFest Joint Symposium on Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Gastro Hep Advances*. Vol. 2. Iss. 3. 2023. P. 395-411. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.11.008>.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні поліферментні препарати європейського виробництва для корекції ЕНПЗ представлені, зокрема, продуктами компанії «Берлін-Хемі АГ»:

- Мезим® капсули 10 000 або 25 000 – у капсулах із кишковорозчинними мінітаблетками;
- Мезим® форте 10 000 або 20 000 – у кишковорозчинних таблетках.

Число в назві традиційно означає ферментну активність ліпази в лікарському засобі. Дозування препарату визначається ступенем порушення травлення та складом раціону, зокрема споживанням жирів. Рекомендована доза – 20 000-50 000 ОД ліпази на 1 прийом їжі, але залежно від харчування та ступеня тяжкості розладів травлення доза може бути збільшена.

Для полегшення застосування (наприклад, дітям, пацієнтам літнього віку, за порушення ковтання) тверді капсули можна розкрити та проковтнути лише їхній уміст (мікротаблетки), запиваючи незначною кількістю рідини. Простота дозування й альтернативні лікарські форми дозволяють підібрати зручну терапію кожному пацієнту вже на першому візиті, коли після оцінки скарг та об'єктивного обстеження в лікаря виникає підозра на зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози.

Підготував Ігор Петренко

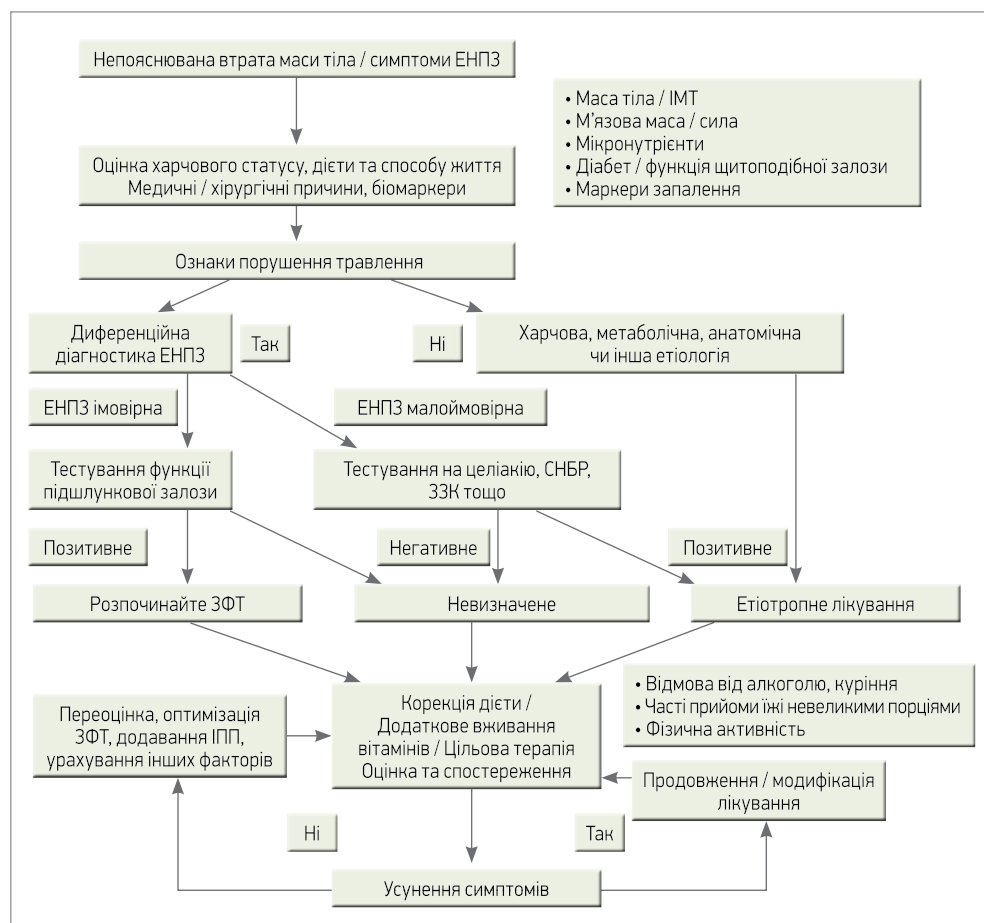


Рис. Діагностика та лікування за підозри ЕНПЗ

Примітки: ЗЗК – запальні захворювання кишечника; СНБР – синдром надлишкового бактеріального росту.

Діагностика та лікування діабетичної ентероколопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Діабетична ентероколопатія (ДЕКП) – патологія, описана відносно нещодавно, однак вона є досить поширеною, тому сьогодні через певні труднощі діагностики потребує формулювання чітких діагностичних критеріїв і алгоритмів лікування.

У квітні відбувся II міжнародний Family DOC congress, у якому взяли участь провідні українські та закордонні спеціалісти-практики, котрі поділилися власним досвідом роботи й обговорили світові тренди, інноваційні методи лікування і діагностики. Асистент кафедри терапії і геріатрії Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України ім. П.Л. Шупика (м. Київ) Юлія Зіновіївна Гуркало виступила з доповіддю «Ураження кишечника у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу».



Ю.З. Гуркало

– Незважаючи на успіхи у вивченні патогенезу ЦД, це захворювання залишається на піку проблем сучасної медицини та є найпоширенішою патологією серед осіб працездатного віку. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), до 2045 року очікується збільшення кількості хворих на ЦД до 700 млн осіб. В Україні теж спостерігаються підвищення поширеності ЦД і порушення толерантності до вуглеводів. Найпоширенішим типом діабету є ЦД 2 типу, який становить $\approx 90\%$ усіх випадків діабету.

За даними дослідження «Аналіз системи лікування та розрахунок економічних витрат від ЦД в Україні», проведеного у 2020 році Київською школою економіки, щорічні витрати для України від ЦД становлять 104 млрд грн (або 2,5% ВВП країни).

Основні причини смерті та інвалідизації хворих із ЦД – ускладнення захворювання. Майже $\frac{1}{2}$ хворих на ЦД має термінальну ниркову недостатність, $\frac{1}{2}$ пацієнтів – діабетичну ретинопатію, яка є основною причиною втрати зору в осіб працездатного віку. Також у хворих на ЦД часто спостерігаються кардіоваскулярні захворювання (кожні 30 с у світі ампутують нижню кінцівку через ЦД).

Суттєво погіршує якість життя пацієнтів із ЦД ураження кишечника. Діабет часто асоціюється з неспецифічними гастроінтестинальними розладами, як-от нудота, сповільнення евакуації шлунка, здуття живота, абдомінальний біль, діарея, закрепи, абдомінальний дискомфорт.

Варіанти клінічних проявів ураження кишечника за ЦД можуть бути розподілені на 3 основні групи: функціональні (синдром подразненого кишечника – СПК, функціональна діарея, функціональний закреп), запальні ушкодження (запальні захворювання кишечника, дивертикуліт, ішемічний коліт) і новоутворення. Останніми роками багато уваги приділяється ДЕКП, яка може бути перехідною ланкою між функціональними та запальними ураженнями травної системи.

Слід розуміти механізм розвитку автономної діабетичної нейропатії ДЕКП. Патогенез змін функцій шлунково-кишкового тракту в разі діабету є багатофакторним; роль нервової системи кишечника набуває особливого значення. Діабет асоціюється зі змінами розмірів і зменшенням кількості нейронів, а також нейродегенеративними змінами, пов'язаними з аксональним набряком.

Важливу роль у патогенезі ДЕКП має оксидативний стрес, у результаті якого утворюються вільні радикали. За ЦД також порушуються процеси відновлення цілісності ендотеліального шару. Це відбувається за рахунок зменшення кількості ендотеліальних прогеніторних клітин і погіршення їхніх функцій. Оксидативний стрес, що спричиняє накопичення реактивних форм кисню, а також знижує біодоступність оксиду азоту, порушує міграцію ендотеліальних прогеніторних клітин до зони ушкодження або ішемії.

Порушення кровопостачання кишкової стінки в поєднанні зі змінами передачі нервового імпульсу за допомогою осі «мозок – кишечник» зумовлює розвиток патології у цьому органі.

Однією з важливих ланок патогенезу в хворих із функціональною патологією кишечника є порушення кишкової мікрофлори. Зміни мікробіому проявляються синдромом надлишкового бактеріального росту. Водневий та метановий дихальні тести

з лактулозою – скринінгові методи виявлення синдрому надмірного бактеріального росту.

Сьогодні значну увагу прикуто до ролі порушень кишкового бар'єра. Слід пам'ятати, що в пацієнтів із СПК, незважаючи на зміни мікробіому, проникність кишкового бар'єра страждає менше, ніж у хворих із ДЕКП.

Дослідниками НУОЗ України ім. П.Л. Шупика проведено роботу, метою якої було проаналізувати частоту й особливості ураження кишечника у хворих на ЦД, а також запропонувати маркери діагностики ДЕКП. Обстежено 138 хворих із ЦД 2 типу: 82 жінки (59%) і 56 чоловіків (41%). Вік пацієнтів складав від 39 до 67 років (середній вік – 53 ± 5 року). Також обстежено 60 хворих із СПК такого самого віку.

Ураження кишечника виявлено в 93 хворих із ЦД (67,4%). Після ретельного диференційно-діагностичного дослідження встановлено таке: неспецифічний виразковий коліт – 1 (0,7%), ішемічний коліт – 1 (0,7%), дивертикулез товстої кишки – 19 (13,8%), ДЕКП – 72 (52,2%).

Усім хворим були проведені стандартні методи дослідження: вивчено глікемічний профіль та рівень глікованого гемоглобіну, а також визначено маркери запалення (трансформувальний фактор росту β і судинний ендотеліальний фактор росту в плазмі крові). Пацієнтам із гастроентерологічними скаргами проведено водневий дихальний тест із лактулозою для діагностики синдрому надмірного бактеріального росту. Водночас провели колоноскопію з біопсією (фарбування гематоксилином-еозином, PAS-реакція, VEGF, клаудин-1).

Діагноз ДЕКП установлювали пацієнту із ЦД за наявності скарг на абдомінальний біль та дискомфорт, пов'язані з порушенням випорожнень за наявності мікро- і макроангіопатії, проявів автономної нейропатії.

Діагноз СПК установлювали згідно із IV Римськими критеріями: наявність рецидивного болю в животі 1 день/тиж у поєднанні з ≥ 2 симптомами – зв'язок із дефекацією, асоціація зі зміною частоти випорожнень, зовнішнього виду випорожнень (протягом останніх 3 міс із моменту появи симптомів за 6 міс до встановлення діагнозу).

Клінічні прояви ДЕКП характеризувалися порушенням випорожнень з абдомінальним болем у 43 пацієнтів (59,7%), порушенням випорожнень без абдомінального болю у 29 хворих (40,27%), з яких із закрепами – 19 (26,4%), із діареєю – 10 (13,9%).

Домінують скаргами в хворих із СПК був абдомінальний біль у поєднанні з порушенням випорожнень за змінами консистенції калу. Серед хворих із СПК переважали пацієнти із закрепами – 24 (40%), із діареєю – 19 (28,3%). Змішаний СПК діагностували в 17 пацієнтів (28,3%).

Спостереження показали, що ДЕКП в хворих із ЦД 2 типу може поєднуватися з основним захворюванням або спричиняти розвиток його декомпенсації.

Макросудинні ускладнення були більше характерними для пацієнтів із ЦД без ураження кишечника. Водночас мікросудинні ураження та прояви автономної нейропатії виявили в пацієнтів із ДЕКП. В усіх хворих були наявні зміни вуглеводного обміну та інсулінорезистентність (остання була вираженішою в пацієнтів із ЦД і ДЕКП).

Важливу роль у патогенезі захворювання в пацієнтів із патологією кишечника відіграє стан мікробіому. З метою скринінгової оцінки дисбіотичних змін кишкової флори аналізували наявність синдрому надмірного бактеріального росту, для виявлення якого

проводився дихальний тест із лактулозою. Синдром надмірного бактеріального росту виявлено в 52% пацієнтів із ЦД, що свідчить про наявність у них змін кишкового мікробіому. В хворих із ДЕКП та ЦД 2 типу такі зміни були виявлені майже в 73%.

У групі пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігалось зниження рівня бактероїдів при підвищеному рівні фірмікут і незначному підвищенні рівня актинобактерій. Це свідчить про наростання дисбіозу за рахунок умовно патогенної та, можливо, анаеробної флори. Також у пацієнтів із ЦД із різним ступенем компенсації визначалося зниження одного зі штамів регуляторної бутиратопродукувальної флори – *Faecalibacterium prausnitzii*.

В результаті проведеного дослідження виявлено, що ДЕКП корелювала за тривалістю перебігу ЦД 2 типу та діагностувалася в пацієнтів середнього віку ($52 \pm 4,1$ року), а синдром надмірного бактеріального росту діагностовано в 79,2% цих хворих, причому його інтенсивність була вищою в пацієнтів із діареїним синдромом. Рівень факторів росту (TGF β 1 та VEGF) був збільшений.

СПК виявили в пацієнтів молодшого віку ($39 \pm 3,2$ року), а синдром надмірного бактеріального росту діагностовано в 65%; порушення випорожнень не корелювали з його інтенсивністю. Рівень факторів росту (TGF β 1 та VEGF) достовірно від норми не відрізнявся.

Ендоскопічні методи дослідження залишаються основними в установленні діагнозу та диференційній діагностиці різних захворювань. У цьому випробуванні найвираженіша ознака – вогнищева гіперемія слизової оболонки товстого кишечника. Достовірно вищою вона була в групі пацієнтів із ДЕКП та ЦД. Різностривованою виявилася ознака щодо судинного малюнка (в пацієнтів із ДЕКП та ЦД спостерігалися його послаблення і згладжування, а в хворих із СПК – посилення).

У пацієнтів із ДЕКП відзначається субатрофія секреторних залоз і келихоподібних клітин із тенденцією до зниження слиноутворення. Також майже в 90% хворих відмічається запальна інфільтрація.

При імуногістохімічному дослідженні в пацієнтів із ДЕКП спостерігаються підвищення VEGF і зниження клаудину-1.

Всі хворі отримували лікування згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на ЦД 2 типу. 30 пацієнтам із ЦД 2 типу та ДЕКП на додаток до цукрознижувальної терапії призначали рифаксимін для корекції дисбіозу в дозі 1200 мг/добу впродовж 10 днів.

Виразене покращення стану через 2 тиж було в 53% пацієнтів, помірне – в 30%. У 16% хворих поліпшення не спостерігалися. На 12-му тиж призначали повторні курси рифаксиміну, після чого спостерігалися позитивна динаміка окремих симптомів: зменшення абдомінального болю, здуття, нормалізація випорожнень.

Отже, пацієнтам із ДЕКП рекомендовано призначати повторні курси рифаксиміну.

ВИСНОВКИ

- Діагностика ДЕКП може базуватися на клінічних, лабораторних та інструментальних параметрах.
- ДЕКП діагностується в хворих середнього віку, не завжди супроводжується абдомінальним болем.
- ДЕКП частіше корелює із синдромом надмірного бактеріального росту; в таких пацієнтів підвищується рівень прозапальних цитокинів як у плазмі крові, так і в слизовій оболонці кишечника, що потребує додаткової уваги лікарів і медикаментозного лікування.

Підготував **Олександр Соловійов**



Згадуючи Вчителя — Людину, Вченого, Педагога та Лікаря

У квітні 2023 р. виповнилося 20 років, як пішла з життя Любов Трохимівна Мала – Людина з великої літери, мудрий вчитель, фундатор створення Академії медичних наук (АМН) України, жінка з міжнародним визнанням, яка пройшла складні шляхи війни, кавалер багатьох орденів, академік АМН.

Любов Трохимівна Мала народилася 13 січня 1919 р. у с. Копані Оріхівського району Запорізької області в сільській родині Трохима Євдокимовича та Катерини Григорівни Малих. У 30-х рр. ХХ ст., щоб поліпшити матеріальне становище та надати дітям освіту, батьки перевозять сім'ю в місто. Любов Трохимівна пішла на курси для вступників до Харківського медінституту, адже батько дуже хотів, щоб його донька стала лікарем.

Протягом 1933-1938 рр. Л.Т. Мала вчилася на лікувальному факультеті 1-го Харківського медичного інституту. В ці роки там викладали видатні професори Д.Є. Альперн, І.Р. Брауде, І.І. Файншміт, В.М. Жаботинський, М.М. Харитонов, П.Л. Шупик та інші. В 19 років Любов Трохимівна отримала диплом лікаря. Свій трудовий шлях вона розпочала як лікар амбулаторії та лікарні с. Петровеньки Краснолучанського (Іванівського) району Ворошиловградської (нині Луганської) області (1938-1941 рр.) [3, 5, 16].



Упродовж Другої світової війни та до вересня 1946 р. майбутній академік перебувала в лавах Радянської армії у складі чинних військ Південного, Північнокавказького і Закавказького фронтів як заступник начальника сортувальних евакуаційних госпіталів № 1602 і 3416, помічник начальника фронтового Північнокавказького фронту, помічник начальника лікувального відділу Харківського військового округу. За військово-медичні заслуги вона була нагороджена медалями «За бойові заслуги», «За участь у героїчній обороні Кавказу», «За перемогу над Німеччиною у Великій Вітчизняній війні». Після Перемоги для Любові Трохимівни стало традицією щороку зустрічатися з однополчанами, особливо теплим було спілкування із сандружинницями Марією і Зінаїдою [10] з евакогоспіталів, у яких вони разом рятували поранених.

З вересня 1946 р. у Харківському медичному інституті (ХМІ, ХДМУ, ХНМУ) Л.Т. Мала пройшла шлях від клінічного ординатора (1946-1949 рр.), асистента (1949-1952 рр.), докторанта (1952-1954 рр.), доцента (1954-1955 рр.) до завідувачки кафедри госпітальної терапії (з 1955 р. і до кінця життя).

Учителем і наставником Л.Т. Малої був учень академіка М.Д. Стражеска – видатний терапевт із широким діапазоном наукових інтересів (від питань патогенезу, діагностики та лікування серцево-судинної й ендокринної патології до дослідження функціональних показників серця, створення нових медичних приладів) професор Соломон Якович Штейнберг (1891-1968 рр.). За спогадами



У С.Я. Штейнберга було розвитим это чувство – жить жизнью своих учеников, понимать их, помогать, давать мудрые советы», – згадувала згодом академік Л.Т. Мала [20, 21].

У 1950 р. Любов Трохимівна захистила кандидатську дисертацію «Туберкулінодіагностика в клініці внутрішніх хвороб», у 1954 р. – докторську «Про зміни серцево-судинної системи при туберкульозі». Наукові праці Л.Т. Малої згодом стали «настільними» для декількох поколінь лікарів і отримали високу оцінку вчених зі світовим ім'ям [13].

У 1962 р. для вирішення фундаментальних завдань кардіології Любов Трохимівна створює на базі кафедри госпітальної терапії наукову кардіологічну лабораторію із профілактики та лікування гіпертонічної хвороби, атеросклерозу й ішемічної хвороби серця. Дослідження проводяться в тісній співдружності зі Всесоюзним кардіологічним науковим центром АМН СРСР під керівництвом академіка РАМН Є.І. Чазова.

У 60-ті рр. ХХ ст., коли 1-ше місце за поширеністю та інвалідизувальними наслідками посів туберкульоз, професор Л.Т. Мала займалася складними проблемами фтизіатрії. У фундаментальній монографії «Діагностика та лікування хвороб серця і судин, зумовлених туберкульозом» (1969 р.) вона детально висвітлила проблеми специфічних й неспецифічних уражень усіх ланок серцево-судинної системи за туберкульозом.

Коли за показниками поширеності та смертності лідували ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда й артеріальна гіпертензія, пріоритет у наукових дослідженнях Любові Трохимівни був спрямований на боротьбу із захворюваннями системи кровообігу. В цей час основними напрямками наукової діяльності академіка Л.Т. Малої стають терапія і кардіологія. Любов Трохимівна займається вивченням питань щодо особливостей серцево-судинної системи при атеросклерозі, ішемічній хворобі серця, гіпертонічній хворобі, гострому інфаркті міокарда, серцевій недостатності, а також дослідженням пресорних і депресорних систем нейрогуморальної регуляції організму за захворювань внутрішніх органів [17-23].

З огляду на це в більшості міських лікарень м. Харкова були створені спеціалізовані кардіологічні відділення або відділення для лікування хворих на артеріальну гіпертензію. З ініціативи Л.Т. Малої до структури кардіологічної допомоги населенню м. Харкова запроваджено кардіологічні бригади швидкої допомоги, реабілітаційні відділення в лікарнях, приміський кардіологічний санаторій. У ці роки смертність від гострого інфаркту міокарда в клініках міста була вдвічі меншою, ніж по Україні загалом.

Серед **провідних наукових інтересів** академіка, крім фтизіатрії та кардіології, слід відзначити питання ревматології, колагенозів, пухлин легень, легеневої гіпертензії,

набутих вад серця, проблеми гематології, гепатології, нефрології. Її увагу привертала нові перспективні підходи до вивчення терапевтичної патології: математичне моделювання, дослідження на експериментальних тваринах, імуногенетичні та нейрогуморальні маркери, вплив соціальних і психологічних факторів на розвиток захворювань внутрішніх органів, епідеміологічні й популяційні методики їх оцінки, аспекти кардіохірургії.

До останніх днів життя Любов Трохимівна не припиняла лікарської практики, консультувала складних і тяжких хворих у закладах м. Харкова (27-ма міська лікарня, Інститут терапії, кардіоревматологічний диспансер, поліклініка ХМТ), в амбулаторно-поліклінічних відділеннях Оріхівського району Запорізької області. Щоденні обходи хворих із подальшими аналізами клінічних особливостей захворювання були обов'язковими, незважаючи на зайнятість. Пацієнти дуже чекали на обхід академіка, адже кожен установлений нею діагноз завжди був результатом вдумливого вивчення стану хворого, індивідуальних і особистих особливостей хворого, глибокого знання патогенезу хвороби.

Безсумнівно, Л.Т. Мала – прекрасний лектор, мудрий педагог, фундатор студентського наукового гуртка в ХМІ. Постійна робота Л.Т. Малої з молоддю – студентами випускних курсів – поєднувалася з організацією процесу навчання у ВНЗ, в субординатурі, інтернатурі: розробкою і створенням робочих програм та планів, організацією Республіканських і Всесоюзних науково-практичних конференцій, виступами. На кафедрі, очолюваній Л.Т. Малою >40 років, постійно вдосконалювався методичний процес: оновлювалися тематика та зміст лекцій відповідно до сучасних досягнень науки, значна увага приділялася практичній підготовці студентів як під час занять, так і під час чергувань у клініці. Любов Трохимівна завжди ретельно готувала та поновлювала свої доповіді, користувалася повагою і любов'ю студентів, а також викладачів кафедри. Особливо шанували академіка Л.Т. Малу іноземні студенти за високий рівень професіоналізму та доступність у спілкуванні [15, 32].

Академік Л.Т. Мала – автор >700 наукових праць, 32 монографій, серед яких найфундаментальнішими є «Рак легень» (1965 р.), «Мікроциркуляція в кардіології» (1977 р.), «Ішемічна хвороба серця в молодих» (1978 р.), «Інфаркт міокарда» (1981 р.), «Лікування хвороб серця і судин» (1982 р.), «Ритми серця» (1993 р.), «Хронічна недостатність кровообігу» (1994 р.), «Серцеві глікозиди» (1996 р.), «Ендотеліальна дисфункція при патології серцево-судинної системи» (2000 р.), «Хронічна серцева недостатність» (2002 р.), «Терапія» (2001 р.), «Внутрішні хвороби» (2002 р.), «Історія медицини» (2003 р.) та інші. За монографією «Інфаркт міокарда» та «Серцеві глікозиди» Л.Т. Мала за життя удостоєна іменних нагород корифеїв вітчизняної медицини – двічі премії ім. М.Д. Стражеска (1983 р., 1997 р.), грамотою ім. С.І. Вавилова (1989 р.), почесною медаллю ім. С.П. Боткіна (1984 р.) і двічі премією ім. П.І. Шатілова (1981 р., 1983 р.), почесними відзнаками Президії АМН України (1997 р.). Наукові розробки Л.Т. Малої захищені 25 охоронними документами, патентами й авторськими свідоцтвами [6, 7, 11].

Любов Трохимівна багато уваги приділяла історичним питанням у медицині. Широко відомі її публікації/доповіді про таких науковців, як С.Я. Штейнберг, М.І. Пирогов (як терапевт), М.Д. Стражеско, Г.Ф. Ланг, О.Л. Мясніков,



Любов Мала із пацієнтом



Любов Мала із співробітниками кафедри



Любов Мала з колективом Інституту терапії

а також про діяльність кафедри госпітальної терапії, її ювілейних дат, інформацію щодо світових конгресів і з'їздів, у яких вона брала участь. З нею мали за честь працювати в спільних наукових дослідженнях корифеї харківської та української медичної науки – А.М. Утевський, П.А. Каліман, Д.Є. Гейко, М.М. Коренев, А.Ф. Яковцова, О.О. Шалімов, М.Г. Пушкар, І.Ф. Паскевич, М.Є. Бачеріков, К.М. Веремеєнко, Г.І. Бурчинський, М.М. Амосов та інші.

Академік Л.Т. Мала неодноразово виступала з науковими доповідями на різних вітчизняних та міжнародних конференціях, з'їздах, конгресах, була учасником численних європейських і міжнародних наукових медичних заходів [5-8]. Роботи та доповіді Л.Т. Малої сприяли не лише розвитку нового напрямку медичних досліджень, а й визнанню терапевтичної школи Харківщини як в Україні, так і за її межами [21, 22, 27].

Л.Т. Мала – організатор провідної школи терапевтів і кардіологів в Україні. Вона підготувала 36 (34 ХМІ) докторів і 188 (179) кандидатів наук, сумлінно виконувала обов'язки голови Спеціалізованої вченої ради із присудження вчених ступенів (з терапії, кардіології та педіатрії) при медуніверситеті (1972-2003 рр.). Любов Трохимівна часто повторювала здобувачам: «Диссертация – скоропортящийся продукт, ее нужно защищать как можно быстрее».

З 1977 р. Л.Т. Мала була беззмінним головою Обласного товариства терапевтів Харківського медичного товариства (ХМТ) [34, 35], багато років – заступником голови Українського товариства терапевтів і кардіологів, членом Президії Наукового товариства кардіологів СНД, членом Президії Міжнародної асоціації інтерністів (1977) та кардіологів країн СНД, дійсним членом Міжнародного товариства з кардіоваскулярної фармакотерапії (1993). У 1996 р. академік Л.Т. Мала стала членом Міжнародного товариства гіпертензії (ISH) [4, 12-14].

Л.Т. Мала була головним редактором Українського терапевтичного журналу (1998-2003 рр.), входила до складу редакційних рад 11 журналів із внутрішньої медицини як в Україні, так і за її межами. Серед них такі поважні видання, як «Кардіологія», «Клінічна фармакологія і терапія», «Журнал АМН України», «Український кардіологічний журнал», «Лікарська справа», «Ліки», «Клінічна фармація», «Харківський медичний журнал», «Вісник фармації».



Заслуги Л.Т. Малої як лікаря і науковця знайшли загальнодержавне визнання. Любов Трохимівна – член-кореспондент АМН СРСР (1967 р.), заслужений діяч науки і техніки України (1968 р.), дійсний член АМН СРСР (1974 р.), лауреат Державної премії СРСР (1980 р.), дійсний член РАМН (1991 р.), дійсний член НАН України (1992 р.), ініціатор заснування АМН України

та її дійсний член (1993 р.). Академік Л.Т. Мала удостоєна звання «Герой Соціалістичної Праці» (1979 р.), «Герой України» (1999 р.), нагороджена орденами Леніна, Трудового Червоного Прапора, Вітчизняної війни II ст., Богдана Хмельницького III ступеня, Ярослава Мудрого V ступеня,

Орденем Держави і 14 медалями [28]. У 1999 р. Л.Т. Мала була удостоєна звання «Почесний громадянин міста Харкова» (додаток 1) [30].

За роки довгої праці діяльність академіка Л.Т. Малої набула світового значення. Із 6 листопада 1997 р. Любов Трохимівна – заступник генерального директора Міжнародного біографічного центру в Європі (Кембридж, Велика Британія). Біографічний інститут (США) в 1996 р. удостоїв академіка Л.Т. Малу звання «Людина року». Міжнародний європейський біографічний центр з 1998 р. вніс її ім'я до видання «2000 видатних вчених ХХ ст.». Вона нагороджена «Міжнародним культурним дипломом пошани та Президентською Печаткою Пошани за загальний внесок у міжнародне співтовариство людства, професійну майстерність, відданість справі (1997 р.) [28, 30].

Вихована на славних традиціях терапевтичної школи М.Д. Стражеска та Харківської терапевтичної школи, Л.Т. Мала виявилася здатною розвивати новий науковий напрям, який став фундаментом створеної нею терапевтичної школи [21-23, 25]. Щоб забезпечити вже чинну структуру терапевтичної допомоги в Східному регіоні України єдиним методологічним і організаційним керівництвом, у 1981 р. завдяки наполегливості й організаторським здібностям Л.Т. Малої у м. Харків відкрито філію Київського науково-дослідного інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска. Л.Т. Мала організувала цю установу на базі проблемної кардіологічної лабораторії. Через 5 років він був реорганізований в Інститут терапії, який у 1993 р. увійшов до складу АМН України (зараз має назву ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»). В інституті, крім уже чинного кардіологічного, відкриваються відділення гастроентерології, пульмонології, нефрології. Академік Л.Т. Мала, хоча і була, за визначенням академіка Є.М. Тареева, «кардіологом першого рангу», не обмежувалася дослідженнями в кардіології. Її інтереси охоплювали терапію загалом як базову медичну дисципліну, засновану на принципі цілісності організму.

І в цей час Любов Трохимівна продовжує приділяти значну увагу вихованню наукових кадрів. Її науковий колектив постійно поповнюється молодими талановитими лікарями, кращими випускниками ХМІ та медичних ВНЗ України. Під її керівництвом визначаються перспективи наукових досліджень у різноманітних галузях терапії – гастроентерології, кардіології, пульмонології, нефрології [29].

У 1993 р. під егідою Європейського товариства кардіологів (ESC) кафедрою госпітальної терапії та Інститутом терапії проводилися багатоцентрові дослідження із тромболітичної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда, як-от EMIP-FR, BIRD, ZOF-07, HERO-2, EXTRACT-TIMI, EPHEBUS, EPLA тощо [21-23, 27, 33]. У 2001 р. як результат світового визнання заслуг академіка Л.Т. Малої Ізраїль подарував обладнання для відділення реанімації та інтенсивної терапії Інституту терапії, яке надало змогу значно покращити лікування тяжких хворих.

У цей період академік Л.Т. Мала, крім фундаментальних досліджень гострого інфаркту міокарда, серцевої недостатності, зробила вагомий внесок у вивчення питань дисфункції ендотелію, нейрогуморальних, клітинних та імунних механізмів її становлення і прогресування при захворюваннях серцево-судинної системи, насамперед

ішемічної хвороби серця. Вона тісно співпрацювала з визнаними авторитетами в галузі вивчення дисфункції ендотелію: академіками В.В. Фролькісом, О.О. Мойбенком, О.В. Стефановим, О.В. Коркушом, В.М. Коваленком, І.С. Чекманом і багатьма іншими. Підсумком досліджень академіка Л.Т. Малої у цьому напрямі стала монографія «Ендотеліальна дисфункція за патології серцево-судинної системи» (2000 р.), їй було присуджено Державну премію (посмертно) за цикл наукових праць «Дослідження фундаментальних механізмів дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань» (2003 р.) [7, 17].

Академік Л.Т. Мала зробила безсумнівний внесок у вивчення гемодинамічних, нейрогуморальних, клітинних та імунних механізмів становлення і прогресування гіпертонічної хвороби. Проблема артеріальної гіпертонії привертала увагу Любові Трохимівни своєрідністю клініко-патогенетичних форм, різноманітним механізмів нейрогуморальної регуляції, різними ускладненнями, можливостями профілактики на рівні популяції. Академік Л.Т. Мала співпрацювала з визнаними авторитетами щодо цього питання – академіками та професорами Е.М. Тареевим, А.Л. М'ясниковим, Є.І. Чазовим, І.К. Шхвацабая, М.С. Кушаковським, Є.Є. Гогіним, В.О. Алмазовим, Г.Г. Арабидзе, Р.Г. Огановим, О.М. Бритовим, А.З. Цфасманом, О.Д. Візіром, О.І. Грицюком, М.С. Заноздрою, Д.Ф. Чеботарьовим, М.К. Фуркало, О.В. Коркушом, Є.М. Нейком, Г.В. Дзяком, В.З. Нетяженком, В.М. Коваленком, Ю.М. Сіренком, Є.П. Свищенко, О.І. Дядиком [4]. У 80-90-ті рр. ХХ ст. під керівництвом Л.Т. Малої у співдружності з науковцями інших наукових установ в Україні виконувалися міжнародні кооперативні програми «Багатофакторна профілактика ішемічної хвороби серця», «Інтегрована профілактика основних неінфекційних захворювань», міжнародна програма CINDI-Україна, «Тривала медикаментозна терапія хворих на коронарну хворобу серця й артеріальну гіпертонію», «Епідеміологія серцево-судинних захворювань та їхніх факторів ризику в різних регіонах країни», «Контроль артеріальної гіпертонії у популяції різних регіонів країни», «Значення поширеності та зв'язку атерогенних дисліпідемій із захворюваннями серця і судин серед дорослого та дитячого населення», комплексна програма «Кардіологія».

Серед величезного творчого доробку Л.Т. Малої лише щодо артеріальної гіпертензії видаються 3 монографії, 7 методичних рекомендацій, 8 збірників наукових праць, опубліковано >100 статей у журналах, захищено 9 докторських і 23 кандидатських дисертацій. Академік також була ініціатором створення та виконання Національної програми профілактики і лікування АГ в Україні (1999-2012 рр.).

За часів керівництва академіком Л.Т. Малою в Інституті створено чудовий зимовий сад і музей портретів та наукових робіт її попередників – відомих терапевтів. Любов Трохимівна з великою повагою ставилася до своїх попередників і вчителів-корифеїв вітчизняної терапевтичної школи. У своїх планах і зверненнях вона завжди намагалася бути гідним послідовником мудрих вчителів – представників української терапевтичної науки, лікарів із великої літери: М.Д. Стражеска, Ф.Г. Яновського, П.І. Шатілова, І.М. Оболенського, Д.Ф. Лямбля, С.Г. Якушевича,

Продовження на стор. 44.

Згадуючи Вчителя – Людину, Вченого, Педагога та Лікаря

Продовження. Початок на стор. 42.

К.М. Георгіївського, В.М. Коган-Ясного, С.Я. Штейнберга тощо. Створений музей став не лише пам'яттю про Великого Лікаря, а й свідченням того, що життя, присвячене служінню людині, завжди залишає слід у серцях людей і в пам'яті поколінь [9].

Любов Трохимівна – це, безумовно, й люди, з якими вона спілкувалася. «Кого люблю, о тех забочусь», – часто зазначала вона в бесідах. Учні академіка Л.Т. Малої стали відомими вченими, організаторами та керівниками медичної науки і практичної охорони здоров'я, директорами наукових установ. Вони завідують кафедрами в Харківському, Запорізькому, Сумському, Тернопільському, Ашгабатському, Ташкентському, Луганському, Алма-Атинському, Кишинівському й інших медичних інститутах. Серед аспірантів і клінічних ординаторів кафедри, якою завідувала Л.Т. Мала, були лікарі з Німеччини, Ірану, Палестини, Лаосу, Ємену, Лівану, Сирії, В'єтнаму, Колумбії, Непалу, Йорданії та інших країн.

У згадках про Вчителя перед нами постає дійова особа та свідок величезної епохи, особистість державного масштабу [1, 2]. За спогадами учнів, Л.Т. Мала – класичний професор старої школи з вільним володінням педагогічними прийомами, прекрасним знанням етики, деонтології, латини, а також із доброзичливістю, зацікавленістю в долях молодих колег, стимуляцією в них здорової конкуренції та ініціативності. Любов Трохимівна була вимогливим і суворим Учителем, але ніколи не нянькою, що нав'язувала свої думки, не терпіла неуваги до хворого, запізненню на роботу, приходила на службу раніше за інших, багато хто бачив її розсудливість, але небагато – душевність, адже вона не всіх пускала в свій внутрішній світ. «Честь мундира и здоровье больного – вещи несовместимые», – казала вона.

Л.Т. Малій були притаманні безмежна відданість своїй справі, жага знань, постійне спілкування з різними людьми, гостинність, скромність у побуті, любов до Батьків і Вчителів, дбайливе ставлення до рідних, близьких, прагнення допомогти землякам, простим людям, висока вимогливість до себе та співробітників, колосальна працездатність, прагнення до пізнання, здатність обирати перспективний напрям діяльності, висока загальна ерудиція, чуття і безпомилковість у встановленні діагнозу, відкритість, бажання, а також уміння співпереживати, готовність допомогти, майстерність у спілкуванні з людьми, талант лектора й оратора, крім того, природний розум, висока освіченість, наукове чуття, проникливість, воля до перемоги, наполегливість, внутрішня організованість, точність, жвавість характеру, широкий світогляд, емоційність, почуття такту і гумору. Вона ніколи не соромилася вчитися в інших, вбирати життєву мудрість, а манерою спілкування підкорювала, приваблювала, чарувала різноманітних людей. Л.Т. Мала була дбайливою донькою, тепло згадувала своїх батьків, завжди відвідувала місце їхнього поховання в рідному Орхівському районі Запорізької області, який зараз, на жаль, потерпає від обстрілів окупантів. Згадуючи вогняні дороги Другої світової війни, Любов Трохимівна повторювала: «Я мрію, щоб прийдешні покоління жили мирно, дружно і щасливо. Хочу сподіватися, що це обов'язково буде».

Любов Трохимівна мала високий рівень культури. Вона знала напам'ять великі фрагменти прози та поезії, цитувала їх точно і завжди влучно, була добре обізнана щодо історії Стародавнього світу, любила читати, слухати романси, українські народні пісні, добре розбиралася в класичній музиці, літературі, живописі, часто відвідувала концерти, виставки, кінофестивалі, любила прогулянки містом, дбайливо ставилася до дітей співробітників [1, 2].

Серед її улюблених фраз можна виокремити такі: «Мы не гении, но, безусловно, люди серьезные, работающие качественно», «Я работаю с людьми, которых очень люблю. Преданность моего коллектива делает меня счастливой. Без него я просто не смогла бы прожить. Ведь это моя семья», «Силы жить и работать мне дает любовь



Бронзовий пам'ятник на могилі Любові Малої



Бюст академіку Малій у холі Інституту терапії

к избранной специальности, сознание того, что моя жизнь и работа проходят во благо Человечества, безграничная жажда познания, высокая ответственность, а также исключительно доброе отношение ко мне тех, кого я искренне люблю, кто мне помогает в трудные дни моей жизни», «Главное – быть хорошим врачом; если хотя бы одна мать не потеряет сына или один отец или муж вернется в семью после болезни, мы работаем не напрасно».

Любов Мала хотіла та вміла робити добро і досягла успіху в цьому, як ніхто інший, прагнула примножити зроблене своїми попередниками, турбувалася, щоб її продовження було не менш вагомим. Їй були притаманні самоіронія, об'єктивна оцінка себе, здатність посміятися над власною персоною для науки учням. Вона цінувала та відчувала швидкоплинність часу, прагнула з розумом його використовувати, поспішала робити добро. Їй присвячували книжки, поетичні збірки. Життя академіка Л.Т. Малої та її школи згадується в >350 популярних публікаціях.

Ще в 2001 р. академік Л.Т. Мала зазначила: «Я впевнена, що на непростому шляху життя і творчості поколінням лікарів XXI ст. факелом надії та гарантом звершень будуть чудові представники, творці медицини попередніх десятиліть...», «Я мечтаю, чтобы грядущие поколения жили мирно, дружно и счастливо. Хочу надеяться, что это обязательно будет».

За життя Любов Трохимівна Мала набула всенародного визнання, а після смерті – скорботу через її відхід [2, 25]. Вона казала: «Я хочу, чтобы последний день моей жизни был последним моим днем работы». Померла академік Л.Т. Мала 14 квітня 2003 р. після тяжкої нетривалої хвороби на 85-му році життя. Її поховано на алеї Героїв на 2-му кладовищі в м. Харків, де в 2004 р. установили бронзовий бюст великому терапевту.

Меморіальні пам'ятні дошки академіку Л.Т. Малій (1919-2003 рр.) установлено на фасаді її дитища – Національного інституту терапії, а також на фасаді її alma mater – ХНМУ [19]. Теплі спогади про Л.Т. Малу в різні роки написали А.Я. Циганенко, Г.Д. Фадеєнко, О.Я. Бабак, І.Д. Рачинський, І.І. Князькова, Ж.М. Перцева, М.С. Ларьків [1-3, 5, 10, 12, 18, 25-27, 31]. У 2013 р. до 10-річчя з дня смерті

Л.Т. Малої вийшла прекрасна книга спогадів «Мала Любов Трохимівна. Учні про Вчителя». В річниці від дня народження Л.Т. Малої професійні журнали Національного інституту терапії ім. Л.Т. Малої, ХНМУ, товариства терапевтів ХМТ – «Український терапевтичний журнал», «Сучасна гастроентерологія», «Клінічна та експериментальна медицина», медичне видання Medicus amicus – публікували статті й спогади про Великого Вчителя і Наставника [2, 5, 13, 31]. Ім'я академіка Л.Т. Малої носять Національний інститут терапії НАМН України та проспект, на якому він знаходиться, кафедра внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології й алергології ХНМУ. Із 2004 р. традицією стало проведення щорічних терапевтичних читань пам'яті Л.Т. Малої.

У 2019 р. медична та наукова громадськість широко відсвяткувала 100-річний ювілей із дня народження видатної харків'янки зі світовою відомістю низкою заходів: надруковано Ювілейну пам'ятну книгу про Л.Т. Малу і спогади її учнів, споруджено пам'ятник Академіку в зимовому саду Інституту, відкрито меморіальну дошку на будинку, де вона мешкала, засновано Пам'ятну медаль Л.Т. Малої, випущено марку зі спеціальним гасінням, кращі науковці отримують Академічну премію ім. Л.Т. Малої з терапії, проведено низку виступів на радіо, телебаченні, опубліковано статті про діяльність Л.Т. Малої у фахових журналах, медичній періодиці, календарях, Вікіпедії, проведено Дні терапевта, круглі столи та вечір пам'яті в музеї відомих харків'ян ім. К.І. Шульженко, встановлено бюст Академіку роботи харківського митця Катіба Мамедова перед входом до зимового саду.

У 2020 р. Інститут, що має її ім'я, відсвяткував 40-річчя та випустив пам'ятну монографію «Крізь призму часу 1980-2020 рр.».

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» став не лише пам'яттю про Великого Лікаря, а й свідченням того, що життя, присвячене служінню людині, завжди залишає слід у серцях і пам'яті поколінь. Співробітники установи згадують яскравий творчий шлях видатного вченого, зберігають і продовжують традиції Л.Т. Малої у своїх наукових дослідженнях, розвивають лікувальну та освітню діяльність.

Нині ми віддаємо данину Любові Трохимівні Малій як берегині та славному продовжувачу традицій вітчизняної терапевтичної школи, видатній особистості ХХ ст., котра мала дар наукового передбачення, колосальну працездатність, низку рис справжнього педагога й організатора охорони здоров'я. Згадуємо про неї за покликом серця. Вченому, Лікарю, Учителю і Людині – світла пам'ять...



Рання діагностика стрес-асоційованих невротичних розладів

Продовження. Початок на стор. 33.

Соціально-психологічна ситуація, що склалася в Україні в умовах війни, спричинила психоемоційне перенапруження, дезадаптацію, хронічний соціальний та особистісний дистрес. Найуразливішою до впливів цього стресу є психіка дитини/підлітка з її функціональною та особистісною незрілістю, а також осіб похилого віку з урахуванням процесів деволоції, приєднання тяжких (потенційно смертельних) соматичних хвороб (захворювання головного мозку, цукровий діабет, рак, серцево-судинні захворювання, автоімунні синдроми тощо). Немає жодного сумніву, що війна утворює безліч значних зовнішніх подразників, що запускає низку чинників дистресу. Головними психотравматичними факторами є відсутність безпеки, перенапруження з перевтомою, невизначеність, котрі зумовлюють невпевненість та розгубленість. Виникають різні варіанти розвитку ситуацій, що мають вигляд замкненого кола: тривала напруга → страх → паніка (гострі стани); тривога → виснаження → астения (продовжані стани); розпач, безпомічність → апатія → депресія (хронічні розлади); тривога → страх → роздратованість → агресія (від гострих до хронічних станів, особливо в підлітків чи осіб з особистісними розладами). Крім того, оскільки війна охоплює усіх громадян суспільства, які її переживають, і триває довгий час, дистрес набуває масових ознак хронічного психогенного стресу. Процеси формування дистресових розладів відбуваються під впливом значних і незворотних змін у стилі життя людей з необхідністю швидко змінювати сталі патерни поведінки, довгої тривалості стресового впливу з невідворотністю психоемоційного перенапруження та виснаженості фізичних й особистісних ресурсів, яка викликає виснаженість. Окрім того, важливою психотравматичною компонентою є відчуття перспективи незмінності ситуації та/або неможливості її перенесення, відновлення, що впливає безпосередньо на дорослих та дещо на дітей. Це має негативні наслідки не лише на індивідуальному, а й на загальносоціальному рівні, тому під час війни (як і в повоєнний період) особливої актуальності набуває не лише психологічне, а й соціологічне вивчення психологічного дистресу, в т. ч. медіаресурсів.

Діагностика стрес-асоційованих розладів на сьогодні є досить складною і потребує визначень чітких критеріїв. Насамперед лікар повинен установити частковий і причинно-наслідковий зв'язок із наявним психосоціальним стресом (або численними стресовими ситуаціями), наявність емоційного та поведінкового реагування, які виходять за рамки норми й очікуваних реакцій на стрес, невротичного симптомокомплексу, дисфункціонування в усіх сферах життєдіяльності людини (професійній, міжособистісній, побутовій).

Для ранньої діагностики порушень на сьогодні існують визначені основні патопсихологічні прояви, які спостерігаються в різних сферах діяльності особистості:

● **емоційно-когнітивні порушення:**

- ✓ труднощі в регуляції емоцій: надмірна «токсична» тривога, непереборний страх смерті, занурення в панічні переживання = емоційна ригідність, роздратування;
- ✓ «тунельне мислення» – песимістичні думки про майбутнє, неможливість уявити альтернативу в розвитку подій;
- ✓ неможливість концентруватися на ресурсах «тут і зараз»;

● **порушення уваги:**

- ✓ зниження переключення уваги;
- ✓ функціональні розлади пам'яті;

● **порушеннявольової активності:**

- ✓ порушення планування цілеспрямованої діяльності;
- ✓ нестриманість, конфліктність;
- ✓ деструктивні копінг-стратегії – схильність до поведінки втечі чи завмирання;

● **психалгії:**

- ✓ соматоформний біль різної локалізації.

Із часом за психотравматичної ситуації, що триває, невротичні розлади можуть набувати хронічного характеру, а також спричиняти невротичний розвиток особистості з переважанням у клінічній практиці різних синдромів: астенічного, вегетативного, тривожно-фобічного, депресивного, дисоціативних розладів тощо.

Астенічний синдром проявляється в тужливому настрої, хронічному перенапруженні, неможливості розслабитися. Людина відчуває стійке болісне зниження працездатності, порушення елімінації, тобто не має змоги забути певні події

та страждає на стійкі розлади сну у вигляді підвищеної сонливості чи безсоння. Залежно від зміни атмосферного тиску в хворих з астенічним синдромом може підвищуватися рівень утомлюваності, посилюватися дратівлива слабкість, гіперестезія (симптом Пирогова).

Вегетативний синдром проявляється загальними порушеннями у вигляді гіпергідрозу, запаморочення, тремору. Також може бути гостра чи хронічна вегетативна дисфункція (переважно серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, дихальної систем). Симптоми не свідчать про фізичний розлад органа чи системи, а відображають об'єктивні ознаки вегетативного порушення (пришвиджене серцебиття, задишка, гикавка тощо), є суб'єктивними і неспецифічними (біль, що швидко минає, печіння, тяжкість, розпирання тощо). Залежно від органа та системи, які розгортаються хворим як джерело симптоматики, виокремлюють певні розлади цієї групи. Крім того, вегетативні порушення можуть проявлятися гострим або хронічним больовим синдромом (кардіалгія, цефалгія, біль різної локалізації).

За тривожно-фобічного варіанта неврозу пацієнти відчують надмірну тривогу, страх від генералізованої тривоги, хронічне перенапруження, нездатність упоратися із ситуацією, пристосуватися до неї, надмірне занурення в новини (в деталі подій), порушення сну. Часто такі люди сумніваються в правильності своєї поведінки; зазначені порушення поєднуються з вираженими соматовегетативними розладами. Виокремлюють декілька варіантів тривожних і тривожно-фобічних розладів: агорафобія, соціальні / специфічні фобії, інші тривожні розлади, панічний / генералізований панічний, змішаний тривожний і депресивний розлади. Агорафобія – хвороба відкритих просторів. Розлад частіше розпочинається з нападу паніки, який виникає після фізичного навантаження або психотравматичних впливів. На піку нападу пацієнти відчувають зупинку серця або задуху, з'являється страх збожеволіти. По-іншому проявляються соціальні фобії: страх, сором і відчуття незручності за присутності інших людей. У низці випадків цьому передують психотравматична ситуація, коли щось сказане чи зроблене пацієнтом викликало подив або глузування інших людей. Хворі бояться бажати чогось за присутності сторонніх: говорити, писати, приймати їжу, користуватися вбиральнею, відвідувати вечірки, відповідати на запитання викладачів у класі. Їм властива низька самооцінка. Типовим є побоювання, що очікування страху глузувань буде помічене іншими людьми. Самі хворі розуміють необгрунтованість такого страху, але водночас намагаються уникати перебування в центрі уваги. Ці побоювання порушують соціальне та професійне функціонування, однак уникнення значних ситуацій надає можливість пацієнтам вдало адаптуватися в повсякденному житті.

Депресивний синдром характеризується пригніченим настроєм (туга, сум, горе), особливо на тлі реальних втрат, загальмованістю, відмовою від діяльності, труднощами в складанні планів на майбутнє, водночас – відчуттям неможливості залишатися в ситуації, що склалася, відчуттям залишеності, самотності, генералізацією провини (неусвідомленої образи на життя), програвши порівняно з іншими, загостренням суїцидальних думок, агресії, що пригнічується, але може виплескуватися дуже яскраво. Реактивна депресія розвивається поступово та перебігає тривало. Фабула депресивних переживань відображає зміст психотравматичних обставин, а вітальні прояви виражені меншою мірою, ніж у разі ендогенної депресії. Водночас у хворих зберігається (хоча і дещо зниженою) критичність до власного стану, а основна провина покладається на людей, які оточують пацієнта, а не на нього самого.

Дисоціативні розлади мають дуже виражену симптоматику посилення позицій егоцентризму (регресивна примхлива поведінка, псевдонемічність, відчуття грудки в горлі, парестезії, сенсорних і рухових дисоціацій). Пацієнти часто схильні до заперечення чи драматизації (істероїдного реагування), проявів деперсоналізації або спалахів агресії. Цей різновид психогенії виникає унаслідок впливу психотравматичних обставин на осіб з істеричним характером, якщо йдеться про істеричний невроз. У патогенезі цього захворювання важливу роль відіграє механізм утечі до хвороби, умовної приємності, бажаності хворобливого симптому. І.П. Павлов довів, що тимчасові функції організму, надаючи людині той чи інший життєвий зиск, наприклад, вихід із загрозливої ситуації або втечу від тяжкої реальності, можуть завдяки своїй умовній приємності закріпитися за механізмом умовного рефлексу. Це явище лежить в основі істеричної фіксації хворобливого симптому.

Іншими не менш тяжкими стрес-асоційованими розладами є загострення системних неврозів у малечі, соматоформної симптоматики, міжособистісних проблем (конфлікти діти-батьки, партнери на тлі рішень про переміщення, формування власної активності), розлади харчової поведінки.

В діагностиці цих станів важливу роль відіграє окреслення меж фрустрації та її руйнівних наслідків на особистісних зв'язках. Фрустрація являє собою почуття, які супроводжують переживання перешкод у досягненні цілей, акт перешкоджання чимось планам або зусиллям. Токсичність фрустрації полягає у вседозволеності самопотурання та перебільшення власних проблем (у т. ч. проявів патології на основі самоіндукції) – право на порушення норм поведінки. В основі лежать сформований егоцентризм, потурання регресивності, порушення або відсутність навчочко самообмеження та діалогічності. Фіксація злості в символічній системі уявлень/суджень провокує її постійне підсилення та створення патологічної функціональної системи (формування або декомпенсація психопатологічних розладів). Утворюється хибне коло: емоція – думка – реакція – поведінка → її придушення → посилена емоція. Намагання ошасливити себе чи інших (провина вцілілого, «мало роблю»), виснажувальний перфекціонізм та/або потурання симбіотичним стосункам породжують уседозволеність будь-кого в парі або системі партнера, дитини, батьків до власного невідчуття меж.

Невротичні сценарії, неспецифічні для війни, але дуже розповсюджені та посилені в теперішньому часі, можуть виникати на ґрунті непереборної провини, інфотомі, надмірного занурення в інформаційний потік соціальних мереж. Депресивні розлади з'являються через безперервне самообвинувачення: «що вижив», «мало роблю», «неспроможний впоратися». Частіше спостерігається в психоастенічних чи шизоїдних особистостей з перфекціонізмом, гіпервідповідальністю. В основі лежить сценарій знецінення себе, бо «я в усьому винен». Інфотомома нав'язана постійним пошуком інформації, що може спричинити акедію – меланхолійний стан безглузості чи зневіри з меланхолією, недбайливістю, астено-/депресивнодисфоричними розладами. Якщо порівнювати гендерні особливості при стрес-асоційованих розладах, у жінок є явно вираженими соматоформні порушення; посилюються здебільшого роздратування та конфліктність, ворожість, тривожно-астенічна депресія. У чоловіків яскравішими є прояви агресивності, провини, тривожно-фобічного спектра (особливо обесивно-компульсивні розлади), апатодинамічної депресії та часто алкоголізації.

Діагностичний пошук таких станів складається із формування фокусів – мішеней психотерапевтичного втручання при стрес-асоційованих розладах, чіткого плану діагностичних потреб з огляду на висловлювання людини та її стан. Визначення проблеми відбувається шляхом конкретизації того, що не дає людині адаптуватися – ситуація, стан, відносини. Емоційні (страхи, тривожні очікування, безвихідь депресивного відчаю), поведінкові (впертість, проблеми із самодисципліною, імпульсивність), вегетативні (соматоформні розлади, невротатія в дітей) чи когнітивні зміни (драматизація уявлень про наслідки ситуації та власну немічність, суїцидальні думки, інтрузивні спогади, токсичні думки, установки з ідеями безвиході, беспорядності) в життєвих проявах можуть наштотхнути спеціалістів на визначення обсягу й методів надання допомоги.

Отже, наявні в психології підходи до дослідження психотравматичних подій як джерела стрес-асоційованих невротичних розладів особистості не відповідають вимогам сучасної ситуації перманентних соціальних, економічних, геополітичних криз і конфліктів, коли потенційно травматичні ситуації є неминучою частиною життя людей, соціальних груп. Це зумовлює необхідність пошуку способів реалізації конструктивних, розвивальних потенціалів кризових і травматичних ситуацій. Життєстійкість, посттравматичне зростання, резилентність, суб'єктивний психологічний добробут – складові ресурсного підходу в дослідженні соціальної адаптації, тобто підходу, що орієнтує людину на пошук можливостей і умов подолання кризових ситуацій, розладів, зумовлених травмою, стресом. Перспективами є емпірична перевірка окреслених підходів діагностичного пошуку, створення інтегративної моделі психологічної допомоги при психотравмах і стресових ситуаціях.

визначення умов життя пацієнта, сімейного стану, його харчування, характеру, тривалості сну, розумової та тілесної діяльності, відпочинку, тривалості щоденного перебування на свіжому повітрі тощо. Професор пропонував проводити опитування за «одного разу ухваленого порядку», дотримуючись переліку певних пунктів.

Одним із прикладів, описаних у книзі професора Захар'їна, був клінічний випадок захворювання 23-річного студента, котрий скаржився на болі в животі, порушення консистенції, частоти випорожнень, прискорене серцебиття, неприємні відчуття в серці, головний та спинний біль, поганий сон, астеною, фобічний розлад, тривожність. Хворіє 10 років. 3 міс тому «засмутився», а 1 міс тому отруївся «поганою стравою», після чого симптоми посилювалися. Опитування показало, що відхоже місце холодне; раніше пацієнт купався, а тепер мерзне, раніше курив, каву і вино не п'є.

Поєднання цих скарг і даних анамнезу може свідчити про ймовірну наявність СПК.

Сьогодні діагноз СПК встановлюється згідно із IV Римськими критеріями за наявності протягом 1 дня/тиж упродовж останніх 3 міс рецидивувального абдомінального болю в поєднанні з ≥ 2 таких ознак: біль, пов'язаний з дефекацією; початок, пов'язаний зі зміною частоти випорожнень; початок, пов'язаний зі зміною форми калу.

Відповідно до звіту робочої групи Римського фонду, постінфекційний СПК характеризується маніфестацією після епізоду захворювання в осіб, які раніше не страждали на СПК. Уперше постінфекційний СПК описано в 1962 році. На сьогодні ця патологія розвивається в 35-45% випадків після перенесеного інфекційного захворювання і становить до 9% від усіх форм СПК, причому вірусні форми постінфекційного СПК складають від 4,7 до 15,8% (Giovanni B. et al., 2019).

Діагноз постінфекційного СПК має відповідати IV Римським критеріям і містити такі клінічні особливості:

- розвиток симптомів СПК одразу після закінчення гострого інфекційного гастроентериту;
- гострий гастроентерит має бути підтверджений виявленням збудника чи наявністю ≥ 2 з таких симптомів:
 - лихоманка;
 - блювання;
 - діарея;
 - відсутність критеріїв СПК на початок інфекційного гастроентериту.

Однією з помилок під час діагностики СПК є проведення колоноскопії без біопсії, адже останнім часом збільшується захворюваність на колоректальний рак. Саме тому експерти рекомендують брати біопсію слизової оболонки із правої та лівої половин товстої кишки в усіх пацієнтів із СПК із діареєю, яким проводиться колоноскопія, щоб виключити мікроскопічний коліт, а також проводити відеокапсульну ендоскопію в хворих із підозрою на СПК із діареєю, у котрих зберігаються тяжкі рефрактерні до терапії симптоми (Savarino Edoardo et al., 2022).

Іншою помилкою є несвоєчасна діагностика хологенної діареї унаслідок об'єктивних (відсутність тестів) або суб'єктивних (недостатня інформованість лікаря) причин. Хологенна діарея – це стан, що характеризується надлишковим надходженням жовчних кислот до ободової кишки внаслідок патології клубової кишки, холецистектомії або ідіопатичної мальабсорбції жовчних кислот. Такий стан виявляється у 28% із СПК із діареєю. Для діагностики використовується тест із застосуванням Se-гомохолілаурину (SeHCAT-тест), а також здійснюється визначення вмісту в крові попередника жовчної кислоти 7 α -гідрокси-4-холестен-3-1 (C4), кількісне визначення фактора росту фібробластів-19

у плазмі FGF-19 (ІФА), визначення збільшення вмісту жовчних кислот у калі.

Специфічних варіантів лікування постінфекційного СПК немає; лікування має проводитися відповідно до клінічних рекомендацій щодо лікування СПК.

Для лікування болю в животі та спазмів за всіх підтипів СПК використовуються спазмолітики. Метааналіз за участю 12 різних спазмолітиків визначив, що цей клас препаратів перевищує плацебо для профілактики рецидиву симптомів СПК (Brian E. Lacy et al., 2016). З погляду доказової медицини спазмолітики мають доведений ефект, тому часто згадуються в рекомендаціях як перша лінія терапії пацієнта із СПК.

Використовувати спазмолітики для лікування СПК рекомендують експерти Європейської гастроентерологічної асоціації, Європейського товариства нейрогастроентерології та моторики.

Рекомендованим препаратом із доведеною ефективністю є флороглуцінол, що забезпечує селективне усунення спазму. Під час потрапляння до місця спазму флороглуцінол блокує Ca депо та Ca-канали, зменшуючи надходження іонів Ca всередину міоцита.

Під час проведення одного з досліджень ефективності флороглуцінолу було досягнуто загальне статистично значуще зменшення абдомінального болю, зменшення частоти випорожнень на день, імперативних позивів і пасажу ректального слизу, зниження почуття неповної дефекації, здуття живота. Відповідь на лікування щодо відчуття неповної дефекації була більш значущою в жінок. Отже, флороглуцінол у дозі 50 мг 3 р/день – ефективний препарат, що добре переноситься пацієнтами (Wasim Jafri et al., 2005).

Враховуючи, що абдомінальний біль має 2 складові – спастичну (обумовлену спазмом гладеньком'язових волокон) та дистензійну

(пов'язану з розтягуванням порожнистого органа). За цього типу болю є доцільним призначення комбінованого спазмолітика-антифлатулента Ентероспазмилу Н, адже до його складу входить 75 мг флороглуцінолу, який є міотропним селективним спазмолітиком (усуває спастичний біль), і 130 мг симетикону, що є антифлатуленом (усуває метеоризм, зменшуючи поверхневий натяг у бульбашках газу і сприяючи їх злиттю та виведенню). Крім того, синергічна дія флороглуцінолу із симетиконом, ліквідуючи спазм і метеоризм, знижує вісцеральну чутливість і пришвидшує усунення абдомінального болю.

Типовою помилкою в лікуванні СПК є нетривалий період прийому спазмолітиків. Клінічні випробування довели, що покращення симптомів СПК порівняно із плацебо залежить від тривалості терапії.

Якщо терапія першої лінії не допомагає, доцільним є призначення трициклічних антидепресантів – амітриптілін, нортриптілін тощо (сильна рекомендація, що ґрунтується на доказах помірної якості).

Що стосується пробіотиків: згідно із клінічними настановами ACG, через високу гетерогенність досліджень їхнє використання для загального зменшення симптомів при СПК не є рекомендованим (Brian E. Lacy et al., 2021). Проте експерти Європейської асоціації гастроентерологів (United European Gastroenterology) рекомендують використовувати пробіотики для зменшення загальних симптомів і діареї в частини пацієнтів із СПК із діареєю (Savarino Edoardo et al., 2022).

Новим словом у лікуванні СПК є застосування мобільних додатків, до функцій яких належать надання рекомендацій та інструментів самооцінки, організація самоконтролю тощо. Проте сьогодні ці додатки ще недосконалі та потребують доопрацювання.

Підготував Олександр Соловійов



ЕНТЕРОСПАЗМІЛ® Н¹

Спазмолітик-антифлатулент^{1,2}

СПАЗМ

**СИМЕТИКОН
130 мг**

АНТИФЛАТУЛЕНТ²

**ФЛОРОГЛЮЦИНОЛ
75 мг**

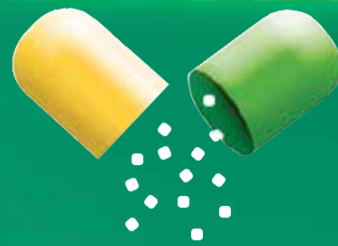
**СЕЛЕКТИВНИЙ БЛОКАТОР
Ca-КАНАЛІВ²**

1. Текст етикетування дієтичної добавки «Ентероспазмил® Н», ТУ У 10.8-2671001885-001:2021. 2. Ткач С.М. «Современные подходы к лечению болевого синдрома билиарного и панкреатического генеза». Новости медицины и фармации, Гастроэнтерология, 2015

Витяг з маркування дієтичної добавки «Ентероспазмил® Н». Склад: 1 капсула містить: активні інгредієнти: симетикону – 130 мг (мг), флороглуцінолу дигідрату – 75 мг (мг); допоміжні речовини: наповнювач: целюлоза мікрокристалічна, антиспікаючі агенти: кремнію двоокис аморфний, магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, титану діоксид (Е 171). Рекомендації до застосування: Ентероспазмил® Н може бути рекомендовано у якості дієтичної добавки до раціону харчування для нормалізації функціонального стану шлунково-кишкового тракту при надмірному утворенні газів у кишечнику (метеоризмах). Сприяє усуненню дискомфорту при надмірній скоротливості м'язів шлунково-кишкового тракту. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Спосіб застосування: вживати дорослим по 2 капсули 2 рази на день до їди або, за рекомендацією лікаря, по 2 капсули 3 рази на день до їди. Протипоказання: вагітність, період лактації, дитячий вік, індивідуальна непереносимість компонентів, кишкова непрохідність, обструктивні стани шлунково-кишкового тракту. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу.

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). ТОВ «ЄВРОГЕНЕРИК» не рекомендує застосування Ентероспазмил® Н інакше, ніж це затверджено в тексті маркування/етикетування. Перед застосуванням Ентероспазмил® Н, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування. Поточна презентація проводиться за підтримки компанії ТОВ «ЄВРОГЕНЕРИК». ©2023 ТОВ «ЄВРОГЕНЕРИК». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання стосовно продуктів компанії ТОВ «ЄВРОГЕНЕРИК», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська, 114. Матеріал затверджено до розповсюдження: травень 2023 р. Матеріал придатний до 05.05.2025 р.

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 амілолітичну 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 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, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

UA-Mez-13-2022-V1_visual затв. 23/12/2022

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінкер 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**