



Доктор медичних наук, професор  
**Олена Радченко**



**Менеджмент  
хронічного спастичного  
абдомінального болю**

Читайте в рубриці **Гастроентерологія**  
на сторінці **12**

Академік НАМН України  
**Юрій Караченцев**



**Рекомендації Американської  
діабетичної асоціації (2024)  
в парадигмі новітніх  
стандартів терапії хворих  
на цукровий діабет**

Читайте на сторінці **6**

Доктор медичних наук, професор  
**Ігор Скрипник**



**XXVI Національна школа  
гастроентерологів,  
гепатологів України**

Читайте в рубриці **Гастроентерологія**  
на сторінці **16**



## 4 ефекти в одній капсулі\*:

- Стимулює утворення жовчі
- Усуває болісні спазми жовчовивідних проток
- Покращує відтік жовчі
- Покращує роботу печінки

**Склад:** 1 капсула містить: моркви дикої плодів і нагідок квітів екстракту густого, (7,75-13,4):1, отриманого із моркви дикої плодів (*Daucus carota*) та нагідок квітів (*Calendula officinalis*), екстрагент етанол 70%, в перерахунку на суху речовину – 60 мг; цмину піщаного квітів екстракту сухого (*Helichrysum arenarium florex*), (40:1), екстрагент етанол 50% (об/об) – 50 мг; куркумін С3 комплексу, отриманого з куркуми довгої коренів (*Curcuma longa rhizomes*), (64-66):1, екстрагент етилацетат – 20 мг; куркуми довгої олії (турмеронової олії) – 5 мг; м'яти перцевої олії – 7,5 мг.  
**Лікарська форма:** капсули №30. **Показання:** хронічний некалькульозний холецистит. Дискінезія жовчовивідних шляхів. Хронічний гепатит (у складі комплексного лікування).

**Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів препарату, обструкція жовчних шляхів, холангіт, нагноєння (емпієма) жовчного міхура, жовчнокам'яна хвороба, гострі запальні захворювання печінки та жовчного міхура, тяжка печінкова недостатність, тяжка ниркова недостатність, непрохідність сечовивідних шляхів, гострі захворювання нирок. **Побічні реакції:** з боку системи травлення: відчуття дискомфорту і здуття живота, буркотіння в кишечнику, діарея, свербіж в ділянці заднього проходу, нудота, відрижка. З боку центральної нервової системи: запаморочення, сонливість, головний біль, відчуття тяжкості в голові. **Інші побічні ефекти:** відчуття жару, почервоніння обличчя.

\* Повноцінна комплексна дія лікарського засобу на захворювання печінки та жовчного міхура можлива тільки після курсового лікування, згідно інструкції для медичного застосування.  
Регістраційне посвідчення UA/15899/01/01 необмежений з 01.10.2021. Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики та/або розміщується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Власник РП та виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського 139. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 26.04.2024.

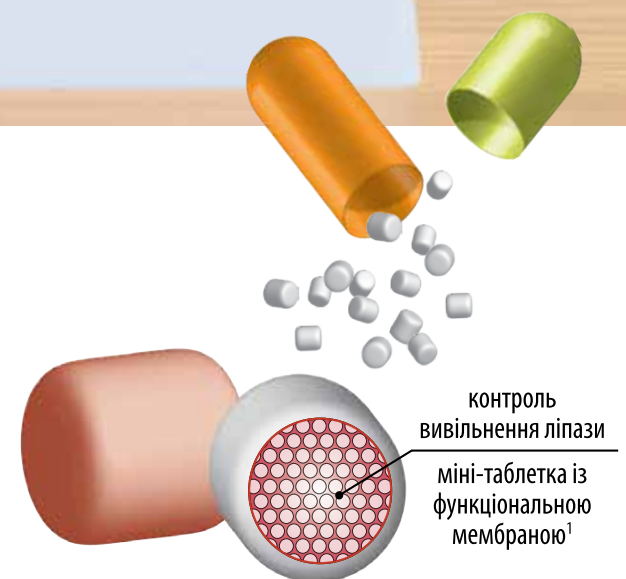
«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
 ARTERIUM

# Мезим®

капсули 10000/25000

порошок із підшлункових залоз (свиней)



## ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ

При порушеннях екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення.<sup>2</sup>

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я.

**МЕЗИМ® капсули 10000/25000.** **Склад:** 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** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Підвищена чутливість до діючої речовини, мяса 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** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією<sup>2</sup> для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000 затв. наказом МОЗ України від 25.02.2020 No 527, а саме з повним переліком побічних ефектів і особливостей застосування.

<sup>1</sup> Eurand Minitabs - the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10,000, 25,000). Kolodziejczyk MK, Zgoda MM Polim. Med.2010;40(2):21-8. <sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000 затв. наказом МОЗ України No 527 від 25.02.2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02. UA-Mez-02-2024-V1\_press. Затв. 23.02.2024.

**ВИРОБНИК - БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.**

Адреса Представництва «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» - м.Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38(044)494-33-88.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# Принципи лікування синдрому подразненого кишечника

**Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту є серйозною проблемою охорони здоров'я, актуальність якої в Україні сьогодні продовжує зростати. Вирішення цієї проблеми – спільна задача лікарів різних спеціальностей.**

**У квітні відбувся науковий симпозиум із міжнародною участю «XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення та супутньої патології» за участю провідних вітчизняних й іноземних фахівців. Начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії (м. Київ), полковник медичної служби, доктор медичних наук, професор Галина Василівна Осьодло виступила з доповіддю «Функціональні розлади кишечника в період воєнного стану».**



Г.В. Осьодло

За даними глобального дослідження Римського фонду 2023 р. (33 країни), >40% людей у всьому світі мають функціональні розлади органів травлення, які впливають на якість життя та використання медичних послуг, із поширеністю синдрому подразненого кишечника (СПК) у 4,1% (3,9-4,2%) респондентів.

Повномасштабну війну Росії проти України 2022 р. уже нарекли найкривавішою із часів Другої світової війни. РФ дотримується напрацьованих механізмів терору, піддаючи стресу мільйони людей. При цьому збройні конфлікти спричиняють зростання поширеності інфекційних хвороб. Структура інфекційних хвороб під час різних війн має суттєві відмінності та значною мірою залежить від театру воєнних дій, активності, пори року, зброї, різновиду тилового оснащення військ.

Медичний, соціальний, психологічний портрет учасників війни має характерні риси: обмеження життєдіяльності помірного (67%) і вираженого ступенів (33%), розлади вегетативної саморегуляції (73%), емоційні розлади (56%), когнітивні розлади (31%), розлади психологічного реагування (43%), поведінкові розлади (29%), соціальна незахищеність, дисфункція і дезадаптація (41%), автоагресія й агресивність (36%), негативне ставлення до соціуму (41%), погіршення якості життя (71%).

У структурі функціональних розладів кишечника в умовах воєнного стану перше місце посідає СПК – 55,8%, у т. ч. СПК некласифікований (26,9%), СПК діарейний (15,4%), СПК обстипаційний (7,7%), СПК змішаний (5,8%). Інші розлади – функціональний закреп (24%), функціональне здуття (12,5%), функціональна діарея (7,7%).

Доведено роль мікробіому в розвитку післяінфекційного СПК (ПІ-СПК). При ПІ-СПК частіше виявляється зниження кількості роду *Bacteroidetes*, тоді як за інших варіантів СПК порушується співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (Youmans V.P. et al., 2015).

Із бактерій, які продукують бутират, у пацієнтів із ПІ-СПК було виявлено зниження кількості бактерій типу *Subdoligranulum*, які відповідають за синтез інтерлейкіну 1β (Jalanka-Tuovinen J. et al., 2014).

Фекальна мікробіота пацієнтів із ПІ-СПК відрізняється від такої у здорових контрольних груп і нагадує мікробіоту хворих із СПК діарейним, що свідчить про спільну патофізіологію.

Для терапії больового синдрому при СПК використовуються спазмолітики та пробіотичні препарати, призначаються дієта з низьким вмістом FODMAP, психологічна терапія, спрямована на кишечник, тощо.

На сьогодні застосування спазмолітичної терапії при СПК має достатню потужну доказову базу. Спазмолітикам належить провідна роль у терапії пацієнтів із СПК, в яких основною скаргою є абдомінальний біль, особливо у хворих із змішаним варіантом СПК. Ефективність препаратів була продемонстрована в метааналізі, який включав 26 рандомізованих контрольованих досліджень. Серед пацієнтів, що отримували спазмолітики, рідше зберігалися загальні симптоми або біль у животі (відносний ризик 0,65; 95% довірчий інтервал 0,56-0,76) (Ford A.C. et al., 2018).

Згідно з IV Римськими критеріями, для усунення абдомінального болю за СПК рекомендовано використання дицикломіну, отилонію бромід, мебеверину, олії м'яти перцевої.

На вітчизняному ринку отилонію бромід представлений препаратом Спазмомен®. Розширений аналіз подвійного сліпого плацебо-контрольованого 15-тижневого дослідження SpCIM, проведеного за участю 378 пацієнтів із СПК, показав, що через 10 та 15 тиж ефективність отилонію бромід стає очевидною. Під час проведення подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження OBIS за участю 365 пацієнтів із СПК підтверджено ефективність отилонію бромід порівняно із плацебо щодо зниження частоти

болю в животі, ступеня здуття живота та профілактики рецидивування симптомів.

Лікування отилонію бромідом запобігає нитрергічним функціональним і морфологічним змінам, спричиненим хронічним стресом у дистальних відділах товстої кишки моделі IBS у щурів. Отилонію бромід запобігає активації кортикотропін-релізинг-фактора 1 типу (CRF1r), обґрунтовано перериває каскадні події, які спричиняють механічні зміни, що впливають на товсту кишку щурів, які зазнавали стресу. Вплив 1-годинного психосоціального стресу протягом 10 днів збільшував експресію INOS у мієнтеральних нейронах. Відсоток INOS/PGP9.5-IR мієнтеральних нейронів був значно збільшений у щурів стресової групи порівняно з усіма іншими групами щурів. Лікування отилонію бромідом протидіяло цим ефектам, достовірно знижуючи INOS/PGP9.5-IR мієнтеральних нейронів (Traini C. et al., 2021).

У дослідженні, до якого залучили 114 пацієнтів із СПК, отилонію бромід у дозі 40 мг 3 рази на день (n=61) був ефективнішим, ніж дієта, яка включала 20 г клітковини та 10 г висівку (n=53) щодня. Застосування отилонію бромід зумовило зменшення болю і здуття живота значно краще порівняно з результатами дієти наприкінці 24 міс спостереження (p<0,01). Висновок: тривале лікування отилонію бромідом можна безпечно та ефективно застосовувати в пацієнтів із СПК. На сьогодні не повідомлялося про взаємодію з лікарськими засобами. Отилонію бромід можна безпечно призначати пацієнтам із захворюваннями печінки, нирок, серця (Triantafyllidis J.K. et al., 2014).

Завдяки проведеним дослідженням можна вважати, що отилонію бромід є надійним ад'ювантом колістину. Цю комбінацію препаратів можна перетворити на новий варіант лікування інфекцій, зумовлених мультирезистентними грамнегативними збудниками. Таку властивість отилонію бромід можна використати при лікуванні інфекційного та постінфекційного коліту, ілеїту, а також за мінімального запалення слизової оболонки в разі СПК (Xu C., Liu C. et al., 2022).

Дослідження показали, що кишечник впливає на активність мозку та психічне здоров'я безпосередньо через ентєральну нервову систему, ендокринну й імунну системи, а мікробіота кишечника у осі «кишечник – мозок» відіграє важливу роль, стимулюючи продукцію речовин, які підтримують гомеостаз проти тривоги та депресії. Порушення мікробіоти кишечника модулює стресову реактивність; воно пов'язано з порушенням психічного здоров'я. Саме тому в 2013 р. Dinan і співавт. представили концепцію психобіотиків як пробіотиків, що мають нейроповедінкові або психіатричні переваги.

Комбінація *Lactobacillus helveticus* і *Bifidobacterium longum* здатна впливати на симптоми, пов'язані зі стресом і тривогою (знижують депресію, тривожність, рівень стресу, підвищують загальний настрій, усувають ангедонію, посилюють когнітивні функції, якість сну й життя). Ця комбінація підвищує рівень BONF (нейротрофічний фактор мозку), діє як антиоксидант, захищаючи клітини мозку від ушкодження вільними радикалами, синтезує ГАМК, ацетилхолін, дофамін, амінокислоти (в т. ч. незамінний триптофан, який метаболізується (залежно від шляху) в серотонін, мелатонін, АТФ), регулює експресію рецепторів ГАМК, значно зменшує рівень кортизолу, пригнічує активність АПФ за рахунок синтезу трипептиду (деякі антидепресанти діють як інгібітори АПФ), що діють на ГАМК-ергічні або серотонінергічні нейрони, зменшує рівень прозапальних цитокінів, підвищує протизапальні цитокіни (відомо, що високий рівень прозапальних цитокінів асоціюється з розладами настрою, депресією, тривогою, зниженням пам'яті, мислення).

Дослідження, до якого залучили 110 пацієнтів (78 жінок, 32 чоловіків) із великими депресивними розладами, показало, що добавки із психобіотичними штамами

*Lactobacillus helveticus* R0052 та *Bifidobacterium longum* R0175 протягом 8 тиж у пацієнтів із низькою і помірною депресією зумовлювали значно вищі рівні нейротрофічного фактора мозку (BDNF) у сироватці крові порівняно із пребіотиками та плацебо, а також значно зменшували симптоми депресії.

Дослідження впливу такої комбінації на хом'яків (3 групи (n=50): плацебо, пробіотик у низькій дозі 10<sup>9</sup> КУО/день, пробіотик у високій дозі 10<sup>10</sup> КУО/день) показали таке: в групах прийому пробіотиків порівняно із плацебо представництво *Bifidobacterium* і *Prevotella* було значно вищим. У групах прийому пробіотиків порівняно із плацебо спостерігався підвищений рівень протизапальних цитокінів IL-4, IL-10 та IL-5. Висновок: комбінація *Lactobacillus helveticus* і *Bifidobacterium longum* покращує мікробіотний склад кишечника та може сприяти протизапальному профілю. Крім того, комбінація *Lactobacillus helveticus* R0052 і *Bifidobacterium longum* R0175 може модулювати мікробіоту кишечника, збільшувати рівень ГАМК і коротколанцюгових жирних кислот (масляна кислота), зменшувати прозапальні цитокіни.

Масляна кислота забезпечує пригнічення продукції прозапального цитокіну γ-IFN (γ-інтерферону), індукцію синтезу протизапальних цитокінів, блокування NF-κB (ядерного фактора каппа В), пригнічення синтезу прозапальних цитокінів – TNF (фактора некрозу пухлини), IL-16, -2, -6, -8 та -12, iNOS (індуцибельної NO-синтази), циклооксигенази-2. Водночас масляна кислота посилює експресію генів кишкових білків щільних з'єднань колоноцитів, індукуює білок щільних контактів SYNPO за допомогою механізмів, які включають пригнічення HDACs, що сприяє скороченню щільних з'єднань, десмосом, щільових з'єднань.

Дія масляної кислоти на проксимальний та дистальний відділи товстої кишки полягає у стимуляції рецепторів ендокринних L-клітин (синтез регуляторного пептиду PYY) спричиняє уповільнення моторики товстої та тонкої кишки, стимуляції рецепторів ентєрохромафінних клітин (GPR41, GPR43, 5-HT-4) (синтез ацетилхоліну, гістаміну зумовлює рефлекторне посилення моторики).

Важливо зауважити, що дисфункція рецептора вітаміну D (VDR) сприяє розвитку запалення кишечника, регулюючи автофагію, імунну відповідь та проникність слизової оболонки. Експресія VDR кишкового епітелію та лікування вітаміном D зумовлює значне збільшення *Claudin*.

Допоміжним засобом для лікування СПК є інулін, який при використанні, минаючи тонку кишку, потрапляє до товстої кишки, де виконує роль пребіотика. Інулін забезпечує продукцію масляної кислоти, абсорбцію кальцію, магнію, цинку, чинить антиоксидантну та імуномодулювальну дію, бере участь у регуляції перистальтики кишечника, стимулює ріст біфідобактерій, зменшує ризик розвитку колоректального раку.

## Висновки

- У структурі функціональних розладів під час воєнного стану превалює СПК (у 55,8%) – як післястресовий, так і післяінфекційний варіанти.
- Під час вибору спазмолітичного препарату першої лінії терапії СПК отилонію бромід (Спазмомен®) має переваги над іншими препаратами та потужну доказову базу щодо ефективності й безпеки його тривалого застосування.
- Установлені в експерименті (2021, 2022 рр.) механізми позитивного впливу отилонію бромід щодо запобігання активації кортикотропін-релізинг-фактора 1 типу та посилення антимікробної дії АБ відкривають нові можливості клінічного застосування препарату.
- Комбінація масляної кислоти, інуліну, вітаміну D і пробіотиків із психобіотичними ефектами широко застосовується для лікування різних варіантів СПК і має достатню доказову базу.

Підготував Олександр Соловійов



# Сіофор® XR

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

## Розширення ваших можливостей в лікуванні цукрового діабету 2 типу<sup>1</sup>

▶ Один раз на добу<sup>1</sup>

▶ 24-годинна дія<sup>1</sup>

▶ Пролонговане вивільнення<sup>1</sup>



### СІОФОР® XR 1000, СІОФОР® XR 500<sup>1</sup>

**Склад:** діюча речовина: метформіну гідрохлорид; 1 таблетка пролонгованої дії містить 500 або 1000 мг метформіну гідрохлориду; Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні засоби за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02.

#### Клінічні характеристики.

##### Показання.

• Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з ПТГ\* та/або ПГН\* та/або підвищеним рівнем НbA1C.

\*ПТГ: Порушена толерантність до глюкози; ПГН: Порушена глікемія натще.

• Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у пацієнтів з надмірною масою тіла, коли лише дієтерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль.

Лікарський засіб СІОФОР® XR 1000 можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

**Спосіб застосування та дози.** Спосіб застосування. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не слід розжовувати або подрібнювати.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ  $\geq 90$  мл/хв).

Метформін слід призначати лише тоді, коли зміни в способі життя протягом 3–6 місяців не забезпечують адекватного глікемічного контролю.

• Лікування слід починати з однієї таблетки препарату СІОФОР® XR 500 1 раз

на добу під час вживання їжі ввечері.

• Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в кров. Максимальна рекомендована доза препарату СІОФОР® XR становить 2000 мг 1 раз на добу під час вживання їжі ввечері.

• Рекомендується регулярно контролювати (кожні 3–6 місяців) глікемічний статус.

**Противпоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострий стан, що протікає з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

**Побічні реакції.** Згідно з даними постмаркетингових та контрольованих клінічних досліджень побічні реакції у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР® XR 1000, були подібними за природою та ступенем тяжкості до таких у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР® (із негайним вивільненням активної речовини). Найчастішими побічними реакціями на початку

лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Сіофор® XR 500 та Сіофор® XR 1000 затверджених Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023 Р.П. №UA/20045/01/01, Р.П. №UA/20045/01/02.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів Сіофор® XR 500 та Сіофор® XR 1000, затверджені Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023.

UA\_SioXR\_01\_2024\_V1\_Press. Затверджено до друку: 27.02.2024

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



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# Метформін для покращення прогнозу пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями:

## яку форму обрати?

В осіб із цукровим діабетом (ЦД) 1 та 2 типу спостерігається вищий ризик інвалідизувальних і життєзагрозувальних ускладнень, ніж в осіб без діабету. Стабільно високі показники глюкози здатні спричинити ушкодження серця, судин, нирок, очей та нервів. Збільшення поширеності ЦД 2 типу асоціюється із загрозою збільшення поширеності різних ускладнень цієї хвороби (насамперед у країнах із низьким та середнім рівнями достатку) (Cavan D. et al., 2016). Ускладненням ЦД можна запобігти або відтермінувати їхній розвиток за допомогою підтримки рівнів глюкози, артеріального тиску та холестерину (якнайближчих до нормальних), а також раннього виявлення цих ускладнень у результаті скринінгових обстежень (Cavan D. et al., 2016).

Найчастішою причиною смерті та інвалідизації пацієнтів із ЦД є серцево-судинні захворювання (ССЗ), зумовлені атеросклерозом. Високий рівень глюкози активує систему згортання крові, збільшуючи ризик тромбозу і таких патологічних станів, як інфаркт міокарда та інсульт. За статистичними даними, до 41% осіб середнього віку із ЦД, які живуть у країнах із середнім та високим рівнями достатку, мають анамнез ССЗ (ішемічної хвороби серця, інсульту, хвороби периферійних артерій) (рис. 1), а ≈27 людей на кожну 1000 осіб щороку вмирають через ССЗ (Cavan D. et al., 2016).

Фактори ризику ССЗ добре відомі та включають літній вік, наявність ЦД, куріння, підвищений уміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), а також знижений – холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), високий артеріальний тиск, неправильне харчування, сімейний анамнез ССЗ, надлишкову масу тіла або ожиріння, низький рівень фізичної активності (Cavan D. et al., 2016). Безумовно, деякі із цих факторів, як-от вік або сімейний анамнез, модифікувати неможливо, тому в основі профілактики ССЗ лежить усунення потенційно модифікованих факторів ризику, зокрема артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, гіперглікемії, надлишкової маси тіла.

Ключовим модифікованим фактором ризику ССЗ і передчасної смерті є дисліпідемія. Важливість комплексного підходу до усунення ліпідних розладів у пацієнтів із ЦД обумовлена тим, що атеросклеротичні ССЗ – провідна причина смерті в усьому світі, а за наявності ЦД ризик таких хвороб зростає у 2-4 рази. Порівняно з особами з нормальним метаболізмом глюкози ризик ССЗ є вищим навіть в осіб із предіабетом. Поширеність дисліпідемії у різних географічних регіонах сягає 20-60%, у пацієнтів із ожирінням – 60-80%, а в осіб із ЦД 2 типу – 60-90%. Однак близько половини людей, у яких загальний холестерин перевищує 5,17 ммоль/л, не знають про свій небезпечний стан і не обізнані з методами кардіоваскулярної профілактики. Одним із ключових механізмів проатерогенної дисліпідемії при ЦД є інсулінорезистентність, яка сприяє посиленню вивільненню вільних жирних кислот з адипоцитів, їхньому захопленню печінкою та активації синтезу ліпопротеїнів дуже низької щільності (особливо І типу), а також ліпопротеїнів великого розміру, збагачених тригліцеридами. Саме ці частинки легко проникають крізь інтиму артеріальних судин і легко окислюються, складаючи основу атеросклеротичної бляшки.

Встановлено чітку лінійну залежність кардіоваскулярного ризику від рівня ХС ЛПНЩ. Зниження цього показника на 0,77 ммоль/л дозволяє зменшити імовірність розвитку ішемічної хвороби серця на 30%, а досягнення рівня <1,8 ммоль/л майже повністю зупиняє прогресування атеросклерозу. Отже, в лікуванні дисліпідемії доцільно дотримуватися такого принципу: що нижчим є рівень ХС ЛПНЩ, то краще. Слід зауважити, що усувати проатерогенну дисліпідемію слід якнайраніше, оскільки ХС ЛПНЩ притаманний кумулятивний вплив на розвиток атеросклеротичних змін. Цілі лікування дисліпідемії у пацієнтів із ЦД залежать від початкового кардіоваскулярного ризику пацієнта (табл.) (Gaita L. et al., 2024).

Препарат першої лінії для лікування ЦД 2 типу – метформін, що знижує рівень глюкози крові за рахунок пригнічення печінкової продукції глюкози, інгібування опосередкованих

	Дуже високий кардіоваскулярний ризик	Високий кардіоваскулярний ризик	Помірний кардіоваскулярний ризик
Пацієнти із ЦД 2 типу	Та встановленим діагнозом атеросклеротичних ССЗ або тяжким ураженням органів-мішеней (швидкість клубочкової фільтрації <45 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> чи 45-59 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ) у поєднанні з мікроальбумінурією або макроальбумінурією чи мікроваскулярне ураження щонайменше 3 різних ділянок) або оцінка за шкалою SCORE2-Diabetes ≥20%	Оцінка за шкалою SCORE2-Diabetes на рівні 10-<20%	Оцінка за шкалою SCORE2-Diabetes на рівні 5-<10%
ХС ЛПНЩ	<1,4 ммоль/л та зниження щонайменше на 50% від початкового рівня (обрати нижчу ціль)	<1,8 ммоль/л і зниження щонайменше на 50% від початкового рівня (обрати нижчу ціль)	<2,6 ммоль/л
ХС неЛПВЩ	<2,2 ммоль/л	<2,6 ммоль/л	<3,4 ммоль/л
Ліпопротеїни АроВ	<1,18 ммоль/л	<1,46 ммоль/л	<1,82 ммоль/л
Тригліцериди	<1,69 ммоль/л	<1,69 ммоль/л	<1,69 ммоль/л
ХС ЛПВЩ	>1,29 ммоль/л (жінки) та >1,00 ммоль/л (чоловіки)	>1,29 ммоль/л (жінки) та >1,00 ммоль/л (чоловіки)	>1,29 ммоль/л (жінки) та >1,00 ммоль/л (чоловіки)

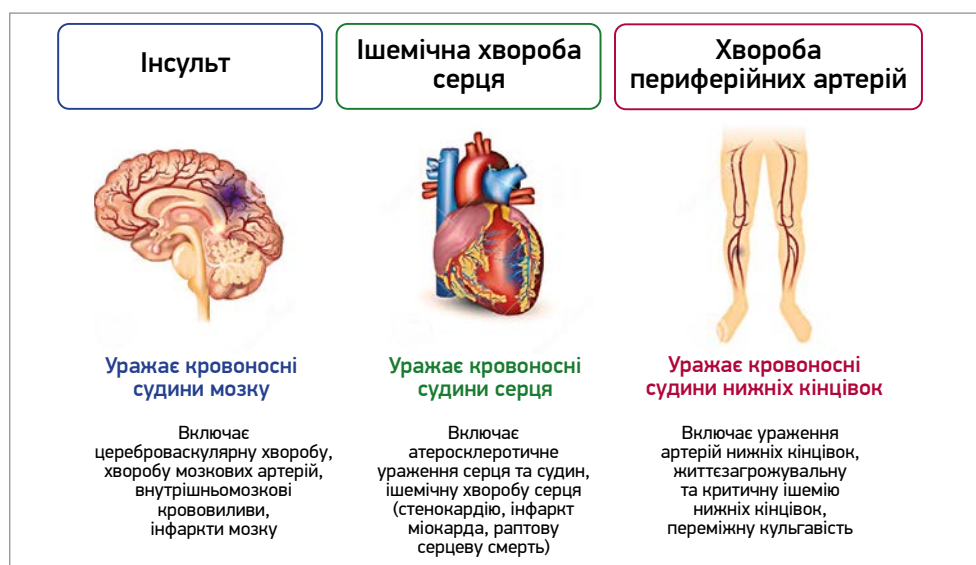


Рис. 1. Основні типи ССЗ (Cavan D. et al., 2016)

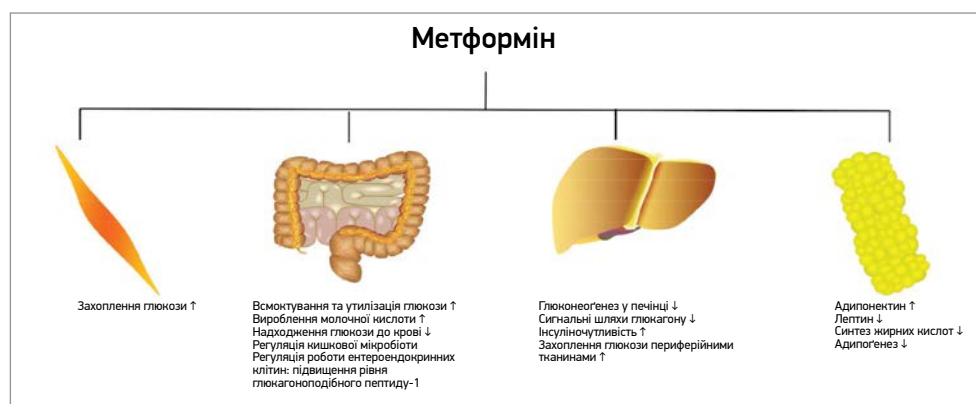


Рис. 2. Механізми дії метформіну

глюкагоном сигнальних шляхів, покращення інсуліночутливості та збільшення периферійного захоплення глюкози м'язами. Ці ефекти сприяють усуненню гіперглікемії та гіперліпідемії, а також зменшують ушкоджувальний вплив метаболічних розладів на органи і системи організму людини. Нещодавні дослідження продемонстрували, що в антигіперглікемічному ефекті метформіну бере участь і вплив цього препарату на мікробіоту (рис. 2) (Zhang Y. et al., 2023).

З огляду на важливість корекції проатерогенної дисліпідемії в осіб із ЦД 2 типу слід обирати для їхнього лікування препарат, здатний не лише нормалізувати рівні глюкози, а й

сприяти зниженню небезпечних фракцій ліпідів, як-от метформін, що, крім гіпоглікемічної дії, також має ліпідознижувальні властивості. Ці властивості реалізуються декількома різними шляхами: зниження синтезу ліпопротеїнів, ендогенного глюконеогенезу та збільшення продукції глюкагоноподібного пептиду-1. Крім того, метформін діє і за механізмом, аналогічним статинам, тобто знижує активність 3-гідрокси-3-метилглутарил-CoA-редуктази, пригнічуючи біосинтез холестерину (Van Stee M.F. et al., 2018).

Метформін представлений у формах негайного (з метою прийому декілька разів на день з їжею) та пролонгованого вивільнення

(для прийому 1 р/добу). Метформін негайного вивільнення швидко всмоктується у верхніх відділах травного тракту; натомість пролонгований препарат розміщений у полімерній матриці, яка вивільняє діючу речовину поступово. Фармакокінетичні властивості метформіну негайного вивільнення загалом відповідають показникам препаратів пролонгованого вивільнення, однак пікова концентрація діючої речовини в плазмі крові після прийому 100 мг звичайного метформіну негайного вивільнення досягається через ≈3 год, а після прийому 2000 мг метформіну пролонгованого вивільнення – через 7-8 год (Aggarwal N. et al., 2017; Fujioka K. et al., 2003).

Відповідно до наявних даних обидві форми метформіну мають однакову глюкозознижувальну ефективність, однак незалежно від своєї дії на глікемію таблеток метформіну з негайним вивільненням чинять позитивний ефект на метаболізм ліпідів. Цей ефект був доведений при застосуванні терапевтичних дозувань у контрольованих середньо- чи довготривалих клінічних дослідженнях: таблетки метформіну з негайним вивільненням знижують уміст загального холестерину, ХС ЛПНЩ і тригліцеридів. Схожий ефект не спостерігався під час застосування таблеток пролонгованої дії, ймовірно, через прийом препарату ввечері. В дослідженні K. Fujioka й співавт. (2003) переведення пацієнтів із метформіну негайного вивільнення на пролонгований препарат спричинило достовірне підвищення тригліцеридів (на 34 та 42 мг/дл у групах 1000 і 1500 мг/добу відповідно). Схожі результати отримали й S. Schwartz і співавт. (2006), у дослідженні яких застосування метформіну негайного вивільнення протягом 6 міс обумовлювало зниження загального холестерину на 5,7±2,8 ммоль/л, а пролонгованого метформіну – лише на 2,6±2,7 ммоль/л. Аналогічна ситуація спостерігалася і в динаміці ХС ЛПНЩ: зниження складо 11,0±3,8 ммоль/л і 4,5±3,4 ммоль/л у групах звичайного та пролонгованого метформіну відповідно.

**Отже, для пацієнтів, які потребують метформіну для лікування або профілактики ЦД 2 типу, а також мають нормальний ліпідний профіль чи приймають статини й добре їх переносять, доцільне застосування метформіну пролонгованого вивільнення, а для хворих, котрі мають супутні порушення ліпідного обміну та не приймають чи не переносять статини, варто обрати звичайний метформін негайного вивільнення.**

Лінійка препаратів Сіофор® (фармацевтична компанія «Берлін-Хемі АГ», Німеччина) закриває практично всі можливі потреби лікарів і пацієнтів у різних препаратах метформіну. На фармацевтичному ринку України представлено Сіофор® негайного вивільнення в дозах 500, 850 та 1000 мг, а також Сіофор® XR (із пролонгованим вивільненням) у дозах 500 та 1000 мг. Сіофор® XR варто обирати для пацієнтів без дисліпідемії або з нею, але коригованою за допомогою статинів, а Сіофор® негайного вивільнення – для хворих із некоригованими проатерогенними розладами ліпідного профілю.

Підготувала Лариса Стрільчук

Ю.І. Караченцев, академік НАМН України, д.м.н., професор, завідувач кафедри, П.П. Кравчук, д.м.н., професор, Н.О. Кравчук, д.м.н., професор, кафедра ендокринології та дитячої ендокринології, Харківський національний медичний університет

# Рекомендації Американської діабетичної асоціації (2024) в парадигмі новітніх стандартів терапії хворих на цукровий діабет

Продовження. Початок у № 7.

Рекомендується підхід міжпрофесійної команди із залученням серцево-судинного хірурга чи невролога для ухвалення рішення щодо тривалості лікування подвійною антигипертензивною терапією в осіб із ЦД після гострого коронарного синдрому, ішемічного інсульту / транзиторної ішемічної атаки.

Включено скринінг дорослих із ЦД на безсимптомну СН шляхом вимірювання рівня натрійуретичного пептиду (НП) для полегшення профілактики прогресування до симптоматичних стадій СН. Водночас дефіцит НП пов'язаний з вищим ризиком кардіометаболічних захворювань, як-от гіпертонія, дисліпідемія, ожиріння та резистентність до інсуліну [14].

Наразі до чинних рекомендацій додано скринінг на захворювання периферичних артерій з тестуванням кістково-плечового індексу в пацієнтів із безсимптомним ЦД віком  $\geq 50$  років, мікросудинним захворюванням будь-якої локалізації, ускладненнями стопи чи будь-яким ушкодженням кінцевих органів унаслідок ЦД. Скринінг захворювання периферичних артерій слід розглянути для осіб, які страждають на ЦД  $\geq 10$  років.

Рекомендується або іНЗКТГ-2, або іНЗКТГ-1/2 для хворих із ЦД і встановленою СН зі збереженою чи зниженою фракцією викиду, щоб зменшити ризик погіршення СН і серцево-судинної смерті. Додатковий текст містить обговорення випробувань серцево-судинних результатів першого схваленого іНЗКТГ-1/2 сотагліфлозину, який розширює доступні варіанти лікування для пацієнтів із СН або ЦД 2 типу, ХХН, факторами ризику серцево-судинних захворювань, щоб зменшити ризик серцево-судинної смерті, госпіталізації щодо СН і невідкладної СН. Наразі вчені вважають за необхідне провести додаткові дослідження, щоб повністю визначити переваги подвійного інгібування НЗКТГ-1 та НЗКТГ-2 порівняно з інгібуванням лише НЗКТГ-2 [15].

Розглядаються підходи до лікування осіб із ЦД і СН, включаючи роль міжпрофесійної команди та фармакологічні підходи для запобігання прогресуванню СН і госпіталізації.

Пропонується включити освіту щодо ризиків і ознак кетоацидозу, методів лікування й інструментів для тестування в осіб із ЦД 1 типу, схильних до кетоацидозу хворих із ЦД 2 типу, та/або тих, хто дотримується кетогенної дієти, а також лікується іНЗКТГ.

Рисунок 1 було змінено, щоб відобразити зміни початкових значень артеріального тиску та рекомендації щодо лікування підтвердженої гіпертензії у невагітних із ЦД.

## ХХН та управління ризиками

Цей розділ оновлено відповідно до останнього консенсусного звіту про лікування ЦД при ХХН від ADA, а також звіту із хвороби нирок: покращення глобальних результатів.

Включено роль інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину в запобіганні прогресуванню захворювання нирок і зменшенні серцево-судинних подій.

Відображено рівні споживання білка з їжею для осіб із ХХН 3 стадії (або вищою), які зараз проходять діаліз.

Проілюстровано прогресування ХХН, частоту візитів і скерування до нефролога відповідно до швидкості клубочкової фільтрації та альбумінурії.

Оновлено рисунок 2, який представляє цілісний підхід до покращення результатів в осіб із ЦД і ХХН.

## Ретинопатія, нейропатія та догляд за ногами

Було вдосконалено формулювання для зручності медичних працівників.

Додатково зазначено про застосування схвалених FDA алгоритмів штучного інтелекту; текст оновлено деталями схваленого алгоритму штучного інтелекту та клінічними випробуваннями.

Що стосується вирішення проблеми втрати зору внаслідок ЦД, то текст оновленої рекомендації було розширено для обговорення ускладнень втрати зору та важливості оцінки і реабілітації.

Текст у підрозділі «Нейропатія» оновлено для обговорення обмежених даних, які підтверджують використання лідокаїнового 5% пластиру, а також стимуляції шлунка як ефективних методів лікування для людей із ЦД. У таблиці 5 наведено дані основних рандомізованих клінічних досліджень [12].

У підрозділі «Догляд за ногами» оновлена рекомендація включає тиск на пальці стопи під час скринінгу захворювання периферичних артерій. Крім того, внесено поправки, які акцентують увагу на важливості міжпрофесійного підходу, якому сприяє ортопед з іншими відповідними членами команди лікарів для осіб, котрі мають виразки на стопі та стопи з високим ризиком (наприклад, особи, що перебувають на діалізі, зі стопою Шарко, з попередньою виразкою або ампутацією в анамнезі чи захворюваннями периферичних артерій).

Таблиця 5. Рандомізовані клінічні дослідження доступної фармакотерапії на основі патогенезу діабетичної периферичної нейропатії

Препарат	Дослідження	ЦД 1 типу, кількість / ЦД 2 типу, кількість	Дозування (мг/добу)	Тривалість	Ефекти	Побічні явища
Альфа-ліпоєва кислота (АЛК)	ALADIN	0/328	100/600/1200/плацебо	3 тиж	симптоми + ознаки + якість життя (ЯЖ) +	відсутні
	ALADIN II	65*	600/1200/плацебо	2 роки, перорально (п/о)	шкала нейропатичного симптоматичного рахунку (НСР) +	відсутні
	ALADIN III	0/508	600 внутрішньвено (в/в) / 1800 п/о / плацебо	3 тиж в/в, 6 міс п/о	симптоми +/- ознаки +/-	відсутні
	ORPIL	0/24	1800/плацебо	3 тиж п/о	симптоми + ЯЖ + ознаки +	відсутні
	SYDNEY	30/90	600/плацебо	3 тиж в/в	симптоми + НСР + ознаки +	відсутні
	SYDNEY2	30/151	600/1200/1800/плацебо	5 тиж п/о	симптоми + НСР + ознаки +	дозозалежні симптоми ШКТ
	NATHAN	110/344	600/плацебо	4 роки п/о	ознаки + НСР -	побічні ефекти дещо посилюються
	El-Nahas et al.	0/200	1200/плацебо	6 міс п/о	симптоми + вібраційна чутливість (ВЧ) +	помірна нудота
Бенфотіамін	BENDIP	16/117	300/600/плацебо	6 тиж	симптоми + ознаки -	відсутні
	BEDIP	8/32	400/плацебо	3 тиж	симптоми + ознаки + біль +	відсутні
Вітамін Е	VENUS	300	400/плацебо	1 рік	симптоми - різкий біль +	відсутні
Актовегін	Ziegler et al.	0/567	2000 в/в / 1800 п/о / плацебо	20-36 днів в/в / 20 тиж п/о	симптоми + ВЧ + ознаки + ЯЖ +	відсутні
Епалрестат	Hotta et al.	15/547	150/плацебо	3 роки	симптоми + НСР + ВЧ +	відсутні
Ацетил-L-карнітин	Sima et al.	1257	3000/плацебо	1 рік	біль + ВЧ + НСР -	відсутні
Гамма-лінолева кислота (ГЛК)	Keen et al.	57/51	480/плацебо	1 рік	НСР + ознаки +	відсутні
	Won et al.	0/100	320 ГЛК/600 АЛК	12 тиж	симптоми, болі неслабкі	відсутні

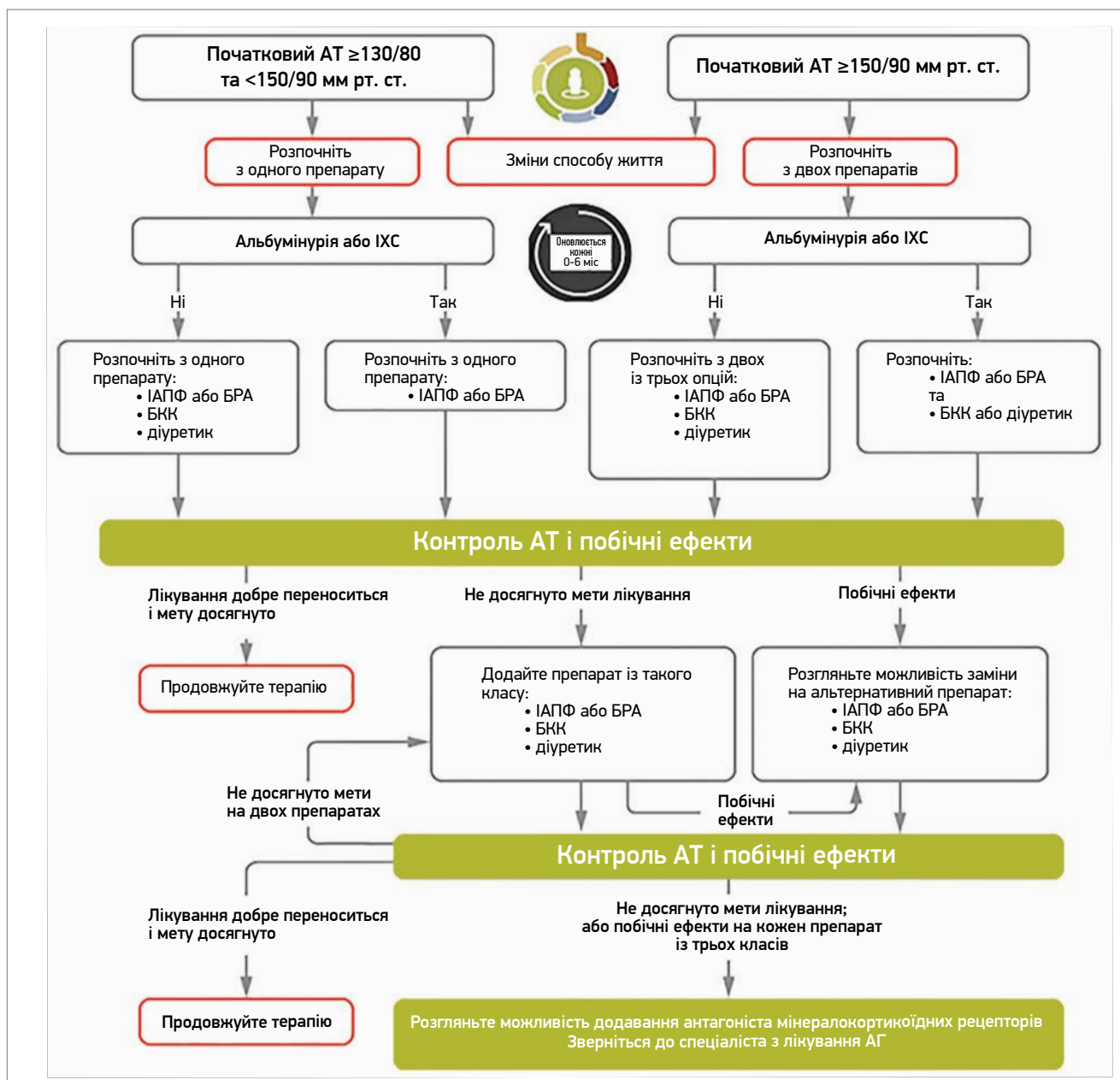


Рис. 1. Рекомендації щодо лікування підтвердженої артеріальної гіпертензії у невагітних із ЦД

Включено оновлення «Трансплантат риб'ячої шкіри» до розділу «Тканини ацелюлярного матриксу» для вдосконаленої терапії ран.

## Літні дорослі

В цьому розділі оновлено рекомендацію, щоб узгодити її з переглянутими правилами відшкодування Medicare, що дозволяє БМГ для дорослих із ЦД 2 типу на будь-якому інсуліні.

Підкреслено неоднорідність цілей лікування для людей літнього віку, особливо тих, хто має захворювання середньої тяжкості чи тяжкі, котрим необхідно персоналізувати цілі глікемії.

Наголошено на необхідності деінтенсифікації терапії, особливо препаратів, що спричиняють гіпоглікемію (інсулін, похідні сульфонілсечовини та меглітиніди). В цих рекомендаціях також запропоновано перехід на класи цукрознижувальних препаратів із меншим ризиком гіпоглікемії для досягнення індивідуальних цілей глікемії. Крім того, схеми лікування для осіб літнього віку із ЦД та іншими супутніми захворюваннями (наприклад, атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, СН та/або ХХН) мають включати препарати, що знижують серцево-нирковий ризик, незалежно від рівня глікемії.

## Діти та підлітки

Зазначено необхідність коригування дозування інсуліну відповідно до складу їжі.

В підрозділі «Психосоціальна допомога» переглянуто рекомендацію щодо внесення деталей скринінгу на психосоціальні та поведінкові проблеми зі здоров'ям, а також для відповідного скерування за показаннями; водночас проведено оновлення, щоб уточнити визначення дистресу ЦД і зменшити участь у поведінці самостійного лікування ЦД.

Додано таку тезу: спостерігається щонайменше 7-10% зниження надлишкової маси тіла для молоді з надмірною масою тіла й ожирінням із ЦД 2 типу в разі рекомендацій комплексних програм способу життя, що відповідають розвитку та культурі.

Включено розгляд емплагліфозину до початку та/або інтенсифікації схем інсулінотерапії для контролю глікемії; рисунок 3 оновлено, щоб включити емплагліфозин.

Пропонується розглянути поведінку щодо прийому ліків і їхній вплив на масу тіла для молоді з надмірною масою тіла чи ожирінням і ЦД 2 типу.

Термін «тяжке ожиріння» змінено на «ожиріння 2 класу чи вище (ІМТ >35 кг/м<sup>2</sup> або 120% від 95-го перцентилу для віку та статі, залежно від того, що нижче)», щоб надати більше деталей для підлітків, яких розглядають для метаболічної хірургії.

Наведено уточнення щодо споживання білка відповідно до віку для пацієнтів із нефропатією.

Новий підрозділ «Вживання психоактивних речовин при ЦД у дітей» містить рекомендації щодо запобігання початку куріння (тютюну й електронних сигарет) і заохочення до відмови від куріння. Текст розширено, щоб обговорити шкідливий вплив куріння та пасивного куріння на здоров'я молоді з ЦД.

Підрозділ «Перехід від педіатричної допомоги до допомоги дорослим 2 рекомендації» переглянуто, щоб відобразити роль міжпрофесійних команд у переході від педіатричної допомоги до допомоги дорослим, а також бути орієнтованішими на людину. Надано настанови щодо координації між фахівцями з дитячого ЦД і молоддю із ЦД, а також особами, які за ними доглядають, щодо термінів переведення до догляду за дорослими.

## Лікування ЦД під час вагітності

Термін «репродуктивний потенціал» змінено на «дітородний потенціал» у всьому розділі для більшої конкретики. «Жінки» змінено на «окремні особи» у всьому розділі, за винятком випадків згадування назви опублікованого дослідження (для більшого охоплення).

В підрозділі «Догляд до зачаття» висвітлено підхід до міжпрофесійної допомоги та необхідності залучення спеціаліста щодо охорони здоров'я з ендокринології; також розширено іншу рекомендацію – наразі вона включає додатково фізичну активність для догляду до зачаття.

В підрозділі «Цілі глікемії під час вагітності» підкреслюється, що всі вагітні з ЦД повинні контролювати рівень глюкози в крові натще, перед і після вживання їжі; крім того, проведено оновлення, щоб включити використання БМГ для вагітних із ЦД 1 типу.

Текст у розділі «Фізіологія інсуліну» розширено, щоб включити інформацію про зміни базальної та болюсної потреби в інсуліні з прогресуванням вагітності для осіб з уже діагнованим ЦД.

Текст у розділі «Моніторинг рівня глюкози» оновлено, щоб розрізнити нижні межі порогів рівня глюкози на основі моніторингу рівня глюкози в крові та датчика.

До «безперервного моніторингу рівня глюкози під час вагітності» було додано формулювання, щоб заохочувати індивідуалізацію використання БМГ у вагітних із ЦД 2 типу чи гестаційним ЦД (ГЦД). Водночас додано формулювання з метою уточнення міжнародного консенсусу щодо діапазону часу для вагітних із ЦД 2 типу чи ГЦД. Уточнюється, що метформін і глібенкламід (окремо чи в комбінації) не слід використовувати як препарати першої лінії для лікування гіперглікемії під час вагітності.

До підрозділу «Прееклампсія та аспірин» додано формулювання, щоб зазначити, що особи із ГЦД також можуть бути кандидатами на терапію аспірином, якщо вони мають один високий фактор ризику чи декілька помірних факторів ризику. Включено оновлення, яке охоплює грудне вигодовування для всіх осіб із ЦД у післяпологовому періоді.

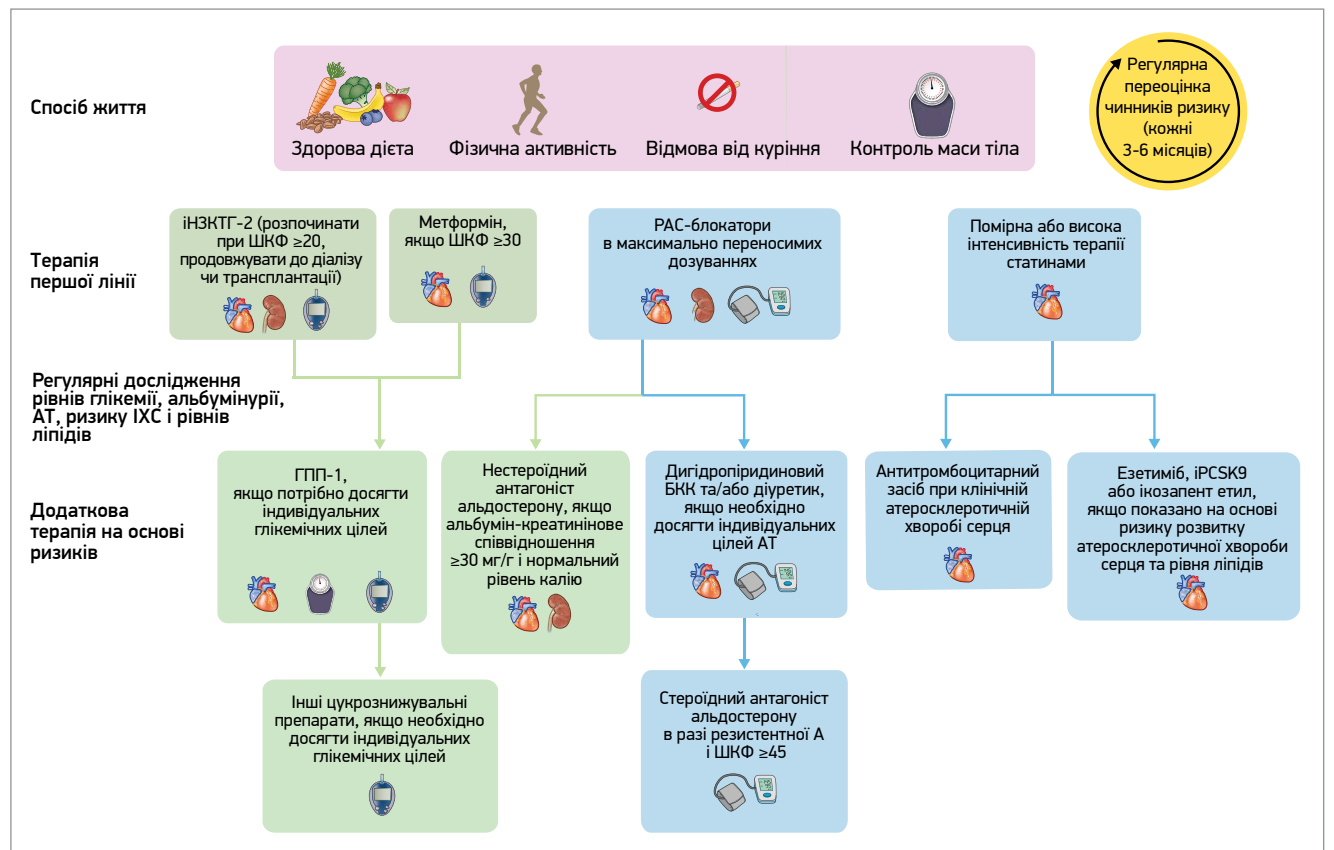


Рис. 2. Цілісний підхід до покращення результатів в осіб із ЦД і ХХН

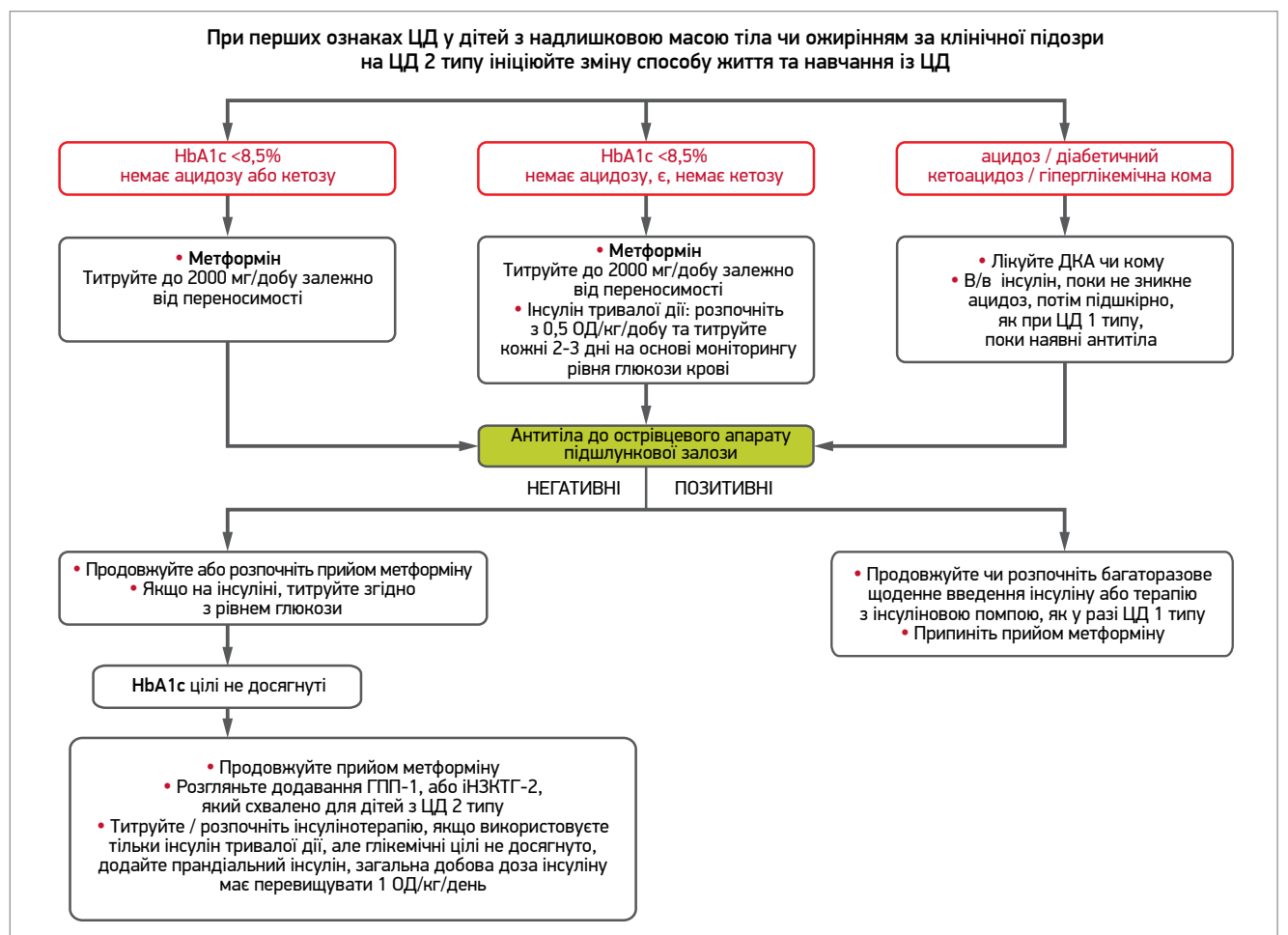


Рис. 3. Лікування вперше діагнованого ЦД у дітей із надмірною масою тіла чи ожирінням із клінічною підозрою на діабет 2 типу

Підрозділ «Післяпологовий догляд» оновлено, аби пояснити, що оцінка перед зачаттям необхідна особам із дітородним потенціалом, які мають переддіабет або ГЦД в анамнезі.

## Лікування ЦД у лікарні

Наголошується на потребі в індивідуальних підходах у відділеннях невідкладної допомоги, палатах інтенсивної та неінтенсивної терапії, гінекологічних й акушерських / пологових відділеннях, діалітичних і психіатричних палатах. Текст розширено, аби заохочувати установи проводити регулярні аудити для контролю за належним використанням протоколів, а також гарантувати, що освітні / навчальні програми інституту оновлюють персонал. Відображено таке: для лікування стійкої гіперглікемії слід розпочинати чи інтенсифікувати застосування інсуліну й іншу терапію з порогового значення 180 мг/дл (10,0 ммоль/л).

Окреслено цільові показники глікемії для найбільш критично хворих із гіперглікемією (цільовий діапазон глюкози 140-180 мг/дл; 7,8-10,0 ммоль/л), а також запропоновано суворіші цілі (110-140 мг/дл; 6,1-7,8 ммоль/л) для окремих тяжкохворих осіб, якщо цих цілей можна досягти без значної гіпоглікемії.

Зазначено про продовження використання персональних пристроїв БМГ і систем допомоги в поєднанні з БМГ у стаціонарних умовах, якщо це клінічно доцільно, з підтверджувальними вимірюваннями рівня глюкози в місці надання медичної допомоги для ухвалення рішень щодо дозування інсуліну й оцінки гіпоглікемії, якщо доступні ресурси та навчання, отже, й до інституційного протоколу. Надано додаткові рекомендації щодо індивідуального підходу для досягнення цілей глікемії протягом усього перебування в лікарні.

До підрозділу «Періопераційний догляд» додано положення про безпечне застосування агоністів рецепторів ГПП-1 у періопераційному періоді.

В підрозділі «Цукрознижувальна терапія в госпіталізованих пацієнтів» обговорюються дані щодо одночасного введення низьких доз базального аналога інсуліну під час внутрішньовенної інфузії інсуліну.

Для лікування діабетичного кетоацидозу та гіперглікемічного гіперосмолярного стану текст було розширено, щоб включити керований медсестрою протокол зі змінною швидкістю на основі значень глюкози як альтернативу.

Наголошено на використанні iНЗКТГ-2 для осіб із ЦД 2 типу, госпіталізованих із СН; додано, що iНЗКТГ-2 слід продовжувати приймати після одужання внаслідок гострого захворювання, якщо немає протипоказань.

Сподіваємося, що наведені найновітніші рекомендації із нашими коментарями та додатковими матеріалами допоможуть лікарям практичної медицини в повсякденному веденні хворих на ЦД, сприятимуть кращій систематизації уже накопиченого досвіду та відкриють нові можливості для призначення своїм пацієнтам передових схем і методів лікування.

**Редакційна колегія**

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

**О.Я. Бабак**, д.м.н., професор

**Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, керівник лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

**Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України

**Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України

**І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, генеральний 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

**В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

**В.В. Корпачев**, д.м.н., професор

**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

**В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень 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 спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

**Н.В. Пасєнникова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

**М.Д. Тронько**, 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. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

**Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика

**В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, академік НАН України, президент НАМН України

**В.П. Черних**, д.ф.н., професор, академік НАН України

**Засновник – Ігор Іванченко**

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»<sup>©</sup>

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 Маймескул**

Літературне редагування / коректура:

**Анастасія Божко**

**Ірина Колесник**

**Юлія Фітисова**

**Олена Дудко**

**Наталія Дехтяр-Дігузова**

Дизайн/верстка:

Редакція ..... **zu@health-ua.com**

Відділ реклами та маркетингу .... **zoya@health-ua.com**

..... **artemenko@health-ua.com**

Відділ 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 2024 р.

Замовлення № 1203202 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**



**ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ**

**Принципи лікування синдрому подразненого кишечника**

**Г.В. Осьодло**..... **3**

**Хронічний холецистит і жовчнокам'яна хвороба.**

**Етапи механізмів формування, сучасні діагностично-лікувальні підходи**

**Ю.М. Степанов** ..... **10-11**

**Менеджмент хронічного спастичного абдомінального болю**

**О.М. Радченко**..... **12-13, 21**

**Екзокринна підшлункова недостатність:**

**на що звернути увагу при виборі сучасного ферментного препарату**

**А.Е. Дорофєєв, І.Я. Лопух** ..... **15**

**XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України**

**І.М. Скрипник, Ю.М. Степанов, С.М. Ткач та ін.** ..... **16-17**

**Консервативне лікування холедохолітазу**

**урсодезоксихолевою кислотою**..... **19**

**Домперидон: безпечний та дієвий прокінетик**..... **20**

**ЕНДОКРИНОЛОГІЯ**

**Метформін для покращення прогнозу**

**пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями:**

**яку форму обрати?** ..... **5**

**Рекомендації Американської**

**діабетичної асоціації (2024)**

**в парадигмі новітніх стандартів**

**терапії хворих на цукровий діабет**

**Ю.І. Караченцев, П.П. Кравчун, Н.О. Кравчун**..... **6-7**



## ЗМІСТ

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

«Спонсор хепіендів – допиті антибіотики»: «Артеріум» продовжує інформаційну кампанію щодо правильного вживання антибіотиків .....	9
---	---

Новини світової медицини .....	40
--------------------------------	----

## НЕФРОЛОГІЯ

Антибіотикорезистентність у клінічній практиці: зміна парадигми Ф. Вагенленер .....	22
---	----

## ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

Корекція менопаузальних розладів у пацієнок із надлишковою масою тіла в практиці сімейного лікаря О.М. Барна .....	24-26
---	-------

Мелатонін як потенційний засіб корекції передменструального синдрому .....	29
---	----

Дієногест у лікуванні ендометріозу: огляд літератури .....	31
---	----

Застосування нітрофурантоїну для лікування неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів: ефективність та запобігання антибіотикорезистентності .....	34
--	----

## ДЕРМАТОЛОГІЯ

Сертаконазол – сучасний протигрибковий засіб для лікування поверхневих мікозів .....	37
---	----

## АЛЕРГОЛОГІЯ

Антигістамінні препарати в лікуванні свербежу при алергічних захворюваннях .....	38
---	----

## ПРЕСРЕЛІЗ

«Спонсор хепіендів – допиті антибіотики»:  
«Артеріум» продовжує інформаційну кампанію  
щодо правильного вживання антибіотиків

Корпорація «Артеріум» спільно з медіасервісом MEGOGO запустила спецпроект «Спонсор хепіендів – допиті антибіотики», мета якого – нагадати українцям про одне з ключових правил приймання ліків.

Часто люди, котрі проходять курс лікування антибіотиками, необґрунтовано бояться негативних наслідків для здоров'я, тому не дотримуються призначень лікаря й не допивають ліки до кінця. Це знижує ефективність антибіотиків, призводить до повернення інфекцій, розвитку ускладнень та антибіотикорезистентності. Антибіотикотерапія є ефективною лише тоді, коли людина проходить призначений лікарем курс до кінця.

Щоб звернути увагу українців на цей факт, «Артеріум» зібрав на MEGOGO найцікавіші іноземні та українські фільми з хорошим фіналом – хепіендом, який можливий не лише в кіно, а й у житті, якщо правильно приймати антибіотики. Подивитися підбірку можна за посиланням: <https://megogo.net/ua/collection/arterium>.

Доступ до фільмів, що увійдуть до проекту «Спонсор хепіендів – допиті антибіотики», буде відкритим і безоплатним, щоб кожен охочий міг насолодитися кіно й отримати інформацію на сайті [www.antibacterium.com.ua/](http://www.antibacterium.com.ua/) про те, як запобігти поширенню антибіотикорезистентності – здатності бактерій ставати стійкими до дії ліків.

«Оскільки за кількістю спожитих антибіотиків в Україні саме протимікробні препарати виробництва «Артеріум» є лідером, ми відчуваємо, що можемо та маємо не лише забезпечувати пацієнтів якісними ліками, а й разом із лікарями докласти зусиль, аби українці використовували антибіотики відповідально: лише за призначенням лікаря та дотримуючись схеми лікування», – наголошує Оксана Стефанова, керівник Служби зв'язків із громадськістю компанії «Артеріум».

Спецпроект «Спонсор хепіендів – допиті антибіотики» відбудеться в межах глобальної інформаційної кампанії «Антибіотики за правилами», покликаної припинити хаотичне приймання антибіотиків, збільшити рівень обізнаності українців про антибіотикорезистентність.

*Корпорація «Артеріум» – лідер сегмента антибіотиків в Україні, фармацевтична компанія із 18-річним досвідом діяльності. Корпорація «Артеріум» здійснює дистрибуцію та маркетинг якісних, сучасних, ефективних і безпечних лікарських засобів, медичних виробів, дієтичних добавок, ветеринарних продуктів в Україні, а також ще в 13 країнах світу. Основні терапевтичні напрями продукції ТМ «Артеріум»: протимікробні засоби, засоби для серцево-судинної, центральної нервової та травної систем, а також дерматологічні, урологічні, ендокринологічні.*

**Health-ua.com**  
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

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

Ми у соцмережах:



## Хронічний холецистит і жовчнокам'яна хвороба.

### Етапи механізмів формування, сучасні діагностично-лікувальні підходи



Ю.М. Степанов

4-5 квітня відбулася XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України – знакова подія для вітчизняних профільних фахівців. У рамках заходу наш кореспондент взяв інтерв'ю в південного експерта галузі, члена-кореспондента НАМН України, директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктора медичних наук, професора Юрія Мироновича Степанова. В ході розмови Юрій Миронович окреслив сучасні наукові погляди щодо проблеми жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) і поділився особистим практичним досвідом стосовно підходів до діагностики, лікування та профілактики цього захворювання.

#### Яким є сучасне розуміння ЖКХ?

– ЖКХ – захворювання гепатобілярної системи, обумовлене порушенням обміну холестерину та білірубину з утворенням каменів у жовчному міхурі (ЖМ) і жовчних шляхах із можливим розвитком ускладнень. ЖКХ – одне з найпоширеніших захворювань жовчовивідних шляхів (ЖВШ) у всьому світі, що уражає ≈1 з 1000 людей. Каміні в ЖМ спостерігають у 10-20% дорослого населення світу; в >20% із них розвиваються клінічні симптоми [1].

Наприкінці 1990-х років розроблено Робочу класифікацію ЖКХ, яка надає розуміння того, що це захворювання розпочинається задовго до того, як діагностують каміні в ЖМ або в жовчній протоці.

Згідно із цією класифікацією, виокремлюють такі стадії ЖКХ [2]:

1. Фізико-хімічна – початок процесу формування захворювання, коли ще немає каменів, а наявний біліарний сладж.
2. Стадія калькулозу:
  - латентна (безсимптомна);
  - з клінічними проявами.
3. Ускладнення:
  - гострий чи хронічний панкреатит;
  - механічна жовтяниця;
  - «відключений» ЖМ;
  - водянка ЖМ;
  - емпієма ЖМ;
  - перфорація ЖМ;
  - нориці ЖМ та ін.

За хімічною будовою виокремлюють холестеринові (в 70-90% випадках), пігментні (чорні, коричневі) та змішані жовчні конкременти.

#### ЖКХ у МКХ-10

- K 80.0 Холелітіаз
- K 80.0 Каміні жовчного міхура з гострим холециститом
- K 80.1 Каміні жовчного міхура з хронічним холециститом
- K 80.2 Каміні жовчного міхура без холециститу
  - холецистолітіаз
  - холедохолітіаз
  - каміні міхурової протоки
- K 80.3 Каміні жовчної протоки з холангітом
- K 80.4 Каміні жовчної протоки з холециститом
- K 80.5 Каміні жовчної протоки без холангіту та холециститу

#### Якими є фактори ризику камінеутворення?

– Приблизно 15 років тому запропоновано та не втратило своєї актуальності й сьогодні правило 5F (fair, female, forty, fat, fertile), згідно з яким групу ризику щодо ЖКХ становлять біляві жінки віком >40 років із вагітностями в анамнезі, із надлишковою масою тіла / ожирінням.

Серед факторів ризику холестеринових та змішаних каменів – висококалорійна (збагачена на холестерин і біда на харчові волокна) дієта,

гіперліпідемія, цукровий діабет, спадковість, вагітність, вплив жіночих статевих гормонів, застосування пероральних контрацептивів, лікування фібратами, тривале парентеральне харчування, голодування, аномалії розвитку жовчовивідної системи, дисмоторика ЖМ, дистонія сфінктера Одді.

До факторів ризику формування пігментних каменів належать хронічний гемоліз, алкогольний цироз печінки, хронічні інфекції ЖВШ, гельмінтози, старший вік, демографічні та інші чинники.

#### Як дебютує ЖКХ і якою є лікувальна тактика в разі цієї хвороби?

– Розвиток захворювання розпочинається з перенасичення жовчі – спостерігається зсув рівноваги в бік збільшення холестерину та/або зменшення пулу жовчних кислот. За умов дисліпідемії, гіперхолестеринемії відбувається перенасичення жовчі холестерином. Дисмоторика та нерегулярне випороження ЖМ зумовлюють застій жовчі. Згодом відбувається утворення ядра каменю – нуклеація.

Під час фізико-хімічної стадії, коли ще не сформовані каміні, важливим є усунення факторів ризику та зниження літогенності жовчі. За наявності сформованих конкрементів показане нехірургічне або хірургічне лікування. Після холецистектомії актуальним є питання профілактики камінеутворення в жовчних протоках.

#### Чи слід розчиняти каміні ЖМ за допомогою урсодезоксихолевої кислоти (УДХК)?

– Літоліз із застосуванням УДХК окремо або в поєднанні з екстракорпоральною ударно-хвильовою літотрипсією в разі каменів ЖМ не рекомендують.

#### Коментар EASL 2016

Метааналіз досліджень літолізу із застосуванням УДХК показав нібито певну ефективність терапії у пацієнтів із невеликими некальцинованими каменями у функціонувавальному ЖМ (63% пацієнтів позбулися каменів через >6 міс). Водночас спостерігали недостатню ефективність у попередженні симптомів та ускладнень, що виникали згодом, оскільки спостерігалася висока частота віддалених рецидивів (25-64% через 5 років і 49-80% – через 10 років).

#### Як лікувати симптомні каміні ЖМ?

– Холецистектомія – найкращий варіант лікування симптомних каменів ЖМ (докази середньої якості, сильна рекомендація).

#### Коментар EASL 2016

Альтернативу лапароскопічній холецистектомії може становити холелітична терапія УДХК. Однак альтернативні методи терапії не можуть бути рекомендовані через довготривале лікування, високу частоту рецидивів каменів у ЖМ і недостатню ефективність у попередженні симптомів й ускладнень після лікування.

#### Якою є перспектива перебігу безсимптомної ЖКХ?

– Згідно з даними Японської практичної настанови з ведення пацієнтів із холелітіазом (2021), у 2-4% випадків безсимптомні каміні в ЖМ стають симптомними протягом 1 року після встановлення діагнозу. Очікується, що ½ безсимптомних пацієнтів залишатимуться безсимптомними протягом усього життя. Хворі з безсимптомними каменями в ЖМ мають 0,3% ризик розвитку гострого холециститу, 0,2% – ризик розвитку механічної жовтяниці та 0,04-1,5% ризик розвитку гострого панкреатиту [4].

#### Чи має ЖКХ онкологічний потенціал і яку роль відіграє ультрасонографія в диференційній діагностиці поліпів і псевдополіпів ЖМ?

– Частота раку ЖМ, пов'язаного із ЖКХ, становить ≈0,1-0,5%. Захворюваність на рак ЖМ унаслідок безсимптомних каменів у ЖМ спостерігають рідко (0-0,5%). Водночас холецистектомія має бути розглянута в пацієнтів із високим ризиком раку ЖМ навіть при безсимптомному перебігу ЖКХ. До групи високого ризику раку ЖМ належать пацієнти з каменями розміром >3 см, поліпами >10 мм, порцеляновим ЖМ, надмірно потовщеними стінками ЖМ і повністю заповненим камінням ЖМ. Практичні рекомендації з лікування ЖКХ представлені в таблиці 1 [4].

За наявності в пацієнта поліпа в ЖМ слід відповісти на запитання, чи це справжній поліп, чи стеатозний поліп на тлі стеатозу стінки (в т. ч. ЖМ). У цих випадках використовують кольорову доплер-оцінку наявності васкуляризації. При виявленні ознак кровотоку роблять висновок, що це справжній поліп, за їхньої відсутності – псевдополіп. У справжніх поліпів і псевдополіпів різні онкологічні потенціали. Так, в останніх онкологічний потенціал наближається до нуля.

Високоякісне діагностичне дослідження стінки ЖМ, яке проводять в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», дозволяє диференціювати дрібні пристігнічі утворення з мінімальною васкуляризацією.

Основу формування холестеринових конкрементів становлять «перенасичення» жовчі холестерином, кристалізація і зниження скорочувальної здатності ЖМ. З огляду на значний внесок порушень біліарної моторики в розвиток хронічного калькулозного холециститу важливим є своєчасне лікування біліарної дисфункції [4]. Варіанти біліарних дисфункцій представлені в таблиці 2.

#### Якою є сучасна медикаментозна терапія біліарних дисфункцій?

– Медикаментозна терапія включає насамперед застосування спазмолітичних препаратів, зазвичай селективних (мебеверин, альверин, отилонію бромід, пінаверію бромід), інгібіторів протонної помпи для олужнення дванадцятипалої кишки, що зумовлює додаткову релаксацію сфінктера Одді, жовчогінних засобів.

Таблиця 1. Практичні рекомендації з лікування ЖКХ [4]

CQ-3-(1)-1	CQ-3-(1)-2	CQ-3-(2)-2
Чи рекомендована холецистектомія замість подальшого спостереження безсимптомним пацієнтам із холелітіазом?	Чи рекомендована холецистектомія замість безопераційного лікування симптомних каменів у ЖМ?	Чи рекомендується видалення каменя при безсимптомному холедохолітіазі замість подальшого спостереження без лікування?
<b>Рекомендація</b>	<b>Рекомендація</b>	<b>Рекомендація</b>
Холецистектомія має бути розглянута для пацієнтів із високим ризиком раку ЖМ	Лапароскопічна холецистектомія рекомендована при симптомних каменях ЖМ	Видалення конкременту пропонується при безсимптомному холедохолітіазі через ризик холангіту та інших ускладнень

Таблиця 2. Варіанти біліарних дисфункцій

Первинні	Вторинні
Пов'язані з соматовегетативними розладами, стресовими факторами, що спричиняють ослаблення регулювання вищих вегетативних центрів, розлад нейрогуморальних регуляторних механізмів, згодом – порушення моторики ЖВШ	Спостерігають: <ul style="list-style-type: none"> <li>• при гормональних розладах, лікуванні соматостатином, цукровому діабеті, гепатиті, цирозі печінки, на тлі рефлюксної хвороби верхніх відділів шлунково-кишкового тракту як результат дуоденальної гіпертензії;</li> <li>• після оперативних втручань, у т. ч. холецистектомії (спостерігають недостатність сфінктера Одді з безперервним витіканням жовчі, рідше – його спазмом);</li> <li>• після дистальної резекції шлунка (ослаблення гормональної регуляції)</li> </ul>

Таблиця 3. Холелесан® – 4 ефекти в одній капсулі\*

Склад препарату	Ефекти			
	холеретичний	холекінетичний	холеспазмолітичний	гепатопротекторний
Моркви диної плодів екстракт густий	+	+	+	+
Нагідок квітів екстракт густий	+			+
Curcumin C3 Complex®, отриманий з куркуми довгої коренів	+	+		+
М'яти перцевої олія	+		+	+
Цмину піщаного квітів екстракт сухий	+	+		+

Примітка. \* Повноцінна комплексна дія лікарського засобу на захворювання печінки та ЖМ можлива тільки після курсового лікування, згідно з інструкцією для медичного застосування ЛЗ Холелесан®, капсули.

Так, препарат Холелесан® (виробництва ПАТ «Київмедпрепарат», Корпорація «Артеріум», Україна) – багатокомпонентний засіб натурального походження, фармакологічні властивості якого обумовлені сукупною дією комплексу біологічно активних речовин, що входять до його складу (табл. 3). Препарат стимулює утворення жовчі, покращує її відтік, усуває болісні спазми ЖВШ, покращує роботу печінки. Тобто Холелесан® – це 4 ефекти в 1 капсулі.

**Зокрема, Curcumin C3 Complex® – один із компонентів препарату Холелесан®; це комплекс із куркуміноїдів, отриманих із коренів куркуми довгої. До його складу входять 3 куркуміноїди: куркумін, бісдеметоксикуркумін і деметоксикуркумін. Переваги комплексу – це стандартизований екстракт, у складі якого щонайменше 95% куркуміноїдів, що забезпечує постійний рівень активних інгредієнтів у кожній дозі. Це єдиний куркумін на ринку, розглянутий і визнаний Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA), що отримав статус GRAS (Generally Recognized as Safe). Його ефективність та безпека також підтверджені Європейським агентством із лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA). Curcumin C3 Complex® є запатентованою торговою маркою корпорації Sabinsa та клінічно визнаний біопротектором [5].**

Схема застосування препарату Холелесан® – 1-2 капсули 3 р/добу за 30 хв до прийому їжі. Максимальна добова доза – 6 капсул. Курс лікування становить 20 днів. У дітей віком >6 років препарат застосовують за призначенням лікаря.

Початок дії препарату спостерігають досить швидко: фракція викиду ЖМ підвищується вже на 15-й хв після прийому препарату, що дозволяє застосовувати Холелесан® у тому числі з метою скорочення ЖМ під час ультразвукового дослідження [6]. Ефективність препарату оцінювали в дослідженні А.Е. Дорофєєва та М.М. Руденка (2019). Згідно з отриманими результатами, через 3 тиж лікування препаратом Холелесан® у хворих спостерігалось поліпшення стану, що виявилось в зменшенні інтенсивності болю на 51% за візуальною аналоговою шкалою, а 23,3% пацієнтів узагалі не відчували болю [7].

Згідно з даними професора Н.В. Харченко, вже через 15 хв після прийому препарату Холелесан® фракція викиду ЖМ перевищує відповідний показник для референтного засобу (рис.) [6].

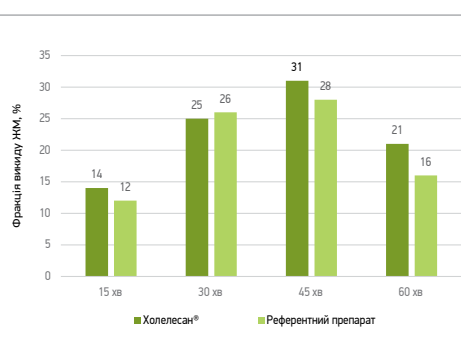


Рис. Ефект препарату Холелесан® після застосування першої капсули

## Висновки

- 1 ЖКХ – актуальна проблема сучасної медицини, пов'язана з багатьма факторами у формуванні та розвитку, серед яких порушення нейрогуморальної регуляції, метаболічні розлади (дисліпідемія).
- 2 ЖКХ слід розглядати як стан, який має декілька етапів: від фізико-хімічної стадії (біліарний сладж) і клінічно може супроводжуватися безсимптомним перебігом та наявністю симптомів.
- 3 Порушення біліарної моторики – важливий ініціуювальний фактор розвитку ЖКХ, який потребує ретельного обстеження і своєчасної корекції за допомогою комплексних підходів, включаючи призначення жовчогінних засобів.

## Література

1. Lammert F, Gurusamy K., Ko C.W., Miquel J.F., Méndez-Sánchez N., Portincasa P., van Erpecum K.J., van Laarhoven C.J., Wang D.Q. Gallstones. Nat Rev Dis Primers. 2016 Apr 28; 2:16024. doi: 10.1038/nrdp.2016.24. PMID: 27121416.
2. Передерій В.Г., Ткач С.М. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб в 2-х томах. Том 2. – К, 1998. – С. 232-239.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. J Hepatol. 2016 Jul; 65 (1): 146-181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27085810.
4. Fujita N., Yasuda I., Endo I., Isayama H., Iwashita T., Ueki T., Uemura K., Umezawa A., Katanuma A., Katayose Y., Suzuki Y., Shoda J., Tsuyuguchi T., Wakai T., Inui K., Unno M., Takeyama Y., Itoi T., Koike K., Mochida S. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021. J Gastroenterol. 2023 Sep; 58 (9): 801-833. doi: 10.1007/s00535-023-02014-6. Epub 2023 Jul 15. PMID: 37452855; PMCID: PMC10423145.
5. Notice to US Food and Drug Administration of the Conclusion that the Intended Use of Curcumin is Generally Recognized as Safe.
6. Харченко Н.В., 2015. Відкрите порівняльне рандомізоване дослідження з попередньої оцінки ефективності та підбору доз на основі параметрів фармакодинаміки, а також оцінки безпеки препарату Холелесан®, капсули, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), в порівнянні з препаратом Хофітол виробництва Laboratories Rosa-Phytopharm (Франція), у пацієнтів із дисфункцією жовчного міхура за гіпокінетичним типом.
7. Дорофєєв А.Э., Руденко Н.Н. (2019) Исследование фитопрепарата Холелесан® у больных с функциональной патологией желчевыводящих путей и кишечника. Сучасна гастроентерологія, 1 (105): 53-58.

Підготувала Віталіна Хмельницька



## 4 ефекти в одній капсулі\*:



Стимулює утворення жовчі



Усуває болісні спазми жовчовивідних проток



Покращує відтік жовчі



Покращує роботу печінки

**Склад:** 1 капсула містить: моркви дикої плодів і нагідок квітів екстракту густого, (7,75-13,4):1, отриманого із моркви дикої плодів (*Daucus carota*) та нагідок квітів (*Calendula officinalis*), екстрагент етанол 70%, в перерахунок на суху речовину – 60 мг; цмичу піщаного квітів екстракту сухого (*Helichrysum arenarium flos*), (40:1), екстрагент етанол 50 % (об/об) – 50 мг; куркумін С3 комплексу, отриманого з куркуми довгої коренів (*Curcuma longa rhizomes*), (64-66):1, екстрагент етилацетат – 20 мг; куркуми довгої олії (турмеронової олії) – 5 мг; м'яти перцевої олії – 7,5 мг. **Лікарська форма:** капсули №30. **Показання:** хронічний некалькульозний холецистит. Дискінезія жовчовивідних шляхів. Хронічний гепатит (у складі комплексного лікування).

**Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів препарату, обструкція жовчних шляхів, холангіт, нагноєння (емпієма) жовчного міхура, жовчокам'яна хвороба, гострі запальні захворювання печінки та жовчного міхура, тяжка печінкова недостатність, тяжка ниркова недостатність, непрохідність сечовивідних шляхів, гострі захворювання нирок. **Побічні реакції:** з боку системи травлення: відчуття дискомфорту і здуття живота, буркотіння в кишечнику, діарея, свербіж в ділянці заднього проходу, нудота, відрижка. З боку центральної нервової системи: запаморочення, сонливість, головний біль, відчуття тяжкості в голові. **Інші побічні ефекти:** відчуття жару, почервоніння обличчя.

\* Повноцінна комплексна дія лікарського засобу на захворювання печінки та жовчного міхура можлива тільки після курсового лікування, згідно інструкції для медичного застосування. Реєстраційне посвідчення UA/15899/01/01 необмежений з 01.10.2021. Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики та/або розміщується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Власник РП та виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського 139. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 26.04.2024.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
ARTERIUM



О.М. Радченко, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## Менеджмент хронічного спастичного абдомінального болю



О.М. Радченко

Найважливішим проявом багатьох хвороб є біль, який свідчить про наявність та прогресування патологічного процесу, ушкодження тканин й ефективність лікування. Біль розподіляють на ноцицептивний (від ушкодження тканини), нейропатичний (ушкодження нервів), ноципластичний (підвищення чутливості нервової системи), однак на практиці його характер переважно є змішаним (Cohen S.P. et al., 2021). Фізіологія болю є украй складною; в його виникненні та сприйнятті відіграють участь багато органів і систем, однак провідною наразі вважається біопсихосоціальна модель відчуття й виникнення болю (Cohen S.P. et al., 2021).

Практично всі хвороби травної системи супроводжуються больовим синдромом, який може бути різноманітним: вісцерально-парієтальний (перитонеальний), психогенний, спастично-дистенсійний, судинний, післяопераційний, післятравматичний, епі-, мезо-, гіпогастральний, гостро-хронічний, коротко-часно-тривалий, нападаподібний, слабковиражений тощо (Sabo C.M. et al., 2021; Lukic S. et al., 2022), що зумовлює різні підходи до менеджменту таких пацієнтів. За результатами клінічних досліджень та в настановах рекомендований персоналізований мультимодальний інтердисциплінарний підхід із залученням фармако-терапії, психотерапії, інтегративного й інвазивного лікування (Cohen S.P. et al., 2021). До інвазивного лікування, наприклад, належить сегментарна грудна епідуральна блокада, яка перериває усі соматичні та вісцеральні симпатичні й парасимпатичні нервові шляхи, а також рекомендована більшістю протоколів ведення післяопераційних пацієнтів (Boezaart A.P. et al., 2021). Незважаючи на тривалу історію застосування, дотепер певні аспекти фармакологічного лікування больового синдрому залишаються контраверсійними, а більшість хворих розпочинає медикаментозне лікування самостійно до консультації з лікарем без урахування провідних причин і механізмів виникнення болю. Саме тому лікування больового синдрому часто є великою проблемою, оскільки, крім органічних або функціональних основ, його виникнення має значення для індивідуального сприйняття відчуттів болю, яке залежить від типу реагування та стану нервової системи загалом.

З метою дослідження вивчення сучасних принципів фармакологічного лікування болю за умов хвороб органів травлення проведено огляд літератури в системі PubMed.

### Результати й обговорення

За характером виникнення біль у пацієнтів із хворобами травної системи можна розподілити на дві провідні групи: вісцеральний (від органів) і парієтальний/перитонеальний (від капсули органа чи брижі). Менш часто абдомінальний біль зумовлений судинними чи психогенними механізмами (рис.). Вісцеральний біль виникає унаслідок збудження ноцицепторів органів травної системи, що іннервуються вегетативною нервовою системою та передаються спинномозковими аферентними шляхами, де можуть перекриватися з іншими сигналами (Boezaart A.P. et al., 2021; Sun K. et al., 2023). Крім того, вісцеральний абдомінальний біль може зумовлюватися діаметрально протилежними процесами: спазм-розтягнення, гіпертонус-гіпотонія, гіперкінез-гіпокінез. Парієтальний біль зумовлюється подразненням очеревини чи капсули паренхіматозних органів унаслідок дії біологічно активних речовин запалення або розтягнення, що спричиняє подразнення симпатичних еферентних волокон (Boezaart A.P. et al., 2021). Судинний біль зумовлений спазмом судин через еферентну симпатичну систему та появою вогнища ішемії, яке надає власну активацію рецепторів, а психогенний пов'язаний з недостатністю серотонінових механізмів і може бути відповіддю на стресову ситуацію (посттравматичний стресовий синдром) зокрема (Antoniou G. et al., 2023).

Абдомінальний біль має певні особливості, зумовлені мультисегментарною іннервацією внутрішніх органів, порівняно незначною кількістю рецепторів і тонкими немієлінізованими шляхами проведення: біль переважно не має чіткої локалізації, частіше сприймається як тупий, тривалий; супроводжується вегетативними (блідість, пітливість, рефлекторне блювання) та психоемоційними реакціями (Harnett K.M. et al., 2005; Sun K.

et al., 2023). Деколи інтенсивність болю не відповідає ступеню ушкодження органа, що може бути підґрунтям помилкового діагнозу.

Провідну роль у виникненні абдомінального болю відіграє спазм унаслідок тривалого скорочення клітин гладких м'язів і гіперкінетичних реакцій порожнистих органів, що супроводжується порушенням пасажу їжі, місцевим підвищенням тиску, а це ще більше подразнює рецептори, потенціює біль, а також може зумовлювати ішемію (Jehangir A. et al., 2019). Спазм може виникати також у відповідь на стрес: описана т. зв. патогенетична вісь «мозок – кишечник», класичним прикладом активації якої є синдром подразненої кишки (Konturek P. et al., 2011; Sun K. et al., 2023). Фізіологічні засади скорочення клітин гладких м'язів відомі (Harnett K.M. et al., 2005; Li F. et al., 2012); патогенетичну роль також відіграють гіперчутливість та гіперреактивність гладких м'язів, запалення слизової оболонки з бар'єрною дисфункцією, зміна нейроендокринної регуляторної функції, імунна дисфункція, мікробний дисбіоз (Aguilera-Lizarraga et al., 2020; Kumari M.V. et al., 2021; Rothenberg M.E. et al., 2021; Sun K. et al., 2023). Однак більшість науковців вважають, що наше бачення патогенезу абдомінального болю з розумінням типів залучених рецепторів і сигнальних молекул або ентєральних нейронів дотепер недостатнє (Li F. et al., 2012; Rothenberg M.E. et al., 2021). Постійно відкриваються нові медіатори болю, наприклад пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну (neuropeptide calcitonin gene-related peptide, CGRP) (Urits I. et al., 2020), інтерлейкін-6, який регулює проникність епітелію та впливає на метилювання гістону H3K9, що регулює відповідь на хронічну стресову ситуацію (Wiley J.W. et al., 2020), тощо. Вивчаються генетичні основи вираженості больового синдрому та реакції на нього (Ledergerber M. et al., 2021); зокрема, встановлено, що надмірна експресія генів, котрі належать до відчуття болю (GRPR, NPFF, TRPA1), можуть спричиняти вісцеральну гіперчутливість, отже, й абдомінальний біль (Ledergerber M. et al., 2021; Lin Z. et al., 2021).

Спастичний біль зумовлений будь-якими функціональними порушеннями травної системи (функціональна дисфагія, шлункова та кишкова диспепсія, пілороспазм, синдром подразненої кишки, дискінезія жовчовивідних шляхів) і часто є провідним у клініці органічних хвороб запального чи специфічного (пухлинного) характеру (Wong M.Y.W. et al., 2020).

Менеджмент пацієнта з абдомінальним болем нерідко супроводжується труднощами, зумовленими множинними механізмами його патогенезу, мультисегментарною іннервацією органів травлення, індивідуальним сприйняттям болю, генетичними передумовами всіх цих процесів тощо (Jehangir A. et al., 2019). Низка питань дотепер залишається відкритою, оскільки більшість публікацій стосується лише одного фармакологічного препарату, а дослідження ефективності того чи іншого засобу фінансуються фірмами-виробниками. Для лікування спастичного абдомінального болю запропоновано багато препаратів – спазмолітики, антихолінергічні/антимускаринові, прокінетики, аналгетики, нестероїдні протизапальні препарати, різноманітні фіксовані комбінації, а також агоністи та антагоністи серотонінових рецепторів, опіати, антисекреторні / ферментні засоби, антидепресанти, соматостатин тощо (Brenner D.M. et al., 2021). Низка медикаментів для лікування інших хвороб і процесів також чинить спазмолітичний вплив на органи травної системи (наприклад, блокатори кальцієвих каналів, нітрати, метилксантини), але ця дія не є основною, а зазначені засоби переважно використовуються для ліквідації спазмів гладких м'язів іншої локалізації (коронарних судин, бронхіол тощо) (Brenner D.M. et al., 2021).

Основною групою препаратів для лікування спастичного абдомінального болю є спазмолітики, які можна призначати одразу після виникнення болю, тоді як засоби аналгетичної дії можуть спотворювати клінічну картину хвороби та значно утруднювати діагностику. Щоб обрати потрібну групу спазмолітиків, потрібно враховувати клінічну ситуацію, проте лікар повинен знати порівняльну характеристику доступних засобів. Препарати спазмолітичної дії відновлюють фізіологічні механізми скорочення гладких м'язів на клітинному рівні, що на органному рівні зумовлює покращення кровопостачання органа, зменшення його гіпертонусу та внутрішньопорожнинного тиску, відновлення фізіологічного пасажу їжі, отже, й зникнення болю.

За переважним механізмом дії спазмолітики розподіляють на нейротропні, міотропні та змішаної дії. Нейротропні блокують передачу імпульсу у вегетативних гангліях або порушують зв'язування медіатора ацетилхоліну з М-холінорецепторами клітин гладких м'язів.



Рис. Основні причини виникнення абдомінального болю

На сьогодні описано 5 видів рецепторів, розташованих із різною щільністю на клітинах органів травної системи та в нервово-м'язових синапсах, де переважно виявляються М3- і М4-типи.

Клінічне значення має розподіл спазмолітиків на неселективні (папаверин, платифілін, дротаверин) і селективні (мебеверин, отилоній, прифіній, пінаверій). Неселективні нейротропні спазмолітики (М-холінолітики: атропін, платифілін, метоцинію йодид) чинять вплив на всі типи мускаринових рецепторів у багатьох органах і системах, що зумовлює низку побічних проявів (сухість у роті, тахікардія, мідріаз, парез акомодатії, фотофобія, підвищення внутрішньоочного тиску, атонія сечового міхура (до гострої затримки сечі), атонія кишок за умов тривалого застосування). До нейротропних спазмолітиків також належать засоби переважно центральної дії (бенактизин) і гангліоблокатори (бензогексоній), але застосування неселективних та центральних холінолітиків у гастроентерології обмежено. Селективні спазмолітики – нейротропні (холінолітики: пірензепін (М1), скополамін (М3), прифіній) чи міотропні (дротаверин, мебеверин, отилоній, пінаверій) – впливають на гладкі м'язи шлунково-кишкового каналу, жовчних і сечових шляхів. Міотропні селективні спазмолітики регулюють клітинні механізми скорочення гладких м'язів через зменшення вмісту внутрішньоклітинного кальцію в клітині та збільшення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), що сповільнює з'єднання актину і міозину. Більшість сучасних спазмолітиків діє за обома механізмами (нейро- та міотропні).

**Папаверин** (похідний ізохіноліну, опіоїдний алкалоїд) є неселективним інгібітором фосфодіестерази; особливо ефективний у товстій кишці, практично не має спазмолітичної активності в дванадцятипалій кишці й антральному відділі шлунка. Через неселективність також впливає на судини, дихальну та сечостатевоу системи. Папаверин метаболізується в печінці, виводиться нирками, повністю елімінується під час гемодіалізу. *Побічна дія та ускладнення:* сонливість, головний біль, нудота, диплопія, закріп, пітливість, алергічні реакції; за умов великих доз або швидкого внутрішньовенного введення – аритмія, повна чи часткова атріовентрикулярна (АВ) блокада, шлуночкові екстрасистолії, фібриляція шлуночків, артеріальна гіпотензія, гіперемія шкіри верхньої ділянки тулуба. *Протипоказання:* гіперчутливість до препарату, порушення АВ-провідності, артеріальна гіпотензія, глаукома, тяжка печінкова недостатність, дитячий вік до року.

**Дротаверин** – міотропний спазмолітик, похідний ізохіноліну, інгібітор фосфодіестерази 4 типу, яка руйнує цАМФ. Селективність його до клітин гладких м'язів травної системи є у 5 разів вищою, ніж у папаверину. Ефективний для лікування спазмів шлунка, дванадцятипалої кишки, жовчних шляхів, підшлункової залози та практично неефективний для лікування спазму в тонкій кишці. Одностійності клініцистів у питанні ефективності дії у товстій кишці дотепер немає. Водночас дротаверин чинить спазмолітичну дію на коронарні, церебральні, периферійні судини (артерії), сечові шляхи, матку, послаблює ефект леводопи, посилює дію інших спазмолітиків. Ефективність у гастроентерології підтверджена дослідженнями доказової медицини за участю ≈11,5 тис. хворих. *Побічна дія та ускладнення:* запаморочення, відчуття пришвидшеного серцебиття та жару, посилення потовиділення, нудота, гіпотонія, безсоння, закріп, алергічні реакції. *Протипоказання:* індивідуальна непереносимість, виражена печінкова, ниркова, серцева недостатність, АВ-блокада II-III ст.; глаукома; дитячий вік до 6 років.

**Мебеверин** – міотропний селективний блокатор натрієвих каналів, зменшує проникність клітин гладких м'язів для іонів натрію, також блокує депо іонів кальцію та зменшує відтік калію із клітини, що не спричиняє гіпотонії гладких м'язів кишок і сфінктера Одді. Це зумовлює не лише спазмолітичний, а й прокінетичний ефекти. Мебеверин метаболізується з утворенням вератрової кислоти та мебеверинового спирту, що забезпечує швидку дію (за 20-30 хв). Ефективність мебеверину підтверджена дослідженнями доказової медицини за участю ≈3,5 тис. хворих. Найефективнішим мебеверин є в усуненні спазмів кишкового (товста кишка) та біліарного походження. Застосування мебеверину потребує обережності під час керування транспортним засобом або роботи з підвищеною концентрацією. *Побічна дія та ускладнення:* запаморочення, алергічні реакції (кропив'янка, набряк Квінке).

**Отилонію бромід** є міотропним селективним блокатором кальцієвих каналів, який вибірково впливає на гладкі м'язи органів травної системи. Отилоній практично не абсорбується, 97% його виділяється кишками, тому він має виражену місцеву дію. Найефективнішим препарат є за умов підвищеної активності товстої кишки, а також може використовуватися для ліквідації спазмів стравоходу, шлунка, тонкої кишки. Ефективність отилонію в пацієнтів із синдромом подразненої кишки підтверджена клінічними дослідженнями. *Побічна дія та ускладнення:* алергічні реакції. *Протипоказання:* підвищена чутливість, глаукома, вагітність.

**Пінаверію бромід** також є міотропним селективним блокатором кальцієвих каналів, що вибірково впливає на гладкі м'язи органів травлення. Абсорбується на 10%, але метаболізується та виводиться через печінку, тому є найефективнішим при спазмах кишок і жовчних ходів. Пінаверій посилює дію холінолітиків. *Побічна дія та ускладнення:* легкі шлунково-кишкові розлади чи шкірні реакції, алергічні прояви (містить жовтий барвник «захід сонця», який може спричинити алергічні реакції, включаючи астму); алергія найчастіше виявляється в пацієнтів, котрі мають в анамнезі непереносимість аспірину. *Протипоказання:* гіперчутливість до компонентів препарату й аспірину.

**Прифінію бромід** – селективний М-холіноблокатор, ефективний за спазмів шлунка, біліарної системи, підшлункової залози. Препарат добре всмоктується, має високу біодоступність, швидко виводиться з організму (переважно із сечею). Прифіній дозволений для застосування вагітним. *Побічна дія та ускладнення:* сухість у роті, розширення зіниць, порушення акомодатії, сонливість. *Протипоказання:* глаукома, затримка сечовипускання.

**Гіосцину бутилбромід** (напівсинтетичний алкалоїд) є найефективнішим при спазмах шлунка та біліарних шляхів. *Побічна дія та ускладнення:* антихолінергічні ефекти (сухість у роті, дисгідроз, тахікардія, затримка сечі); реакції гіперчутливості (особливо шкірні прояви, рідко – анафілаксія, що супроводжується задишкою і шоком); розчин для ін'єкцій – парез акомодатії, порушення зору, підвищена чутливість очей до світла, загострення глаукоми, сухість слизової оболонки носа, сухість шкіри, зменшення потовиділення, тахіаритмія, затруднене сечовипускання, алергічні реакції. *Протипоказання:* міастенія гравіс, мегаколон; гіперчутливість до препарату; розчин для ін'єкцій – гіперчутливість до препарату, паралітичний ілеус, глаукома, гіпертрофія передміхурової залози із затримкою сечі, механічна кишкова непрохідність, тахіаритмія.

**Пірензепін** є селективним М1-холіноблокатором із мінімальною спазмолітичною дією, який пригнічує секрецію шлункового соку (гастрину, пепсину, соляної кислоти), покращує кровоток у підслизовому шарі шлунка та кишок, застосовується за гіперацидних станів, має усі притаманні холінолітикам побічні ефекти.

**Комбіновані препарати зі спазмолітичною дією.** Для посилення ефекту запропоновано використовувати спазмолітики у фізикованих комбінаціях з іншими засобами, які підвищують силу дії: анальгетиками (метамізол), місцевими анестетиками (бензокаїн), нестероїдними протизапальними препаратами (парацетамол, мефенамінова кислота, ібупрофен) або з деякими екстрактами рослин.

**Пітофенон і фенпіверин** належать до групи синтетичних парасимпатолітиків із безпосередньою міотропною (пітофенон) і М-холінолітичною (фенпіверин) дією на гладкі м'язи ШКТ, жовчних і сечових каналів, меншою мірою – на бронхи. Основні показання: ниркова, кишкова та жовчна колька. Пітофенон і фенпіверин не застосовуються для тривалого лікування спазмів. Ці препарати чинять виражений вплив на шлунково-дуоденальну моторику: знижують тонус, амплітуду, частоту контракцій, які знаходяться під холінергічним контролем, пригнічують секрецію шлункових і слинних залоз, підшлункової залози. На секрецію шлунка діють пригнічувально переважно щодо пепсину та муцину, слабше – соляної кислоти. Пітофенон і фенпіверин характеризуються неповною резорбцією, під час якої вони повністю іонізуються, мають слабку ліпорозчинність та не проходять через гематоенцефалічний бар'єр. Антисекреторна активність пітофенону та фенпіверину спостерігається через 1 год після орального застосування і триває ≈3 год. Препарати метаболізуються в печінці шляхом окиснення, при цьому ≈90% виділяється в сечу та ≈10% через кишки; період напіввиведення складає ≈10 год. Пітофенон міститься в >20 лікарських засобах. *Побічна дія та ускладнення пітофенону і фенпіверину:*

алергічні реакції, гіпотонія, сухість у роті, парез акомодатії. *Протипоказання:* глаукома, затримка сечовипускання, гіперчутливість до компонентів препарату, вагітність, лактація.

Для боротьби зі спастичним абдомінальним болем використовують також прокінетики, анальгетики та нестероїдні протизапальні препарати, опіати, антисекреторні засоби, антидепресанти, антагоністи рецепторів до серотоніну (ондасетрон), ефективність яких посилюється за комбінованого застосування. Прокінетики є антагоністами дофамінергічних рецепторів; зараз клінічно використовуються засоби III покоління. До прокінетиків I покоління належить метоклопрамід – неселективний антагоніст, який діє через тригерні зони мозку, внаслідок чого підвищується тонус нижнього стравохідного сфінктера, вивільняється ацетилхолін у травному каналі, прискорюється випорожнення шлунка, покращується моторно-евакуаторна функція стравоходу та кишок. Прокінетики II (домперидон) і III покоління (цизаприд) не проходять через гематоенцефалічний бар'єр, тому не мають сторонніх ефектів засобів прокінетичної дії I покоління.

**Топічні та нозологічні особливості лікування спазму.** За хвороб шлунка (шлункова диспепсія, гастрит, пептична виразка, пілороспазм) біль переважно зумовлений порушенням ритму перистальтики, зміною антродуоденальної координації, кислотоутворювальної та секреторної функцій шлунка, збільшеною чутливістю до нервових імпульсів (Lukic S. et al., 2022). Саме тому найефективнішими є спазмолітики (дротаверин, пінаверій, прифіній, гіосцин), гастрокінетики (метоклопрамід, цизаприд), пірензепін. Однак слід пам'ятати, що епігастральний біль може бути зумовлений сигналами не лише зі стравоходу, шлунка чи дванадцятипалої кишки, а й біліарних шляхів і жовчного міхура, печінки, підшлункової залози, а також серця та його коронарних судин.

За хвороб біліарного тракту (біліарні дискінезії, холелітіаз, холецистит, холестероз) біль може виникати внаслідок підвищеного тиску в біліарній системі, змін моторики та тонуусу жовчного міхура і сфінктера Одді, підвищення тонуусу вагусу, зміни чутливості сфінктерів до нейротрансмітерів, гастроінтестинальних гормонів. Також біль може з'являтися внаслідок подразнення жовчного міхура та протоків біліарного сляджем або конкрементом. Біліарний біль може мати різну інтенсивність, але гострий характер (жовчна колька) в усіх випадках потребує диференційної діагностики з патологічними процесами черевної порожнини, яким необхідне хірургічне лікування. Однак наведені в літературі відмінності жовчної кольки від болю при функціональному біліарному розладі не завжди однозначно дозволяють це зробити. Нормалізація роботи біліарної системи досягається насамперед за фізіологічного функціонування сфінктера Одді, що відновлює пасаж не лише жовчі, а й панкреатичного секрету, тому засоби першої лінії мають впливати переважно на сфінктер Одді. До них належать селективні спазмолітики, холінолітики, гімекромон, анестетики, комбіновані засоби. Мебеверин виявився в 20-40 разів ефективнішим за папаверин; він має подвійний механізм дії: зниження проникності для іонів натрію є основою спазмолітичного ефекту, а непряме зменшення відтоку іонів калію запобігає гіпотонії сфінктера та дуоденопанкреатичному рефлюксу. Гімекромон чинить вибірково спазмолітичну дію на сфінктер Одді та сфінктер жовчного міхура без впливу на моторику міхура, посилює утворення й виділення жовчі, збільшує уміст жовчних кислот і холестерину в жовчі; побічні ефекти гімекромону – підвищена чутливість, протипоказання – непереносимість препарату, порушення функції печінки та нирок, закупорка жовчних шляхів, виразковий коліт, жовчна колька, гострий холецистит, холангіт. Спазмолітичною активністю на сфінктер Одді також характеризуються препарати, які використовуються за інших хвороб, – нітрати, ксантини, ефедрин. При дисфункції сфінктера Одді ефективними є прокінетики у середніх терапевтичних дозах, хоча їхній вплив на сфінктер не доведений великими дослідженнями, а позитивний насамперед можна пояснити нормалізацією моторики інших відділів травної системи. Слабку дію на сфінктер Одді чинять неселективні спазмолітики (дротаверин, папаверин), блокатори кальцієвих каналів (пінаверій, отилоній). У структурі помилок лікування патології біліарного тракту чільне місце (≈40%) посідає призначення неселективних спазмолітиків (дротаверин) за наявності

Продовження на стор. 21.

# ФІРУЛІН

робить природне травлення доступним!



- Сучасний\* поліферментний препарат у капсулах із гастрорезистентними гранулами
- При екзокринній недостатності підшлункової залози
- Ліполітична, амілолітична та протеолітична активність

**ФІРУЛІН 10000.** РП № UA/20188/01/01. **Склад.** Діюча речовина: панкреатин; 1 капсула тверда містить панкреатину 150 мг в гастрорезистентних гранулах, які мають ферментативну активність: ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що поліпшують травлення, включно з ферментами. Поліферментні препарати. Код АТХ А09А А02. Клінічні характеристики. **Показання.** Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями та станами, зокрема зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу; синдром Швахмана – Даймонда; стан після нападу гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, до свинини (алергія на свинину) або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу. Гострий гепатит. Механічна жовтуха. Обтураційна непрохідність кишечника. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомлялося про розлади шлунково-кишкового тракту, переважно легкого чи помірного ступеня тяжкості, що головним чином були пов'язані з наявним захворюванням. З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі; нудота, блювання, запор, здуття живота. З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання; свербіж, кропив'янка. З боку імунної системи: алергічні реакції негайного типу, гіперчутливість (анафілактичні реакції та реакції з локалізацією у шлунково-кишковому тракті). Вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень: дефіцит фолієвої кислоти. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

\*Відповідає сучасним вимогам до властивостей препаратів панкреатину (1. Shandro BM, Nagarajah R, Poullis A. Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2018 Oct 25;9(5):39-46. 2. Shrikhande SV, Prasad VGM, Domínguez-Muñoz JE, Weigl KE, Sarda KD. In vitro Comparison of Pancreatic Enzyme Preparations Available in the Indian Market. Drug Des Devel Ther. 2021 Sep 7;15:3835-3843. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФІРУЛІН 10000 РП № UA/20188/01/01)



Виробник: Кусум Хелтхкер Пвт Лтд.  
Офіційний дистриб'ютор: ТОВ «Гледфарм ЛТД».  
Тел.: (044) 495-82-88, www.kusum.ua

Фраза «Фірулін робить природне травлення доступним!» використовується на правах торговельної марки. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

# Екзокринна підшлункова недостатність: на що звернути увагу при виборі сучасного ферментного препарату

**4-5 квітня відбулася науково-практична конференція «XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України», на якій було представлено доповіді про важливість призначення замісної ферментної терапії (ЗФТ) при екзокринній недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ) та особливості вибору ферментних препаратів.**

## Лікування первинної та вторинної ЕНПЗ



Доктор медичних наук, професор Андрій Едуардович Дорофєєв (Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ) у своїй доповіді зазначив, що потенційними механізмами розвитку ЕНПЗ є обструкція головної панкреатичної протоки, зниження стимуляції підшлункової залози чи пригнічення зовнішньосекреторної функції ендокринними пухлинами або фармакологічним лікуванням (вторинна ЕНПЗ) (Lohr J.M. et al., 2017). ЕНПЗ може бути поширенішою в пацієнтів не лише із захворюваннями підшлункової залози, а й із цукровим діабетом (ЦД), хворобами кишечника та раком підшлункової залози.

«Сьогодні ми щодо ЕНПЗ керуємося стандартом, який схвалено Європейською асоціацією гастроентерологів, і під нею розуміємо недостатність секреції ферментів (функція ацинарних клітин) та/або бікарбонату (протокова функція)», – зауважив А.Е. Дорофєєв. Він наголосив, що крім первинної ЕНПЗ, яка безпосередньо стосується підшлункової залози та розвивається внаслідок деструкції або порушення іннервації останньої, дуже часто трапляється й вторинна ЕНПЗ. У разі цієї форми ферменти виділяються, але їхня активність недостатня через анатомічні зміни або нерегульовану активацію / інактивацію ферментів.

Симптоми ЕНПЗ досить неспецифічні, до них належать (Dominguez-Monez J.E. et al., 2018):

- **Діарея.** ЕНПЗ може спричинити неповне перетравлення їжі, яка дуже швидко проходить через травний тракт.
- **Метеоризм.** У пацієнтів з ЕНПЗ процес перетравлення їжі порушений, що може призвести до скопчення газу в шлунково-кишковому тракті та метеоризму.
- **Біль у животі.** Порушення засвоєння жирів у зв'язку з ЕНПЗ може супроводжуватися болювими відчуттями.
- **Стеаторея.** Це тип дефекації, за якого калові маси містять надмірну кількість жирів. Вони переважно мають різкий неприємних запах і важко змиваються в унітаз. У пацієнтів з ЕНПЗ процес усмоктування жирів порушений, унаслідок чого неперетравлені жири виводяться з калом, який у зв'язку із цим стає маслянистим або жирним. Не в усіх пацієнтів свідомо існує цей симптом.
- **Втрата маси тіла.** ЕНПЗ негативно впливає на засвоєння білків і вуглеводів, але здебільшого вона призводить до порушення засвоєння жирів.

Саме тому іноді буває важко діагностувати ЕНПЗ. Непрямо вказувати на неї можуть результати таких лабораторних досліджень, як визначення рівнів преальбуміну, гемоглобіну, магнію, цинку, вітаміну 25(OH)D та ретинолу-зв'язувального білка, а також фекального еластазного тесту – простого аналізу для непрямої та неінвазивної оцінки секреції підшлункової залози, який, на жаль, не дає змоги виключити легкий ступінь ЕНПЗ (Lohr M. et al., 2017).

Професор зазначив, що з його власного досвіду саме лабораторні дослідження допомагають визначитися щодо потреби призначення замісної терапії пацієнтам з ЕНПЗ. При цьому він підкреслив, що дослідження еластази-1 у калі не є рутинним скринінгом, адже цей параметр може виходити за фізіологічні межі й у разі інших патологій (табл.).

Таблиця. Еластаза-1 у калі при інших захворюваннях (Lids J.S. et al., 2011)	
Параметр	Поширеність рівня еластази-1 у калі, що виходить за межі норми
Целіакія	Приблизно 30% у пацієнтів із діареєю
Синдром подразненого кишечника	6%
Запальні захворювання кишечника	19-30%
Вірус імунodefіциту людини	23-54%
Алкогольна хвороба печінки	7-20%
Цукровий діабет	1 типу – 26-44%, 2 типу – 12-20%
Прогресуючі захворювання нирок	10-48%

При цьому рівень фекальної еластази за різних захворювань кишечника відрізняється. Якщо в нормі він становить 200-500 мкг/г, то в пацієнтів із синдромом подразненого кишечника його визначають на рівні 327,2±31,4 мкг/г, у разі неспецифічного виразкового коліту – 208,2±19,5 мкг/г, у разі хвороби Крона – 159,9±14,8 мкг/г.

Наразі уявлення про ЕНПЗ змінюються. Раніше цю патологію розглядали виключно як локальне порушення функцій ПЗ, що має локальні наслідки, а ефективність її лікування оцінювалася за зниженням вираженості симптомів (компенсація втрати маси тіла, усунення симптомів метеоризму та стеатореї). Сьогодні ЕНПЗ сприймають як системний розлад травлення, що впливає на весь організм людини. Тому лікування ЕНПЗ не має обмежуватися лише зниженням вираженості симптомів.

Відомо, що дисбіоз може інактивувати ферментні препарати й індукувати розвиток ЕНПЗ. Це було продемонстровано у великому метааналізі (Corurso G. et al., 2016), у ході якого вчені довели, що синдром надмірного бактеріального росту, як скринінговий маркер вивчення дисбіозу, пов'язаний із мальдигестією й інактивацією ліпази та, відповідно, потенціює розвиток ЕНПЗ у хворих із функціональною

патологією кишечника. Тому стабільність слизового бар'єра, складовою частиною якого є й мікробіом, є вкрай важливою, тим паче що проблема має мультидисциплінарний характер. Зокрема, ЕНПЗ часто трапляється у хворих на ЦД. Частота ЕНПЗ при ЦД 1 типу становить 25-74%, а при ЦД 2 типу – 28-54%. За цієї ендокринної патології чинниками ризику ЕНПЗ є вік, тривалість захворювання, висока потреба в інсуліні, поганий контроль глікемії, ранній початок ожиріння, наявність інших уражень шлунково-кишкового тракту та необхідність інсулінотерапії при ЦД 2 типу.

Окремо доповідач зупинився на механізмах розвитку ЕНПЗ при ЦД 1 та 2 типів. Він зауважив, що пошкодження екзокринних клітин за цих патологій є багатofакторним із низкою можливих причин: відсутність трофічної дії інсуліну на ацинарні клітини; участь екзокринної тканини в автоімунному руйнуванні острівцевих клітин; гіпоксичне ураження екзокринної тканини тощо. Крім цього, при ЦД 2 типу важливу роль в індукуванні атрофії та фіброзу підшлункової залози відіграють вегетативна нейропатія й мікросудинне ураження.

«На які ж шляхи розвитку ЕНПЗ у хворих на ЦД ми можемо впливати?» – запитав Андрій Едуардович. І пояснив, що шляхи екзокринного пошкодження можна розподілити на категорії:

- 1) ендокринна дисфункція – корегується підбором дози інсуліну;
- 2) пошкодження судин – потребує модифікування пошкодження судин;
- 3) вегетативна нейропатія.

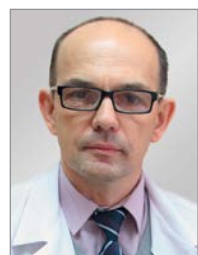
Згідно з актуальними європейськими рекомендаціями, якщо ферментні недостатності не досить очевидні, можна призначити ферментні препарати підшлункової залози протягом 4-6 тиж. Якщо при цьому є покращення, то можна сказати, що пацієнт має екзокринну недостатність. Препаратами вибору при ЕНПЗ є мікросфери/гранули в кишковорозчинній оболонці розміром до 2 мм. Мінітаблетки розміром 2,2-2,5 мм також можуть бути ефективними, хоча наукових даних щодо цього набагато менше (Lohr M. et al., 2017).

**Важливо, щоб споживання ферментів підшлункової залози було не одномоментним, а розподіленим протягом всього прийому їжі,** – на цьому, як на сучасних рекомендаціях Британського панкреологічного співтовариства щодо режиму прийому ферментних препаратів, доповідач зробив особливий наголос. Дослідження, в якому вивчався час призначення ЗФТ, показало, що розподіл дози під час їди сприяє оптимальному всмоктуванню. Ці дані були підтверджені опитуванням пацієнтів, яке продемонструвало, що пацієнти, які приймали ЗФТ під час їди, відчували менше абдомінальних симптомів та більший приріст ваги порівняно з пацієнтами, які приймали ЗФТ до або після їди (Phillips M.E. et al., 2021).

У сучасних клінічних настановах підкреслено, що ЗФТ «лікує» їжу, а не підшлункову залозу. Таким чином, препарати необхідно приймати під час їди, щоб **максимізувати змішування та перетравлення поживних речовин.** Не слід використовувати комерційно доступні безрецептурні замінники ферментів підшлункової залози, оскільки вони класифікуються тільки як харчові добавки. Дозування та ефективність безрецептурних ферментів не стандартизовані та не регулюються, тому їхня корисність та безпека невідомі (Whitcomb D.C. et al., 2023).

На вітчизняному фармацевтичному ринку представлено препарат ФІРУЛІН® (виробник – «Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд.»). Це сучасний поліферментний препарат у капсулах із гастрорезистентними гранулами, який варто використовувати при ЕНПЗ. ФІРУЛІН® відповідає сучасним міжнародним стандартам до препаратів замісної терапії при ЕНПЗ, оскільки **перша його оболонка – желатинова капсула, що містить гранули панкреатину,** – розчиняється в шлунку, вивільнюючи велику кількість гранул, завдяки чому забезпечується добре змішування панкреатину з хімузом уже в шлунку. **Друга оболонка навколо гранул – кислотостійка, розчиняється у дванадцятипалій кишці при слаболужній рН >5,5.** У зв'язку із цим дія ферментів панкреатину відбувається у фізіологічному місці (тонкому кишечнику) у фізіологічний час травлення. До того ж **середній розмір гранул препарату становить від 1,0 до 1,3 мм,** що дозволяє без перешкод проходити їм у дванадцятипалу кишку крізь отвір ворота шлунка в піквий період перетравлення їжі (отвір ворота у піквий період травлення становить <2 мм).

## Роль панкреатичних ферментів у ад'ювантній терапії захворювань органів травлення



Виступ доцента кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, кандидата медичних наук Ігоря Ярославовича Лопуха стосувався можливостей ЗФТ.

Спікер розпочав свою доповідь із пояснення терміна «екзокринна недостатність підшлункової залози». Згідно з британським консенсусом (2021), ЕНПЗ – це зниження

панкреатичної екзокринної ферментативної активності в тонкій кишці до рівня, що перешкоджає нормальному травленню. До найчастіших причин ЕНПЗ відносять хронічний панкреатит зі зменшенням кількості ацинарних клітин, рак підшлункової залози, резекцію та дуктулярну обструкцію. Крім того, існують позапанкреатичні причини, як-от неадекватна відповідь на стимули, швидке руйнування ферментів у тонкій кишці, недостатнє змішування панкреатичного секрету з їжею й асинхронія між моторною та секреторною функціями.

Відомо, що ЕНПЗ поширена в похилому віці та при різноманітних непанкреатичних хворобах, як-от запальні захворювання кишечника (ЗЗК), целіакія, стан після гастроїнтестинальних хірургічних втручань і в разі прийому синтетичних аналогів соматостатину – САС (Capurso et al., 2019).

## ЕНПЗ і роль ЗФТ у разі целіакії

У попередніх дослідженнях було встановлено, що в 30% дорослих пацієнтів із целіакією епізоди діареї та мальабсорбції були зумовлені ЕНПЗ. Учені відзначили, що більшість із цих пацієнтів відповідала на ЗФТ, і констатували, що прийом ферментних препаратів необхідний частині пацієнтів у тривалій перспективі (Evans K.V. et al., 2010). У ході іншого дослідження вчені також підтвердили, що ЕНПЗ спостерігається в третині пацієнтів із целіакією; це, можливо, пов'язано зі структурними змінами підшлункової залози. При цьому вони помітили, що ЕНПЗ компенсується на тлі ЗФТ і безглютенової дієти (Rana S. et al., 2016).

У великому метааналізі та систематичному огляді дослідники виявили, що пацієнти з нещодавно діагностованою целіакією значно частіше мають ЕНПЗ порівняно з пацієнтами, які перебувають на безглютеновій дієті (p=0,031). Пацієнти на безглютеновій дієті із симптомами мають значно вищий показник ЕНПЗ (28,4%) порівняно з безсимптомними пацієнтами на безглютеновій дієті (3%) (p<0,001) (Jiang C. et al., 2023).

## Аналоги соматостатину й ЕНПЗ

Пацієнти з нейроендокринними пухлинами часто отримують САС, і в частині з них виникають соматостатин-пов'язані побічні явища, зокрема ЕНПЗ. У великому дослідженні, яке стосувалося нейроендокринних пухлин, вчені з'ясували, що лікування САС супроводжується розвитком ЕНПЗ із вищою частотою, ніж повідомлялося раніше. Тобто клініцистам потрібно діагностувати та лікувати цю побічну дію, пов'язану із САС, яка виникає у 25% хворих із нейроендокринними пухлинами, котрі отримували САС (Lemarca A. et al., 2018).

## Кишкові та позакишкові причини ЕНПЗ

ЗЗК дуже часто супроводжуються ЕНПЗ. Зокрема, екзокринна недостатність виявляється у 22% пацієнтів із виразковим колітом і в 14% пацієнтів із хворобою Крона. Імовірними причинами цього можуть бути дуоденальний рефлюкс, зниження секреції гормонів і автоантитіла до панкреатоцитів (Massironi S. et al., 2022).

До розвитку ЕНПЗ можуть призводити автоімунний панкреатит, ідіопатичний гострий панкреатит, дуоденальна локалізація хвороби Крона, первинний склерозуючий холангіт і холелітаз. Окрім того, деякі лікарські засоби можуть бути частково панкреатотоксичні: наприклад, сульфасалазин, метронідазол, азатиоприн.

## Сучасні рекомендації з лікування ЕНПЗ

Відповідно до європейського консенсусу 2017 року з хронічного панкреатиту, зважаючи на значну резервну здатність підшлункової залози, «легка та середня» ЕНПЗ може бути певний час компенсована. Однак пацієнти з такими станами мають підвищений ризик нутритивних дефіцитів, зокрема дефіцитів жиророзчинних вітамінів із відповідними клінічними наслідками. Саме тому пацієнтам показано замісну терапію за наявності клінічних симптомів або лабораторних ознак мальабсорбції.

ЗФТ має проводитися сучасним поліферментним препаратом у шлунковорозчинних капсулах із гастрорезистентними гранулами при ЕНПЗ різної етіології. Таким препаратом є ФІРУЛІН®, 1 капсула якого містить 150 мг панкреатину в гастрорезистентних гранулах, що мають ферментативну активність: ліпази 10 000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ. Важливо, що капсулу можна розкрити та додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (яблучне пюре, йогурт або фруктовий сік із рН <5,5), якщо пацієнт є, наприклад, дитиною або літньою людиною, не може проковтнути її цілою.

## Висновки

- Вторинна ЕНПЗ є вельми поширеною в пацієнтів із різними патологіями внутрішніх органів і систем (половина пацієнтів із ЦД, третина хворих на ЗЗК).

- Симптоми вторинної ЕНПЗ неспецифічні (біль, діарея, втрата маси тіла, метеоризм), що потребує додаткової уваги лікарів.

- Лікування вторинної ЕНПЗ, окрім терапії основного захворювання, має включати ЗФТ.

- ФІРУЛІН® є новим сучасним поліферментним препаратом, що відповідає всім ключовим вимогам до ферментних засобів і може бути препаратом вибору для лікування вторинної ЕНПЗ.

Підготувала **Юлія Котикович**

## XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України

4-5 квітня в м. Києві за підтримки Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України ім. П.Л. Шупика та Української гастроентерологічної асоціації у змішаному (offline/online) форматі відбувся Всеукраїнський симпозиум із міжнародною участю – XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення та супутньої патології». Представлено цікаві доповіді як про первинну, так і вторинну профілактику низки захворювань. Увага спікерів також зосереджувалася на новітніх консенсусах щодо лікування органів травлення, а також особливостях ведення пацієнтів із коморбідною патологією, прогресивних інформативних методах діагностики, які дозволяють лікарю отримати всю необхідну інформацію для оптимізації терапевтичної стратегії. До участі в заході приєдналися провідні експерти в своїй галузі, тому лікарі мали змогу отримати найдостовірнішу та найновішу інформацію. Підвищення рівня знань та подальше впровадження сучасних стандартів діагностики, лікування і профілактики захворювань органів травлення в клінічну практику є запорукою розвитку вітчизняної гастроентерології.



**Президент Української гастроентерологічної асоціації, проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник** присвятив свою доповідь питанням підвищення якості діагностики та лікування кислотозалежних захворювань.

Спікер зазначив, що лікарі називають XXI ст. століттям гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Про це красномовно свідчать статистичні дані: в період із 2000 по 2015 рік поширеність ГЕРХ зросла в популяції з 5 до 22% при одночасному різкому зниженні захворюваності на виразкову хворобу шлунка й дванадцятипалої кишки. Сьогодні раціональному лікуванню ГЕРХ приділяють чималу увагу. Відповідно до рекомендацій Американської гастроентерологічної асоціації (AGA, 2017) пацієнти з ГЕРХ і ускладненнями, пов'язаними з підвищеною кислотопродукцією (ерозивний езофагіт, пептична стриктура стравоходу), повинні приймати інгібітори протонної помпи (ІПП) для швидкого загоєння ушкодженої слизової оболонки стравоходу, досягнення довготривалого контролю симптомів. За результатами низки досліджень, ІПП продемонстрували високу ефективність у загоєнні ушкоджень при езофагіті та в контролі симптомів ГЕРХ. У пацієнтів із неускладненою ГЕРХ за отримання відповіді на короткострокову терапію застосування ІПП слід припинити або знизити дозу препарату.

Осіб із недослідженою диспепсією насамперед рекомендують обстежити на наявність *Helicobacter pylori*. Сьогодні оптимальною стратегією для таких пацієнтів вважають підхід test-and-treat (тестуй і лікуй), який передбачає проведення ерадикаційної терапії у разі позитивного результату тестування. Тактика ерадикації виявилася ефективнішою порівняно із плацебо та кислотосупресивною стратегією в довгостроковій перспективі.

В молодих пацієнтів із диспепсією (віком <50 років) без специфічного ризику та тривожних симптомів рекомендують застосовувати неінвазивне тестування на хелікобактерну інфекцію. Хворі з диспепсією віком >50 років потребують проведення верхньої ендоскопії. У такому випадку функціональну серологію можна розглянути як додатковий діагностичний інструмент.

Переважаючою стратегією діагностики інфекції залишається неінвазивне тестування як для первинної діагностики, так і контролю ерадикації (уреазний дихальний тест; тест на антиген *H. pylori* в калі).

Нині пропонується розглянути 2 стратегії ерадикаційної терапії: індивідуалізована – на основі визначення чутливості до антибактеріальних препаратів; емпірична – на основі інформації про локальну резистентність *H. pylori* до кларитроміцину та даних моніторингу ефективності схем у регіоні.

В регіонах із низьким рівнем резистентності до кларитроміцину (<15%) можна застосувати потрійну терапію (ІПП + кларитроміцин + амоксицилін) або квадротерапію з вісмутом (ІПП + вісмут + тетрациклін + метронідазол). Зазначені схеми можна призначати емпірично як терапію першої лінії. Як альтернатива дозволяється квадротерапія без препаратів вісмуту (одночасна чи супутня).

В регіонах із високою резистентністю до кларитроміцину (>15%), а також у регіонах із невідомою стійкістю рекомендується призначення класичної квадротерапії з препаратами вісмуту як основний вибір.

Схеми емпіричної терапії другої лінії (коли тест на чутливість до антибактеріальних препаратів недоступний) включають квадротерапію із фторхінолоном (ІПП + левофлоксацин + амоксицилін + вісмут), потрійну терапію із фторхінолоном (ІПП + левофлоксацин + амоксицилін) або квадротерапію з вісмутом.

Як терапію порятунку (за неефективності вищезазначених схем ерадикаційної терапії та відсутності можливості провести аналіз на чутливість мікроорганізму) рекомендують спробувати потрійну терапію з рифабутиним (ІПП + амоксицилін + рифабутин).



**Член-кореспондент Національної академії медичних наук (НАМН) України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов** розповів про особливості ведення коморбідних пацієнтів із поєднаною гастроентерологічною та кардіологічною патологією. Доповідач звернув увагу на таке: широка розповсюдженість кардіологічної та гастроентерологічної патологій потребує вивчення їхніх взаємозв'язків на багатьох рівнях (механізмів патогенезу, клінічного перебігу, наслідків). Сьогодні вивчено чимало таких асоціацій, які потребують певної корекції терапевтичних підходів.

### Захворювання серця та печінки

Наявність взаємозв'язку між серцем і печінкою вперше припустив Авіценна. Останніми роками такий взаємозв'язок отримав назву гепатокардіоваскулярної осі. Сьогодні добре відомо, що гостра та хронічна серцева недостатність може зумовити кардіогенний ішемічний гепатит і хронічну застійну гепатопатію. Хронічні захворювання печінки (цироз печінки, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП), стани після трансплантації печінки) можуть погіршувати роботу серця. Приклад – циротична кардіоміопатія (синдром пригнічення серцевої функції за відсутності первинного захворювання серця в пацієнтів із цирозом печінки). Її патофізіологія пов'язана із запальним фенотипом, білково-ліпідними / вуглеводними синтетичними та метаболічними дефектами.

### Взаємозв'язок між МАЗХП та атеросклерозом

Вивчення асоціації між МАЗХП та атеросклерозом свідчить про те, що схожі запальні медіатори продукують як ураження печінки, так і судин. Прозапальний стан, який індукує прогресування стеатозу до стеатогепатиту, може також провокувати проатерогенні ефекти. Патологічний процес запускає надмірна вісцеральна жирова тканина, де розвивається запалення. Печінка – одна з мішеней цього процесу, а згодом вона й сама стає джерелом проатерогенних чинників. За неалкогольного стеатогепатиту спостерігається системне виділення запальних і гемостатичних компонентів, медіаторів оксидативного стресу тощо, котрі сприяють прогресуванню інсулінорезистентності, атерогенної дисліпідемії.

### Вплив МАЗХП на розвиток аритмій

У пацієнтів із МАЗХП, підтвердженою за допомогою біопсії, спостерігалася значно вища частота серцевих аритмій, включаючи фібриляцію передсердь, брадіаритмії, інші суправентрикулярні аритмії та шлуночкові аритмії / зупинку серця. Надмірний ризик спостерігався на всіх стадіях МАЗХП і був найвищим у разі наявності цирозу печінки.

Отримані знання дозволяють упроваджувати нові патогенетичні підходи до лікування МАЗХП. У сучасних настановах рекомендовано лікування асоційованих із МАЗХП кардіометаболічних розладів, включаючи ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемію, гіпертензію, в усіх осіб із МАЗХП. Для корекції супутніх метаболічних порушень у пацієнтів із МАЗХП рекомендують застосовувати піоглітазон, метформін, омега-3 жирні кислоти. Згідно з положеннями чинних рекомендацій Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD), піоглітазон і метформін рекомендують призначати хворим із супутньою інсулінорезистентністю.

За результатами системного огляду, піоглітазон у пацієнтів із МАЗХП (порівняно із плацебо) покращував функцію печінки, зменшував її стеатоз, активність стеатогепатиту. Корисний ефект піоглітазону проявлявся незалежно від наявності діабету, втім, у пацієнтів із цукровим діабетом він був вираженішим.

### Вплив кишкової мікробіоти на кардіоваскулярну систему

Вплив кишкової мікробіоти на кардіоваскулярну систему відбувається здебільшого через продукти мікробного метаболізму, зокрема коротколанцюгові жирні кислоти (бутират, ацетат), триметиламіноксид.

Відомо, що коротколанцюгові жирні кислоти (насамперед бутират, ацетат) впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, сприяючи розвитку та прогресуванню артеріальної гіпертензії; ендотелій судин, стимулюючи атеросклеротичне ушкодження; зменшують чутливість тканин до інсуліну.

Триметиламіноксид інгібує метаболізм холестерину, сприяє розвитку дисліпідемії, підвищує реактивність тромбоцитів, посилює тромботичний ризик, збільшує продукцію прозапальних цитокінів.

Сьогодні доведено, що корекція кишкової мікробіоти може мати позитивний вплив на роботу серцево-судинної системи.

### Целіакія та кардіоваскулярні захворювання

Встановлено зв'язок між целіакією, інфарктом міокарда та фібриляцією передсердь. Молекулярні механізми, що лежать в основі такої асоціації, включають запалення, ендотеліальну дисфункцію та фактори генетичної схильності.

### ГЕРХ

ГЕРХ здатна підвищувати ризик виникнення інфаркту міокарда та серцево-судинних подій, сприяє розвитку порушень ритму серця. У хворих на ішемічну хворобу серця формується хибне коло – езофагоспазм провокує ішемію міокарда, який сприяє новим епізодам спазму стравоходу.





**Головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Ткач** представив доповідь щодо сучасних уявлень про хронічні гастрити та гастропатії.

Спікер зазначив, що останні десятиліття ознаменувалися декількома важливими віхами в галузі вивчення гастриту:

- отримано нові епідеміологічні звіти, особливо із країн із високими показниками захворюваності на рак шлунка;
- інфекцію *H. pylori* визнано найважливішою причиною гастриту та внесено до числа першорядних інфекційних онкогенних агентів;
- розроблено клінічні стратегії виявлення та ерадикації хелікобактерної інфекції;
- встановлено раніше не підозрювану клініко-патологічну значимість шлункової мікробіоти;
- відбувся надзвичайний прогрес у технології ЕГДС;
- гастрит гістологічно почали визначати з погляду стадії (з метою стратифікації ризику раку шлунка).

Відповідно до основоположних ініціатив, розглянутих у Сіднейській та Х'юстонській класифікаціях, подальші проекти стосувалися клініко-патологічного профілю гастриту чи деяких його компонентів. Серед них слід виокремити міжнародну консенсусну зустріч щодо атрофії, 6 видань Маастрихтських консенсусів (1996-2022) та Кіотський глобальний консенсус (2014), які заслуговують на особливу увагу за їхній вплив на досягнення широких домовленостей і поширення наукових досягнень у найсуперечливіших питаннях у всьому спектрі гастритів (з особливим акцентом на *H. pylori*-гастрит, який у всьому світі становить >90% усіх форм гастриту).

Останнім досягненням у безперервних пошуках кращого розуміння різних станів шлунка є положення консенсусу Справжня світова ініціатива гастриту (Real-world Gastritis Initiative, RE.GA.IN.), ухваленого у Венеції у листопаді 2022 року. Проект RE.GA.IN. зосереджений на критичному перегляді, оновленні, обміні та досягненні консенсусу щодо сучасних наукових знань про запальні ураження шлунка. В ухваленні консенсусу брали участь провідні науковці зі всього світу, відібрані на основі експертизи їхньої наукової роботи, рецензованих публікацій та внеску в попередні міжнародні настанови.

Консенсус включає 8 розділів клініко-патологічно однорідних тем. Для кожної тези повідомляються рівень доказовості (оцінений відповідно до попередньо визначеної 4-рівневої шкали) та сила рекомендацій згідно із системою GRADE:

- 1) визначення та питання класифікації у спектрі гастритів;
- 2) спектр хелікобактерного гастриту;
- 3) ключова діагностика хелікобактерного гастриту;
- 4) *H. pylori*-гастрит: клінічні результати;
- 5) автоімунний гастрит;
- 6) гастрити низької поширеності;
- 7) гастрит і шлункова мікробіота;
- 8) епідеміологія гастриту та супутніх передпухлинних і неопластичних уражень.

Консенсус RE.GA.IN. продемонстрував важливість узгодження єдиної номенклатури запальних захворювань шлунка. Сьогодні в ньому об'єднані всеосяжні та різноманітні доказові дані для допомоги лікарям у їхній практичній діяльності. Очевидно, успіх нового консенсусу залежатиме від того, як широко він використовуватиметься в реальній клінічній практиці.



Про нетипові варіанти абдомінального болю розповіла президент Української асоціації з вивчення захворювань печінки, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор **Марина Борисівна Щербиніна**.

Спікерка звернула увагу на таке: причинами абдомінального болю можуть бути досить рідкісні

синдроми та захворювання, про які обов'язково потрібно знати сучасному лікарю. Сьогодні до них належать автоімунний / запальний синдром, спричинений ад'ювантами (Autoimmune / Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants, ASIA), та ангіоневротичний набряк. Наразі описано досить значну кількість випадків ASIA. Переважно вони пов'язані зі введенням ад'ювантів, які широко використовують у сучасній косметології (частіше це препарати гіалуронової кислоти та силіконові імпланти).

Розрізняють основні та другорядні критерії ASIA. Основні критерії:

- ✓ вплив зовнішніх стимулів (інфекції, вакцини, силікон, ад'юванти перед клінічною маніфестацією);
- поява типових клінічних маніфестацій;
- міалгія, міозит, втрата м'язової маси;
- артралгія та/або артрити;
- хронічна втома, розлади сну;
- неврологічні маніфестації (дем'єлінізувальна хвороба);
- когнітивні порушення, зниження пам'яті;
- підвищення температури тіла, сухість губ, очей та/або в роті;

✓ видалення провокативного агента спричиняє поліпшення;

✓ біопсія уражених органів.

Другорядні критерії:

- поява автоантитіл і антитіл до передбачуваного ад'юванта;
- інші (синдром подразненого кишечника, феномен Рейно);
- специфічні HLA (DRB1, DOB1);
- розвиток автоімунного захворювання (системна склеродермія, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена).

Слід зауважити, що одним із проявів ASIA є синдром подразненого кишечника. Часто з такими скаргами звертаються молоді жінки.

Підходи до скринінгу ASIA за Шенфельдом та Агмон-Левін (2011) включають визначення антинуклеарних антитіл (ANA), скринінг системних захворювань сполучної тканини (якісне визначення), ревмокомплексу (ревматоїдний фактор; титр антистрептолізину-О; С-реактивний білок), кардіоліпіну, антитіл IgG/IgM. Метод визначає позитивні ANA, які мають ядерну крапчасту структуру. Діагностичний титр 1:640 під мікроскопом за типом світіння автоантитіл визначають окремі види автоімунно.

Ангіоневротичний набряк – це набряк підшкірної або підслизової клітковини, що виникає унаслідок розширення та збільшення проникності кровоносних судин; найчастіше він чітко відмежований, асиметричний, типово локалізується на шкірі (периферичній) та/або слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту (вісцеральний).

Вісцеральний ангіоневротичний набряк із залученням кишечника може спричинити гострий та сильний біль (у 87% випадків) або хронічний рецидивувальний сильний біль спазматичного або колькоподібного характеру.

Блювання та діарея виникають у 78 та 65% пацієнтів з абдомінальними симптомами. Напад раптового болю може бути єдиним симптомом ангіоневротичного набряку та нагадувати «гострий живіт». Без лікування напади зазвичай тривають від 1 до 5 днів, проте можуть повторюватися. Сигналами для того, щоб запідозрити захворювання, можуть бути й інші алергічні прояви, що спостерігалися раніше чи виникли одночасно. Провокувати розвиток ангіоневротичного набряку можуть інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину-2, НПЗП, ацетилсаліцилова кислота, контрастні речовини, що містять йод.

Для діагностики цього стану слід виконати КТ черевної порожнини з контрастуванням. У разі наявності ангіоневротичного набряку спостерігатиметься потовщення сегмента тонкої кишки з набряком підслизової оболонки, може відзначатися помірний асцит.



**Завідувачка кафедри психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Яківна Пилягіна** звернула увагу на необхідність розуміння та раннього виявлення основних стрес-асоційованих соматоформних розладів в умовах воєнного стану, до яких належать і гастроінтестинальні прояви.

Доповідачка наголосила на тому, що довготривалий стресорний вплив, який часто зустрічається під час війни, чинить багатогранний негативний вплив не лише на організм людини, а й загалом на всі сфери її життя.

Розрізняють такі наслідки хронічного стресу:

• **психологічні** – різка зміна мотиваційних настанов та/або формування особистісної уразливості чи сталих характерологічних змін унаслідок дії стресорів і на тлі травматичної пам'яті;

• **соціальні** – соціальна дезадаптація на тлі різкої зміни способу життя чи тривалої напруги очікувань повтору стресорного впливу з проявами роздратованості / конфліктності, розгубленості, унікальної субпатії, «потурання» тощо;

• **фізіологічні** – вплив на основні системи, органи, метаболічні процеси організму (соматизація стресу).

Нервове виснаження, що виникає як результат фізичного, психічного (інтелектуального, душевного, морального) перевантаження, може зумовлювати порушення в цілісній роботі організму (систем, органів, метаболізму).

Серед психічних механізмів, що сприяють розвитку соматизації стресу, виокремлюють конверсію та дисоціацію.

Конверсія (з лат. *conversio* – перетворення) – психічний процес заміщення чи перетворення психічного конфлікту (насамперед тривоги чи страху) у фізичні симптоми. Цей термін уперше застосовано З. Фрейдом для опису трансформації переживань, спричинених інтрапсихічним конфліктом, у символічно пов'язані з ним тілесні симптоми (рухові, сенсорні чи вегетативні). Вегетативні симптоми на початкових етапах конверсійних (соматоформних) розладів часто розцінюють як соматичне захворювання (наприклад, психогенна задуха, ларингоспазм тощо), рухові й сенсорні розлади – як неврологічні (наприклад, психогенний параліч, психогенні напади).

Дисоціація – захисний механізм психіки та специфічний психічний процес, у результаті якого людина починає сприймати себе (свій організм) і те, що відбувається з нею, відсторонено або перестає усвідомлювати певні факти свого життя чи поведінки, дисоціюючи (тобто захищаючи) особистісні уявлення про себе й світ від надмірних, психологічно нестерпних емоційних переживань; проявляється різноманітними симптомами психічних порушень. Розвиток дисоціативних розладів відбувається як безпосередня психічна реакція на психотравмувальний вплив.

Соматоформні розлади характеризуються різноманітними тілесними симптомами, що спричиняють людині дистрес і які можуть змінюватися із плином часу (іноді наявний 1 симптом – зазвичай біль або втома), а також надмірною увагою, спрямованою на ці симптоми. Якщо причиною або чинником, що сприяє появі симптомів, є інший стан здоров'я, ступінь уваги є явно надмірним щодо його природи та розвитку. Надмірна увага не послаблюється відповідним клінічним оглядом і дослідженнями, а також відповідним заспокоєнням. Тілесні симптоми є постійними, наявні майже щодня протягом щонайменше декількох місяців. Вони чинять дезадаптивний вплив на функціонування людини (наприклад, проблеми в стосунках, знижена ефективність навчання або професійної діяльності, відмова від багатьох видів діяльності).

Своєчасно виявити соматоформні розлади дозволяють такі ознаки:

▫ відсутність об'єктивних доказів наявності соматичного захворювання (клінічні, лабораторні, візуалізаційні методи дослідження) при постійних скаргах;

▫ неадекватність скарг (агресія симптомів, драматизація реакції на незначні порушення);

▫ переважання вегетативних проявів над зрозумілими проявами соматичного захворювання;

▫ наявний зв'язок появи симптомів або декомпенсація стану із психотравмувальними подіями;

▫ незрозуміла резистентність симптомів до ефективних препаратів.

# Урсіс<sup>®</sup> 250 МГ 500 МГ

**УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА\***



Аналіз результатів дослідження, свідчить про біоеквівалентність і порівняльну переносимість лікарського засобу Урсіс<sup>®</sup> до референтного препарату<sup>1</sup>



## Ведмежа сила печінки!



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість без компромісів!*

1. Порівняльне, рандомізоване, перехрестне з двома періодами і двома послідовностями (по схемі TR/RT) дослідження по вивченню біоеквівалентності лікарських засобів Урсіс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг, виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна та Урсофальк, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг, виробництва «Др. Фальк Фарма ГмбХ», Німеччина шляхом порівняльного вивчення фармакокінетичних параметрів при однократному прийомі здоровими добровольцями разової дози кожного із порівнювальних препаратів з «осліпленням» аналітичного етапу дослідження. Реклама лікарського засобу Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.  
Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/18603/01/01 від 09.11.2021 та №UA/18603/01/02 від 18.07.2022.

# Консервативне лікування холедохолітазу урсодезоксихолевою кислотою

**Холедохолітаз характеризується наявністю каменів у загальній жовчній протоці (ЗЖП). За даними McNicoll і співавт., у 10-15% випадків такий процес у ЗЖП супроводжується утворенням каменів і у жовчному міхурі (холелітаз) [1]; в огляді Costi та співавт. доведено, що у 20% випадків холелітаз перебігає з одночасним утворенням каменів у ЗЖП, причому майже 50% таких випадків перебігають безсимптомно [2]. В оновлених рекомендаціях Британського товариства гастроентерологів (BSG) із лікування каменів ЗЖП надається припущення, що 10-20% пацієнтів із симптоматичними жовчними каменями мають конкременти в ЗЖП [3].**

➔ Розрізняють 3 типи каменів у ЗЖП:

- холестеринні камені в хворих на ожиріння або в осіб, які зменшили свою масу тіла;
- чорні пігментні камені в пацієнтів, котрі зазнали резекції клубової кишки, страждають на цироз печінки та/або знаходяться на повному парентеральному харчуванні;
- коричневі пігментні камені, виникненню яких сприяють раніше перенесені бактеріальні інфекції [4, 5].

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) із лапароскопічною холецистектомією залишається стандартом лікування каменів у ЗЖП, особливо в пацієнтів із холангітом та/або розширеними жовчними протоками [6]. У менш складних випадках ЕРХПГ можна виконувати до, під час і після лапароскопічної холецистектомії [7, 8]. Однак спостерігається відносна нестача опублікованих сучасних схем ведення пацієнтів із різноманітними супутніми захворюваннями та незадовільним загальним станом, можливостей застосування альтернативних консервативних варіантів лікування у пацієнтів із каменями в ЗЖП, яким через різноманітні причини не можуть бути проведені інвазивні втручання, як-от ЕРХПГ.

Далі представлено клінічний випадок вдалого консервативного лікування каменя у ЗЖП, описаний британськими авторами (Oluboyede D.O. et al., 2023).

## Клінічний випадок

Чоловіка віком 84 роки скеровано на консультацію до гастроентеролога через зміни функціональних проб печінки (лужна фосфатаза 517 Од/л за норми 3-130 Од/л), виявлені під час госпіталізації щодо пневмонії.

Пацієнт мав декілька супутніх захворювань: цукровий діабет 2 типу, фібриляцію передсердь, серцеву недостатність, псоріаз. Під час ультразвукового дослідження черевної порожнини констатували нормальний розмір печінки, незмінену ехоструктуру та відсутність вогнищевих уражень. Відзначили значне розтягнення жовчного міхура, наявність в його просвіті сладжу та маленьких каменів. Проксимальний відділ ЗЖП

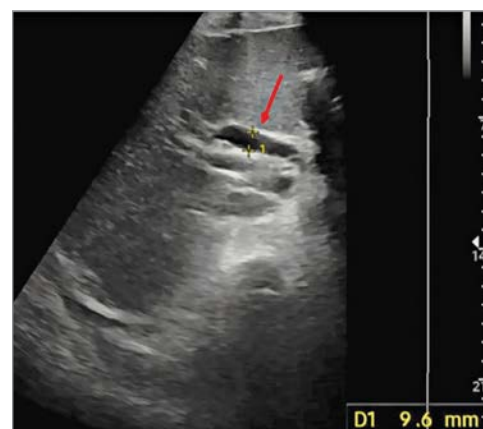


Рис. 1. УЗД черевної порожнини, аксіальне зображення: дещо розширений ЗЖП до 9,6 мм (червона стрілка)

був дилатований до 9,6 мм; візуалізація підшлункової залози разом із дистальним відділом панкреатичної протоки утруднена через значну кількість кишкових газів; ознаки явного розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків були відсутні (рис. 1).

Під час проведення магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (МРХПГ) виявлені 3 конкременти ЗЖП, а також сладж у жовчному міхурі; діаметр жовчного дерева збережений (рис. 2).

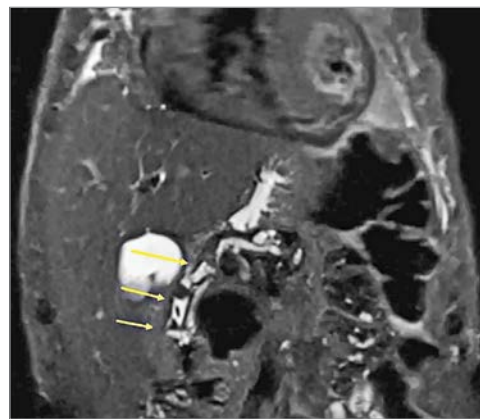


Рис. 2. МРХПГ: 3 жовчні камені в ЗЖП (жовті стрілки)

Хворому пояснили, що камені в ЗЖП зумовлюють порушення функціональних проб печінки з підвищенням лужної фосфатази, а також запропонували 2 варіанти лікування:

- виконати амбулаторну ЕРХПГ зі сфінктеротомією та очищенням жовчних протоків;
- з огляду на супутні захворювання та ризики, пов'язані з виконанням ЕРХПГ, – призначити консервативну терапію під ретельним лікарським наглядом.

Під час візиту обговорювали переваги ЕРХПГ, які включали зниження ризику розвитку холангіту в майбутньому. Пацієнту пояснено основні ризики операції, включаючи кровотечу, побічні ефекти седації, панкреатит, а також рідкісні та серйозні ускладнення, в т. ч. неефективність втручання.

Після обговорення ризиків/переваг пацієнт вирішив обрати альтернативний варіант консервативного лікування. Хворому пояснили, що необхідно терміново звернутися до лікаря, якщо в нього виникне сильний біль у правому верхньому квадранті живота, а також лихоманка. Лікар загальної практики порекомендував пацієнту розпочати прийом урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу. Дату контрольного огляду призначили через 6 міс для проведення повторного обстеження та обговорення можливих варіантів лікування; пацієнту рекомендували щомісяця визначати функціональні проби печінки в лікаря загальної практики.

Під час контрольного візиту спостерігали нормалізування функціональних печінкових проб, а при повторній МРХПГ у гастроентерологічній клініці констатували відсутність каменів у ЗЖП (рис. 3).

Прийом УДХК припинено за рекомендацією лікаря загальної практики; пацієнта виписано під нагляд сімейного лікаря за місцем проживання.

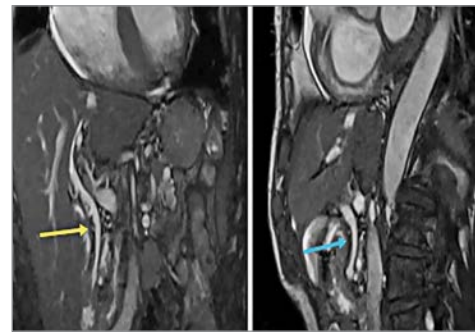


Рис. 3. Контрольна МРХПГ

Примітки: А, В – корональні Т2-зважені зображення демонструють нормальний калібр ЗЖП, відсутність у нього каменів (жовта та синя стрілки).

## Обговорення

Доведено, що неліковані безсимптомні камені у ЗЖП асоціюються з розвитком потенційно життєзагрозливих ускладнень, включаючи холангіт та/або панкреатит [14]. Saito та співавт. першими провели ретроспективне багатоцентрове дослідження (n=425), в якому виконували ЕРХПГ щодо безсимптомних і симптоматичних каменів ЗЖП. Вони повідомили, що ускладнення ЕРХПГ розвивалися в 26,9% безсимптомних і в 3,3% симптоматичних пацієнтів; в осіб літнього віку вони виникали частіше та були серйознішими [15]. Хоча в сучасних настановах усе ще рекомендують пропонувати ЕРХПГ пацієнтам із безсимптомними каменями у ЗЖП, ця рекомендація має докази низької якості [16].

Літолітичний ефект УДХК добре вивчений. УДХК на 40-50% знижує сатурацію жовчі холестерином шляхом гальмування його всмоктування в кишечнику та секреції в жовч; зменшує фракцію токсичних жовчних кислот, які здатні пошкоджувати мембрани клітин; інгібує активність процесів перекисного окиснення; запобігає формуванню кристалів холестерину; знижує ймовірність рецидивів холелітазу та ідіопатичного панкреатиту.

У дослідженні С. Guma та співавт. (1994) повне розчинення каменів після 6-місячного курсу УДХК було досягнуто в 50% пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ), часткове – в 43%. Біліарний сладж

повністю регресував у 100% хворих, мікролітаз вдалося ліквідувати в 71,4% учасників.

Salvioli та співавт. провели проспективне клінічне дослідження (n=24), рандомізувавши пацієнтів із каменями у ЗЖП для прийому УДХК або плацебо; вони довели, що терапія УДХК сприяла повному розчиненню каменів у 7 хворих, частковому розчиненню – в 1 пацієнта [21].

Johnson і співавт. (1993) опублікували результати спостереження за пацієнтами з невдалою сфінктеротомією із встановленням стенту (n=22), яких рандомізували для прийому УДХК (n=10) або включали до складу контрольної групи (n=12) [22]. У 9 з 10 хворих групи УДХК підтвердили повне розчинення каменів, причому 41 із 42 конкрементів розчинилися протягом 9±2 міс. У контрольній групі не спостерігали жодного випадку повного розчинення каменів, лише 6 із 40 конкрементів розчинилися протягом 31±6 міс.

М.Р. Guarino та співавт. дійшли висновку, що УДХК покращує скоротливу здатність жовчного міхура, знижує вміст холестерину в його стінці, зменшує рівень маркерів оксидативного стресу, тобто ліквідує патогенетичні механізми розвитку ЖКХ. На думку авторів, препарати УДХК є найбільш доступними, найбезпечнішими і найкраще дослідженим засобом для лікування ЖКХ, особливо в пацієнтів із супутніми захворюваннями, які унеможливають проведення інвазивних втручань [23].

Загалом літолітична терапія за допомогою УДХК проводиться у випадку неускладненого перебігу хвороби, контрастування жовчного міхура при холецистографії, при нормальній збереженій скоротливій функції жовчного міхура, наявності рентгенопрозорих холестеринових каменів до 15 мм у діаметрі, якщо це поодинокі конкременти або ≤5 мм, якщо це множинні дрібні камені, а також при високій літогенності жовчі, резидуальному холелітазу у хворих із високим оперативним ризиком або у разі відмови пацієнта від операції. Пропонується тривала терапія УДХК у пацієнтів із ЖКХ.

УДХК також можна застосовувати для профілактики холелітазу в пацієнтів групи ризику, приміром, в разі втрати ваги за допомогою низькокалорійної дієти або бариатричної хірургії. Препарат призначають у дозі не менш як 500 мг/добу, застосовують слід до стабілізації маси тіла. У метааналізі 13 рандомізованих контрольованих досліджень було виявлено, що за умови призначення УДХК частка формування холелітазу через 12 і 24 міс після бариатричних операцій становить 3 та 8%, тоді як при застосуванні плацебо ці показники є значно вищими – 22 та 30% відповідно (Stokes C.S. et al., 2014).

## Висновки

У сучасних практичних настановах рекомендовано пропонувати ЕРХПГ пацієнтам із безсимптомними каменями у ЗЖП, незважаючи на відсутність надійних доказів на підтримку цієї позиції та зв'язок із підвищеним ризиком розвитку ускладнень порівняно із симптоматичним перебігом, особливо в літніх пацієнтів. Наведений клінічний випадок демонструє, що УДХК може розглядатися як неінвазивний альтернативний метод лікування каменів у ЗЖП у літніх / ослаблених пацієнтів із чисельними супутніми захворюваннями.

В Україні зареєстрований і широко застосовується препарат УДХК Ursic® у таблетках по 250 та 500 мг («Київський вітамінний завод»). У дослідженні доведено біоеквівалентність і подібну переносимість лікарського засобу Ursic® та референтного препарату УДХК. Ursic® виробляється відповідно до світових стандартів якості (GMP) і є економічно доступним для пацієнтів.

Із метою розчинення холестеринових жовчних каменів Ursic® призначають у дозі приблизно 10 мг УДХК на 1 кг маси тіла 1 раз на добу. Необхідний для розчинення жовчних каменів час зазвичай становить 6-24 міс.

Підготувала **Тетяна Можина**

## Домперидон: безпечний та дієвий прокінетик

Домперидон – периферійний антагоніст дофамінових рецепторів 2 типу, якому притаманні прокінетичні та антиеметичні властивості. Прокінетична дія домперидону реалізується переважно у верхніх відділах травного тракту (Puoti M.G. et al., 2023). Домперидон було синтезовано в 1974 р.; відтоді цей препарат набув значного поширення в лікуванні гастропарезу, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) і для симптоматичної терапії нудоти. Домперидон ефективно усуває не лише нудоту та блювання, а й такі часті при функціональних хворобах травної системи скарги, як відчуття переповнення в епігастрії, дискомфорт у верхній ділянці живота, регургітація шлункового вмісту (Biewenga J. et al., 2015; Ortiz A. et al., 2015).

### Механізм дії

Ефекти домперидону в травному тракті обумовлені антагонізмом до апоморфіну та дофаміну. Стимуляція дофамінергічних рецепторів пригнічує моторну функцію шлунка, спричиняючи постпрандіальне здуття та біль, передчасне насичення, нудоту і блювання. Домперидон усуває ці симптоми, що обумовлює його широке застосування як антиеметика. Після перорального застосування піковий рівень домперидону в плазмі крові спостерігається через 10-30 хв. Прокінетична активність домперидону ґрунтується на його здатності підвищувати амплітуду перистальтичних скорочень стравоходу, посилювати антрально-дуоденальну пропульсію та покращувати координацію перистальтики пілоричної ділянки шлунка й дванадцятипалої кишки. Хоча домперидон не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, він є ефективним антиеметиком через вплив на хеморецепторну тригерну зону, розташовану в четвертому шлуночку мозку поза межами гематоенцефалічного бар'єра (рис. 1) (Reddymasu S.C. et al., 2007).

Важливо, що домперидон не має холінергічної активності та не впливає на секрецію шлункової кислоти, секреторний об'єм, інтрагастральний рівень рН і сироваткову концентрацію гастрину (Reddymasu S.C. et al., 2007).

### Ефективність

Додавання домперидону до інгібіторів протонної помпи (ІПП) при лікуванні ГЕРХ забезпечує кращий результат порівняно



Рис. 1. Механізм дії домперидону

з монотерапією ІПП стосовно кількості епізодів рефлюксу, тривалості контакту слизової оболонки стравоходу з агресивним шлунковим вмістом та інтенсивності печії (рис. 2). Слід зауважити, що кількість побічних ефектів у групах монотерапії ІПП і поєднання ІПП із домперидоном достовірно не відрізнялася (Zamani N.F. et al., 2022).

Багатоцентрове проспективне плацебо-контрольоване дослідження продемонструвало ефективність домперидону (10 мг 3 р/добу протягом 14 днів). При лікуванні функціональної диспепсії частка відповіді на домперидон склала 60,7%, а на плацебо – лише 46,0%. Через 2 тижні лікування домперидоном у 60,6% учасників дослідження знизилася вираженість постпрандіального дистрес-синдрому та інтенсивність епігастрального болю. Побічні ефекти частіше зустрічалися в групі плацебо (Fang X.C. et al., 2023).

Домперидон є дієвим при лікуванні гастропарезу – нейромускулярної дисфункції шлунка з підтвердженим сповільненням

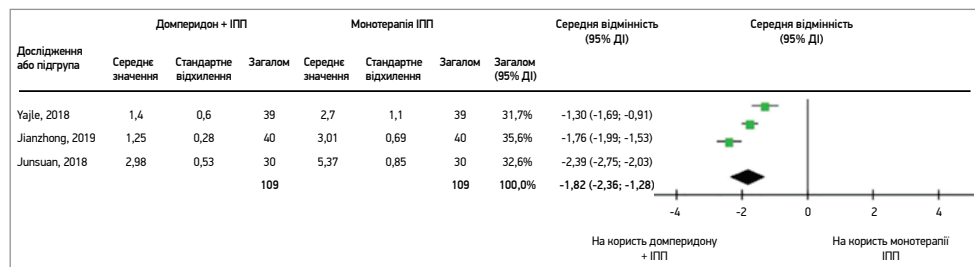


Рис. 2. Інтенсивність печії при монотерапії ІПП і додаванні домперидону

його спорожнення після споживання твердої їжі та відсутності визначених причин цього стану. Застосування домперидону забезпечує достовірне зниження оцінки за індексом кардинальних симптомів гастропарезу (Gastroparesis Cardinal Symptom Index total score), нудоти, відчуття переповнення шлунка (Sarosiek I. et al., 2022). За даними метааналізу 29 рандомізованих контрольованих досліджень (n=3772), домперидон є другим за ефективністю препаратом при гастропарезі (першим – клепоприд, що не зареєстрований в Україні). Досліджувалися також метоклопрамід, пруклоприд, ітоприд та низка інших препаратів (Ingrosso M.R. et al., 2022).

Застосування домперидону проти діє нудоти та блюванню, індукованим хіміотерапевтичними препаратами. В цьому випадку його застосовують як премедикацію за 30-60 хв до введення хіміотерапевтичного засобу (Powell R. et al., 2017). Доцільно також додавати домперидон до інших антиеметиків із метою підсилення ефекту (Antiemetic Guidelines for Adult Patients Receiving Chemotherapy and Radiotherapy, Національна служба здоров'я Великої Британії; Antiemetic Guidelines for Chemotherapy and Radiotherapy, Нова Зеландія, 2012).

Крім хіміотерапії, нудоту та блювання можуть провокувати інгібітори ацетилхолінергази (донепезил, галантамін, ривастигмін), які широко застосовуються в лікуванні хвороби Альцгеймера. Застосування домперидону протягом 12 тижнів зменшує зумовлені цими препаратами шлунково-кишкові розлади (Kano O. et al., 2013).

Небезпечним ускладненням гострого ішемічного інсульту є аспіраційна пневмонія, яка утричі підвищує смертність післяінсультних пацієнтів протягом 1 місяця після судинної катастрофи. Рандомізоване клінічне дослідження продемонструвало, що застосування домперидону в дозі 10 мг/добу асоціюється із достовірно меншою кількістю випадків дисфагії, нудоти, блювання й аспіраційної пневмонії, а також із меншою тривалістю стаціонарного лікування (Allami A. et al., 2022).

### Безпека

У 1980-х рр. було повідомлено, що дуже високі концентрації домперидону (при внутрішньовенному введенні цього препарату у формі болюсної ін'єкції або швидкої інфузії) здатні подовжувати інтервал QT, підвищуючи ризик аритмій. Однак широкий спектр клінічних досліджень підтвердив кардіоваскулярну

безпеку цього препарату за умови перорального вживання в належних дозах. Клінічні дослідження та тривалий постмаркетинговий досвід застосування домперидону підтверджують, що розлади ритму і раптова серцева смерть на тлі застосування цього прокінетика є дуже рідкісними подіями. Ще у 2011 р. робоча група із фармаконагляду Європейської агенції фармакопрепаратів оцінила доклінічні та клінічні дані щодо кардіоваскулярної безпеки домперидону і дійшла висновку, що співвідношення користь/ризик для цього препарату є позитивним. Подальші дослідження довели, що застосування домперидону в дозі <80 мг/добу не асоціюється із пролонгацією QT (Biewenga J. et al., 2015; Buffery P.J., Strother R.M., 2015). Відповідно до звіту Регуляторного агентства із фармакопрепаратів і медичних виробів Великої Британії (2014), добова доза домперидону не має перевищувати 30 мг, а тривалість лікування – 7 днів (MHRA, 2014). Метааналіз 9 досліджень (n=101 155) виявив, що застосування домперидону в дозі ≤30 мг/добу не підвищує імовірності пролонгації QT та асоціюється з достовірно меншим кардіоваскулярним ризиком порівняно з метоклопрамідом (відношення ризиків 0,63; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,58-0,70; p<0,001) (Bor S. et al., 2018), а дослідження B.G. Song і співавт. (2020) продемонструвало, що ризик тяжкої шлункової аритмії на тлі застосування домперидону був меншим, ніж за прийому ітоприду (коефіцієнт захворюваності – 0,548; 95% ДІ 0,345-0,870). Загалом ризик госпіталізації щодо шлункової аритмії на тлі прийому домперидону є надзвичайно низьким і становить у межах 0,02% (Cowan A. et al., 2021).

Слід зауважити таке: на відміну від метоклопраміду – центрального антагоніста D<sub>2</sub>-дофамінових рецепторів, домперидон не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр і не зумовлює екстрапірамідних побічних ефектів (акатизії, тардивної дискінезії) (Giudicessi J.R. et al., 2018).

### Висновки

Домперидон – це дофамінергічний антагоніст, який, на відміну від метоклопраміду, не чинить несприятливого впливу на центральну нервову систему. Домперидон є ефективним антиеметиком, який покращує моторну функцію шлунка й усуває нудоту та блювання будь-якої етіології, включаючи зумовлене фармакотерапією.

Підготувала Лариса Стрільчук

# Домрид®

домперидон

**полегшення симптомів нудоти та блювання**

**Стимулятор перистальтики з противблювотними властивостями та мінімальним ризиком екстрапірамідних розладів<sup>1</sup>**

Виробник: ТОВ «Кусум Фарм».  
Офіційний дистрибутор: ТОВ «Гледфарм ЛТД».  
Тел.: (044) 495-82-88, [www.kusum.ua](http://www.kusum.ua)

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.  
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.  
1. Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ДОМРИД РП UA/8976/01/01, UA/8976/02/01, UA/8976/03/01.

**ДОМРИД®** (суспензія), РП UA/8976/02/01. **ДОМРИД®** (таблетки), РП UA/8976/01/01, **ДОМРИД®SR** (таблетки), РП UA/8976/03/01. Діюча речовина: домперидон (domperidone). 1 мл суспензії містить домперидону 10 мг, 1 таблетка містить домперидону малеат еквівалентно домперидону 10 мг, 1 таблетка пролонгованої дії (SR) містить домперидону малеату у перерахуванні на домперидон 30 мг. **Лікарська форма.** Суспензія оральна, таблетки, таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Стимулятори перистальтики. Код АТХ A03F A03. **Показання.** Для полегшення симптомів нудоти та блювання. **Протипоказання.** Протипоказаний: хворим зі встановленою підвищеною чутливістю до домперидону або до допоміжних речовин препарату; хворим із помірними або тяжкими порушеннями функції печінки; хворим із відомим подовженням інтервалу серцевої провідності, зокрема QTc, значними порушеннями балансу електролітів або із фоновими хворобами серця, такими як застійна серцева недостатність; якщо стимуляція рухової функції шлунка може бути небезпечною, наприклад при шлунково-кишковій кровотечі, протипоказане одночасне застосування лікарських засобів, які подовжують інтервал QT. **Побічні реакції.** Алергічні реакції, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, підвищену чутливість, нервозність, роздратованість, збудження, депресія, відчуття серцебиття, шлункової аритмії, подовження інтервалу QT, затримка сечі, дисурія, галакторея, збільшення молочних залоз/гінекомастія. **Категорія відпуску.** ДОМРИД®(суспензія), ДОМРИД®SR (таблетки): за рецептом. ДОМРИД®(таблетки): без рецепта.

### ВІД РЕДАКЦІЇ

#### Домрид: усі переваги домперидону та різні лікарські форми

Вітчизняний препарат домперидону Домрид (фармацевтична компанія «Кусум Фарм», Україна) представлений у трьох формах випуску: звичайні таблетки (10 мг), таблетована форма пролонгованої дії (30 мг) і суспензія (1 мг/мл), що надає можливість максимальної індивідуалізації лікування. Домрид – єдиний на фармацевтичному ринку України бренд домперидону, який може запропонувати такий вибір лікарських форм. Призначення Домриду відповідно до інструкції для медичного застосування препарату успішно усуває нудоту та блювання різного генезу.

О.М. Радченко, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## Менеджмент хронічного спастичного абдомінального болю

Продовження. Початок на стор. 12.

на фармацевтичному ринку засобів із селективними ефектами (мебеверин). На практиці часто складно вирішити те, якому препарату віддати перевагу (спазмолітикам чи іншим засобам). Це питання допомагають вирішити ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія, стандартна й ендоскопічна методику УЗД, проба з морфіном і нітрогліцерином (якщо морфін посилює біль, а нітрогліцерин його зменшує, йдеться про спазм сфінктера Одді).

Біль за хвороб підшлункової залози (панкреатит) часто є досить сильним, має оперізувальний характер і нелегко лікується. Це зумовлено втягненням різних механізмів у його виникнення: обструкція вивідної протоки залози з підвищенням тиску всередині протоки, гіпертензія в жовчних шляхах, ішемія підшлункової залози внаслідок набряку органа, збільшення ацинусів і стискання ними капілярів, запалення із продукцією значної кількості цитокинів, інших біологічно активних речовин, утворення псевдокіст у залозі, морфофункціональні зміни в нервових сплетіннях, що іннервують залозу, – периневральне запалення (Singh V.K. et al., 2019). Лікування болю в пацієнтів із панкреатитом можливо лише за умов ліквідації основних механізмів виникнення – або підвищеного внутрішньопанкреатичного тиску з розвитком ішемії, або порушень у периферійній чи центральній ланках ноцицептивної іннервації. Саме тому для зменшення панкреатичного болю використовуються спазмолітики, панкреатичні ферменти у високих дозах, урсодезоксихолева кислота, анагетіки (нестероїдні протизапальні препарати → наркотичні засоби з мінімальними побічними ефектами (трамадол) → опіати), а також немедикаментозні

методи менеджменту (стенування, внутрішньопроктова літотрипсія, хірургічне лікування холелітазу). Особливо ефективними спазмолітики є у комбінації з анксиолітиками (Black C.J. et al., 2020). Провідні показання для призначення спазмолітиків пацієнтам із панкреатичним абдомінальним болем – дисфункція сфінктера Одді та дискінезія кишок. Обговорюється доцільність призначення ксантинів, які мають певний антицитокіновий ефект, однак застосовувати їх за гіперферментних панкреатитів слід у край обережно через здатність стимулювати зовнішню секрецію підшлункової залози за механізмом цАМФ.

У разі хвороб тонкої кишки (ентерит, синдром подразненої кишки) больовий спастичний синдром часто супроводжується діареєю. Останнім часом переглянуто роль моторних порушень у розвитку синдрому подразненої кишки, які зараз вважаються вторинними. У хворих на ішемічну хворобу кишок біль переважно виникає після їди; може бути асоційованим із підвищенням або зниженням показників артеріального тиску чи нападом стенокардії, здебільшого не має чіткої локалізації, залежить більше від кількості, ніж якості їжі, може бути дуже інтенсивним, що (особливо на початку хвороби) також потребує диференційної діагностики з гострими абдомінальними станами (гострий панкреатит, апендицит, гострий холецистит, кишкова непрохідність, прободіння виразки тощо) (Swierczynski M. et al., 2023). Серед групи спазмолітиків рекомендовані отилоній, мебеверин; не рекомендований дротаверин. Для ліквідації спастичного болю також слід ліквідувати діарею (Mousavi T. et al., 2020). Останнім часом переглянуто роль блокаторів кальцієвих каналів та антагоністів рецепторів нейрокініну-2, які замінили

антихолінергічні препарати; як терапію другої лінії також запропоновано використовувати рифаксимін, хоча він має нижчу ефективність, ніж алосетрон та елюксадолін (Mousavi T. et al., 2020).

Біль у разі хвороб товстої кишки (коліт, синдром подразненої кишки, закреп, мегаколон) переважно зумовлений порушенням моторної функції (частіше це гіперкінез) і дискоординацією тоничною та пропульсивного компонентів скорочення, зміною секреторної, а також сенсорної функцій. Виражену спазмолітичну дію на абдомінальний біль товстої кишки мають папаверин і мебеверин. Передумовою ліквідації спастичного болю при хворобах товстої кишки є нормалізація частоти та характеру випорожнень.

Під час призначення спазмолітичної терапії слід звертати особливу увагу на загальні протипоказання до застосування спазмолітиків, до яких належать усі гіпотонічні стани, зокрема нейроциркуляторна дистонія за гіпотонічним або змішаним типом; літній вік пацієнтів із артеріальною гіпертензією, котрі вже отримують декілька антигіпертензивних препаратів, через загрозу критичної гіпотензії та церебральної ішемії; виражені порушення АВ- або внутрішньошлуночкової серцевої провідності (насамперед для дротаверину, папаверину), потреба лікування препаратами леводопи, дія якої за одночасного застосування зі спазмолітиками послаблюється в хворих на паркінсонізм (Liu Y.F. et al., 2023). Слід пам'ятати також і те, що пацієнти, які одночасно приймають β-блокатори, можуть гірше відповідати на спазмолітичну терапію та потребувати збільшення доз, оскільки β-блокатори (особливо неселективні) стимулюють активність гладких м'язів та посилюють спазм.

### ВИСНОВКИ

Спазмолітичні засоби – важлива складова фармакологічного лікування хвороб практично всіх органів травлення; вони мають вибірковість дії на органи та процеси, різні провідні механізми; ці препарати варто призначати із врахуванням клінічної ситуації, а також базисного лікування, показань і протипоказань.

Список літератури знаходиться в редакції.

3

**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!**  
Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях!

**Науково-практична конференція з міжнародною участю «СТРЕС-АСОЦІЙОВАНІ ПСИХІЧНІ РОЗЛАДИ ПІД ЧАС ВІЙНИ (ТЕРАПІЯ, ПРОФІЛАКТИКА, ОРГАНІЗАЦІЯ ДОПОМОГИ)»**  
23-24 травня Online Провайдер № 1124

**ОРГАНІЗАТОРИ:**  
ІНПРІ

До участі у роботі конференції запрошуються лікарі за спеціальністю: Загальна практика - сімейна медицина, Медична психологія, Наркологія, Психіатрія, Психотерапія

**Науково-практична конференція з міжнародною участю «СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ДИТЯЧОЇ РЕАБІЛІТОЛОГІЇ ТА НЕВРОЛОГІЇ», присвячена пам'яті Героя України, академіка НАМН України Володимира Ілліча Козьякіна**  
6 червня offline + online Провайдер № 1320

**ОРГАНІЗАТОРИ:**  
Professor Kozyavkin Method

До участі у роботі конференції запрошуються лікарі за спеціальністю: Генетика лабораторна, Генетика медична, Гігієна дітей та підлітків, Гігієна харчування, Дитяча неврологія, Дитяча нейрохірургія, Дитяча ортопедія і травматологія, Дитяча психіатрія, Загальна практика - сімейна медицина, Лікувальна фізкультура, Лікувальна фізкультура і спортивна медицина, Медична психологія, Неврологія, Неонатологія, Організація і управління охороною здоров'я, Педіатрія, Психіатрія, Психотерапія, Психологія, Ультразвукова діагностика, Фізична та реабілітаційна медицина, Фізіотерапія, Функціональна діагностика

**Науково-практична конференція з міжнародною участю «ТРАВМИ ВІЙНИ. МУЛЬТИМОДАЛЬНИЙ ПІДХІД В СТАЦІОНАРНОМУ ЛІКУВАННІ»**  
21-22 червня offline + online Провайдер № 1362

**ОРГАНІЗАТОРИ:**  
ВСУКРАЇНЬКА АСОЦІАЦІЯ ПСИХОСОМАТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ, НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, Феофанія

До участі у роботі конференції запрошуються лікарі за спеціальністю: Анестезіологія, Загальна практика - сімейна медицина, Лікувальна фізкультура, Лікувальна фізкультура і спортивна медицина, Медична психологія, Наркологія, Неврологія, Неорхірургія, Організація і управління охороною здоров'я, Ортопедія і травматологія, Психіатрія, Психотерапія, Психологія, Судинна хірургія, Терапія, Урологія, Фізична та реабілітаційна медицина, Фізіотерапія, Хірургія.

Фінальне тестування на отримання сертифіката необхідно пройти в день проведення заходу та до його завершення. В програмі заходу передбачений час, на виконання тестів. (Відповідно до пункту 17 постанови № 725, від 14 липня 2021 р.)

**УЧАСТЬ ДЛЯ ЛІКАРІВ БЕЗКОШТОВНА**

Реєстрація для слухачів обов'язкова за посиланням – [mediamed.com.ua](http://mediamed.com.ua)  
Конференції компанії МЕДІАМЕД призначені тільки для фахівців сфери охорони здоров'я, осіб, які мають вищу або середню спеціальну медичну освіту.

+38 098 080-72-66 E-mail: [info@mediamed.com.ua](mailto:info@mediamed.com.ua) [www.mediamed.com.ua](http://www.mediamed.com.ua)  
MEDIAMEDCONFERENCES @mediamedconferences

**МЕДІАМЕД**

Галицькі Експозиції®

2024

**Львівський медичний форум**

21-23 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул.Коперника, 17)

28

**МЕДИЧНА ВИСТАВКА «ТанMED»**

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

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

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМР

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:

Інформаційні партнери:

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: Гал-ЕКСПО® АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

[www.galexpo.com.ua/galmed](http://www.galexpo.com.ua/galmed)  
[www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/](http://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/)

# Антибіотикорезистентність у клінічній практиці: зміна парадигми

Присвячена Всесвітньому дню нирки конференція, яка відбулася 24-25 квітня, зібрала в лавах слухачів багатьох нефрологів, терапевтів і сімейних лікарів України. Помітно зацікавила аудиторію доповідь Флоріана Вагенленера (директор клініки урології, дитячої урології та андрології, м. Гіссен, Німеччина), який привернув увагу учасників до проблеми антибіотикорезистентності (АБР).

За прогнозами експертів, у 2050 р. АБР спричинить 10 млн смертей. Однак і зараз дані є невтішними: вже у 2019 р. 4,9 млн осіб померли внаслідок інфекцій, обумовлених антибіотикорезистентними патогенами. Серед провідних патогенів у списку причин смерті є і поширені етіологічні збудники урологічних інфекцій, наприклад *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* (Antimicrobial Resistance Collaborators Consortium, 2022).

На мікроорганізми постійно діє селекційний тиск, який обумовлює адаптивні генетичні мутації, у т. ч. розвиток АБР, насамперед у разі неправильного або надмірного застосування антибіотиків (АБ) у медицині, ветеринарії та сільському господарстві. АБР дає бактеріям та іншим мікробам не лише здатність вижити в середовищі, насиченому АБ та антисептиками, а й здатність передавати адаптаційні генетичні елементи по горизонталі, поширюючи АБР серед інших бактерій-сусідів. АБР ускладнює лікування багатьох хвороб, провокує їх тривалий затяжний перебіг, підвищує ризик розповсюдження захворювань, подовжує стаціонарне лікування, збільшує витрати на фармакотерапію та підвищує показники смертності (Ahmed S.K. et al., 2024).

Вагомим фактором поширення АБР є війна. За даними S.J.C. Pallett і співавт. (2023), резистентність бактерій чітко асоціюється з воєнними діями. Таке спостерігалось в Сирії, Афганістані та зараз – в Україні. Порівняно

з довоєнним часом зареєстровано збільшення резистентності *Klebsiella pneumoniae* до карбапенемів на 11%, до аміноглікозидів – на 7%, до фторхінолонів – на 16%. Механізми таких несприятливих змін є багатогранними. Насамперед в умовах війни медики не завжди дотримуються протоколу профілактики АБР.

На прикладі Німеччини протягом останніх років можна відстежити різке зростання відсоткової частки ентеробактерій, які продукують карбапенемази. Також значно почастишали випадки резистентності *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae* до АБ резерву та їхньої омнірезистентності, а в такому випадку залишається дуже мало опцій для боротьби з інфекцією. Звісно, паралельно до наростання АБР відбувається і процес створення нових АБ, проте з 1990-х рр. було синтезовано лише декілька молекул. На щастя, розроблено інноваційні препарати, здатні впливати на резистентні ентеробактерії та синьогнійну паличку: цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авібактам, цефепім/енментазобактам, цефепім/таніборбактам, іміпенем/релебактам, меропенем/ваборбактам, цефідерокол, фінафлоксацин, плазоміцин, гепотидацин. Однак із цими АБ слід бути обережними, оскільки в разі їхнього неконтрольованого використання до них теж невдовзі може виникнути резистентність. Загалом збільшення споживання АБ корелює із наростанням АБР: це природний еволюційний процес. Саме тому доцільно зменшувати

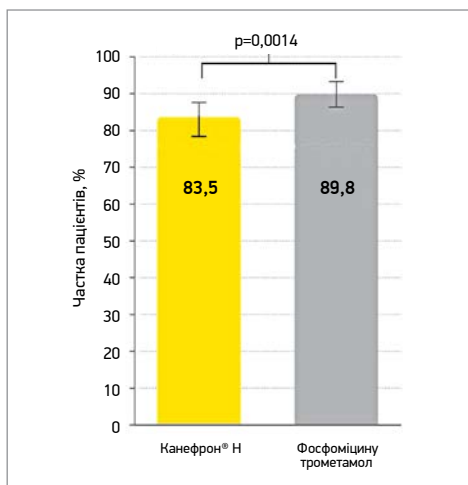


Рис. 1. Частка пацієнтів груп Канефрону Н та фосфоміцину трометамолу, які не потребували додаткової АБТ



Ф. Вагенленер

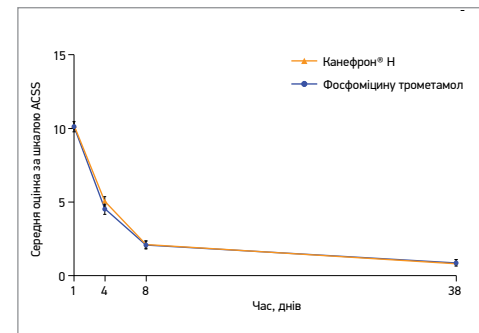


Рис. 2. Динаміка середньої оцінки за шкалою ACSS для Канефрону Н та фосфоміцину трометамолу

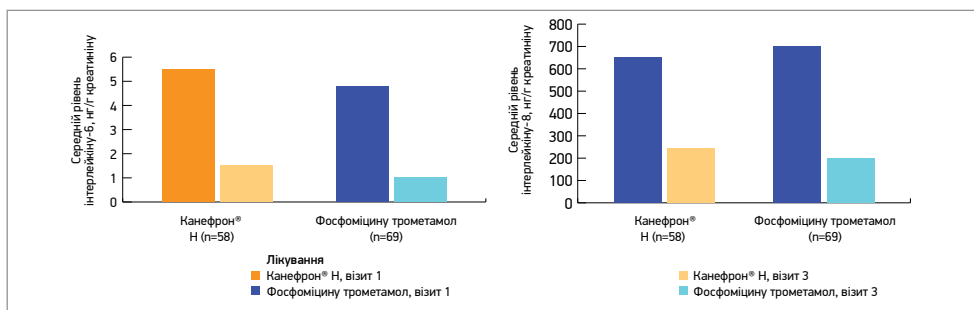


Рис. 3. Зниження вмісту прозапальних інтерлейкінів 6 та 8 у групах Канефрону Н та фосфоміцину трометамолу

загальне споживання АБ, насамперед за поширених інфекцій – наприклад, при неускладнених інфекціях сечовивідних шляхів (ІСШ).

На найпоширенішу ІСШ – гострий цистит – щороку страждає ~10% жінок світу, а в постменопаузальній популяції цей показник є ще вищим і становить >20%. Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урології, при неускладнених ІСШ слід застосовувати т. зв. нішеві АБ, тобто препарати, які застосовуються лише за цього показання. До цієї групи належать фосфоміцину трометамол, нітрофурантоїн і півмедцилінам, а в деяких регіонах (це залежить від рівня резистентності) – триметоприм та триметоприм/сульфаметоксазол. Натомість фторхінолони за таких інфекцій не показані. Якщо перша лінія терапії виявилася неефективною, застосовують цефалоспори (наприклад, цефадроксил).

Однак кожен АБ (навіть вузького спектра, як-от фосфоміцину трометамол або нітрофурантоїн) чинить вплив на мікробіом. У дослідженні А. Gessner і співавт. (2020) порівняли вплив різних препаратів (фосфоміцину трометамолу, нітрофурантоїну та фітопрепарату ВНО 1045, що в Україні представлений препаратом Канефрон® Н) на мікробіом кишечника щурів. Виявилось, що навіть нішеві АБ значно змінюють співвідношення різних бактерійних родів у складі мікробіому; натомість ефект Канефрону Н приблизно відповідає ефекту води, тобто Канефрон® Н не чинить жодного несприятливого впливу.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому авторському дослідженні Ф. Вагенленера та співавт. (2018) взяли участь >600 пацієнтів із неускладненим циститом, яких було рандомізовано в групи Канефрону Н 3 р/добу 7 днів та одноразового прийому 3 г фосфоміцину трометамолу. Наприкінці періоду дослідження не було виявлено статистично достовірної різниці між групами за показником частки успішного лікування. 83,5% пацієнтів групи Канефрону Н і 89,8% хворих групи фосфоміцину трометамолу не потребували додаткової антибіотикотерапії (АБТ) (різниця недостовірною; p=0,0014) (рис. 1).

Також протягом усього періоду лікування та через 38 днів від початку дослідження не було зафіксовано міжгрупової різниці за шкалою оцінки симптомів гострого циститу (ACSS), тобто динаміка покращення виявилася аналогічною (рис. 2).

Крім оцінки клінічної ефективності Канефрону® Н та фосфоміцину трометамолу, вивчався також їхній вплив на рівні цитокінів у сечі. Канефрон® Н забезпечував аналогічне фосфоміцину трометамолу зниження вмісту прозапальних інтерлейкінів 6 та 8 у сечі пацієнтів з ІСШ (рис. 3) (Butler D. et al., 2023).

Цікаво, що Канефрон® Н також протидіє рецидивам ІСШ. Порівняно з АБ Канефрон® Н зменшував імовірність повторного встановлення діагнозу ІСШ упродовж 30-365 днів після курсу лікування. Цей протирецидивний ефект спостерігався і в загальній групі пацієнтів, і в окремих підгрупах (жінки/чоловіки, особи віком <40/41-60/>60 років) (Holler M. et al., 2021). Отже, для лікування гострих спорадичних випадків неускладненого циститу доцільно використовувати не АБТ, а Канефрон® Н, який не лише усуває поточну проблему, а й запобігає її повторному виникненню.

Загалом, за даними метааналізу У. Kausner і співавт. (2022), у >60% пацієнтів з ІСШ можна уникнути застосування АБ за допомогою різних стратегій дії – наприклад, використання фітопрепаратів (Канефрону Н).

## Висновки

1. Проблема АБР продовжує наростати в усьому світі, а розроблення АБ неспроможне забезпечити люду достатню кількість нових діючих речовин.

2. Поширеність АБР напряму залежить від глобального споживання АБ, тому стратегії обмеження їх призначення є надзвичайно важливими.

3. При неускладнених ІСШ для запобігання АБР доцільно застосовувати фітопрепарати (Канефрон® Н).

Підготувала Лариса Стрільчук



**Дослідження III фази: Канефрон® Н (ВНО 1045) як монотерапія в лікуванні гострого неускладненого циститу**

**Результати клінічного дослідження\*: Канефрон® Н (ВНО 1045) продемонстрував не меншу ефективність порівняно з антибіотиком**

Склад препарату **Канефрон® Н** (таблетки) — спеціальний екстракт ВНО 1045 з листя розмарину, трави золототисячника та кореня любистку

Для розповсюдження у спеціалізованих видавництвах, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.  
Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краліть оболонка: 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.  
Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення.  
Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Літтична виража у стадії загострення. Краліть не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для дуричної терапії нирок, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепта.  
\*Wagenlener et al.: Неантибіотична рослинна терапія (ВНО 1045) в порівнянні з антибіотичною терапією (фосфоміцину трометамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій мочевих шляхів: у жінок, подвійне сліпе в паралельних групах рандомізоване багатовіснє дослідження на нижній ефективності фази III. Урол Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159/000493087. Epub 2018 May.  
Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: РП № ІІІ/4708/02/01 від 20.10.2021; Канефрон® Н краліть оральні: РП ІІІ/4708/01/01 від 20.10.2021.  
Виробник: Біоноріка СЕ (Німеччина), ТОВ «Біоноріка», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.



О.М. Барна, д.м.н., завідувачка кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Корекція менопаузальних розладів у пацієнток із надлишковою масою тіла в практиці сімейного лікаря



О.М. Барна

Питання корекції менопаузальних розладів і пов'язаних з ними станів є надзвичайно важливими в практиці сімейного лікаря. Збільшення тривалості життя та працездатного віку набувають не лише медичного, а й соціально-економічного значення як в Україні, так і в світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у більшості країн світу тривалість життя жінок віком >50 років коливається від 27 до 32 років, тобто  $\approx 1/3$  свого життя кожна жінка перебуває у гіпоестрогенному стані. За прогнозами ВООЗ, до 2030 р. у світі в періоді постменопаузи перебуватиме 1,2 млрд жінок, що становитиме  $\approx 1/6$  населення планети. Зокрема, серед українських жінок у періоді постменопаузи перебуватиме майже половина – 13,2 млн [1].

Клімактеричний (менопаузальний) період хронологічно поділяється на:

- пременопаузу (із 45 років);
- перименопаузу – перехід у менопаузу, який зазвичай триває 4 роки (в середньому із 48 до 52 років);
- менопаузу (в білих представниць європеїдної раси з етнічними та регіональними відмінностями менопауза в середньому настає у віці 51 року);
- постменопаузу (до 65 років).

Менопаузою вважається остання менструація, яка визначається за умови аменореї протягом подальших 12 міс, тому вона є ретроспективним клінічним діагнозом. Менопауза у віці <40 років розглядається як передчасна, незалежно від природного походження чи виникнення внаслідок операції або іншого втручання (наприклад, хіміотерапії). Клінічні наслідки менопаузи та її лікування у віці <40 років відрізняються від менопаузи у віці >40 років і є критичнішими.

## Патогенез менопаузальних розладів

Клінічні симптоми, зокрема припливи, які виникають у клімактеричний період, пов'язані зі зміною рівня статевих гормонів в організмі жінки: зниженням рівня естрогенів і збільшенням рівня лютеїнізуючого гормону. Оскільки до естрогенів чутливі практично всі органи та системи організму, наслідок цих гормональних змін є досить широким, адже зміни рівня естрогенів впливають на зовнішній вигляд жінки, обмін речовин, гомеостаз, її психіку тощо.

Зупинимось детальніше на питанні, чому жінки в менопаузі набирають масу тіла. Насамперед це пов'язано зі зниженням гормональної активності гіпоталамуса та гіпофіза, які регулюють менструальний цикл, що зумовлює втрату функції яєчників, припинення секреції статевих гормонів (естрогенів і прогестерону). Зі зниженням концентрації естрогенів в організмі пов'язують не лише урогенітальні розлади, вагінальну сухість, вазомоторні симптоми, емоційно-психічні порушення, а й ожиріння. Ключова роль у патогенезі ожиріння в період менопаузи належить саме дефіциту естрогенів, який обумовлює зменшення інтенсивності ліполізу, що спричиняє накопичення жирової тканини (здебільшого в ділянці передньої черевної стінки). Крім того, збільшення маси тіла після настання менопаузи обумовлене зниженням фізичної активності, навантажень і природним старінням як таким, що сприяє уповільненню процесу «спалювання» калорій. Ступінь зниження швидкості метаболізму «в спокої» після менопаузи відповідає накопиченню енергії 60 000-80 000 кДж/рік, що еквівалентно збільшенню маси тіла на 3-4 кг. При тривалому спостереженні за жінками показано, що в період постменопаузи швидкість метаболізму «в спокої» знижується на  $\approx 420$  кДж/день.

Чим небезпечні ожиріння та метаболічний синдром саме в менопаузальному віці? Один із найнебезпечніших наслідків менопаузи – метаболічний синдром, який включає абдомінальний тип ожиріння, артеріальну гіпертензію, інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози та дисліпідемію, що зрештою зумовлює серцево-судинні захворювання (ССЗ).

Доведено, що ожиріння та метаболічний синдром зустрічаються в жінок у цей період у 3 рази частіше, ніж до менопаузи. Менопауза є незалежним прогностичним фактором метаболічного синдрому. Її настання спричиняє підвищення в 2-3 рази ризику смерті жінок у клімактеричний період порівняно із чоловіками того самого віку. З огляду на те що середній вік настання менопаузи становить  $\approx 50$  років (очікувана тривалість життя для жінок –  $\approx 75$  років), це означає, що більшість жінок майже  $1/2$  свого життя проводять у стані дефіциту естрогенів, отже, підвищеного серцево-судинного ризику. Останній (незалежно від метаболічного синдрому) збільшується в період менопаузи внаслідок дефіциту естрогенів, отже, утворюється т. зв. хибне коло.

## Діагностика клімактеричного синдрому

У перебігу клімактеричного синдрому виокремлюють ранні, середньочасні та пізні клінічні симптоми.

- До ранніх симптомів належать:
- вазомоторні (припливи жару, підвищена пітливість, головний біль, гіпо- або гіпертензія, озноб, пришвидшене серцебиття);
  - емоційно-психічні (подрозливість, сонливість, слабкість, неспокій, депресія, забудькуватість, неуважність, зниження лібідо);
  - гінекологічні (нерегулярні менструації).
- У здорових жінок віком >45 років із менопаузальними симптомами діагностика перименопаузи та менопаузи проводиться без призначення лабораторних досліджень:
- діагностика перименопаузи – на підставі вазомоторних симптомів і нерегулярних менструацій;

• діагностика менопаузи – на підставі відсутності менструацій щонайменше протягом 12 міс у здорових жінок, які не приймали гормональних контрацептивів, або на підставі появи вищезазначених симптомів у жінок, котрим проведено гістеректомію.

Отже, жінку із клімактеричним синдромом розпізнати досить легко. Вона скаржиться на припливи жару до обличчя, голови, верхньої ділянки тіла, що супроводжуються пітливістю, запамороченням, прискореним серцебиттям. Припливи частішають вночі (у весняно-осінню пору). Виразність і частота припливів є різною (до 30 на добу). Через сильні припливи та пітливість, що зумовлюють пробудження жінки вночі, порушується сон. У таких пацієнток можливі лабільність артеріального тиску (коливання від низьких до високих показників), швидкий набір маси тіла при звичайних фізичних навантаженнях і харчуванні, спостерігаються слабкість, швидка стомлюваність, дратівливість.

Небезпека клімактеричного синдрому полягає ще й у тому, що за ранніми симптомами виникають т. зв. середньочасні симптоми:

- сечостатеві порушення як наслідок генітоуретральної атрофії та вікових змін шкіри, а також її додатків (нетримання сечі, дизурія, стійкі абактеріальні й інфекційні цистоуретрити, вагініти, кольпіти тощо);
  - ураження слизових та шкіри (атрофія, сприйнятливості до інфекцій і запалення, стоншення епітелію), внаслідок чого виникають сухість, зморшки шкіри, ламкість нігтів, сухість, випадіння волосся;
  - зміни органа зору (синдром сухих очей, прогресування катаракти).
- Найнебезпечнішими для прогнозу є пізні обмінні порушення, які теж пов'язані з дефіцитом естрогенів, хоча їх рідко пов'язують

Таблиця. Організація медичної допомоги пацієнткам із менопаузальними порушеннями на етапі первинної медичної допомоги [2]

Заходи	Обґрунтування	Необхідні дії
<i>Первинна медична допомога</i>		
<i>Профілактика</i>		
Профілактичні заходи, спрямовані на охорону здоров'я жінок у пре-, пери-, постменопаузальному періоді	З огляду на те що на сьогодні немає жодних достовірних ознак, які прогнозували б кількість, тяжкість та тривалість менопаузальних розладів, слід зосереджувати увагу всіх жінок на дотриманні здорового способу життя як на складовій первинної профілактики тяжких менопаузальних порушень	<b>Обов'язкові:</b> проведення інформаційної роботи серед жінок щодо здорового способу життя, включаючи регулярне фізичне навантаження, споживання кальцію / вітаміну D, відмови від куріння, надмірного споживання алкоголю та кофеїну, підтримання оптимальної маси тіла, зменшення стресу
<i>Діагностика</i>		
Діагностичні заходи, спрямовані на виявлення суб'єктивних та об'єктивних ознак менопаузальних порушень	Діагноз перименопаузи та менопаузи не потребує лабораторних гормональних досліджень для більшості здорових жінок віком >45 років	<b>Обов'язкові:</b> опитування всіх жінок віком $\geq 40$ років щодо виявлення менопаузального синдрому; скерування до лікаря-спеціаліста (лікар акушер-гінеколог) жінок із симптомами менопаузи віком від 40 до 45 років; опитування пацієнток щодо наявності супутніх захворювань; оцінка ризиків: раку молочної залози (додаток 8 наказу Міністерства охорони здоров'я України від 17.06.2022 р. № 1039), тромбоемболій та захворювань серцево-судинної системи (додаток 7 наказу Міністерства охорони здоров'я України від 17.06.2022 р. № 1039), остеопорозу (за допомогою онлайн-інструмента FRAX: <a href="https://www.sheffield.ac.uk/FRAX">https://www.sheffield.ac.uk/FRAX</a> , цукрового діабету; скерування для проведення маммографії. <b>Бажані:</b> обговорити з жінками важливість дотримання регулярності скринінгових обстежень, у т. ч. цервікального скринінгу, колоноскопії
<i>Лікування</i>		
Лікування пацієнток із менопаузальними порушеннями проводиться лікарем загальної практики – сімейним лікарем і здійснюється із застосуванням немедикаментозних методів і засобів фармакотерапії	Доведено, що своєчасна комплексна медична допомога пацієнткам із менопаузальними порушеннями в більшості випадків дозволяє досягти значного терапевтичного ефекту, поліпшити соціальні функції та якість життя	<b>Обов'язкові:</b> надати повноцінну інформацію жінкам із менопаузальними порушеннями та членам їхніх сімей або опікунам (за потреби), що включатиме пояснення стадій менопаузи, загальні симптоми, зміну способу життя та методи, які могли б допомогти покращити загальний стан здоров'я і самопочуття жінки, переваги й ризики лікування симптомів менопаузи, віддалені наслідки впливу менопаузи на здоров'я; призначення негормональних лікарських засобів; гормональне лікування симптомів менопаузи призначається лікарем акушером-гінекологом; лікування супутньої патології призначається відповідними спеціалістами згідно із чинними галузевими стандартами медичної допомоги; лікар загальної практики – сімейний лікар контролює своєчасне виконання призначень лікаря-спеціаліста
<i>Спостереження за результатами лікування</i>		
Пацієнтки з перименопаузальними і менопаузальними розладами потребують спостереження в лікаря загальної практики – сімейного лікаря, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнткою рекомендацій спеціалістів	Доведено, що менопауза є фактором ризику розвитку в пацієнток ССЗ, остеопорозу, когнітивних розладів, порушень сну та деяких видів раку	Надання рекомендацій щодо ведення здорового способу життя, регулярних фізичних навантажень та раціонального харчування; призначення огляду лікуючого лікаря акушера-гінеколога через 3, 6 та 12 міс після початку лікування для оцінки його ефективності та прихильності до лікування; надалі огляд проводиться щороку, якщо немає клінічних показань для огляду раніше (неефективність лікування, побічні ефекти або несприятливі явища) (додаток 6 наказу Міністерства охорони здоров'я України від 17.06.2022 р. № 1039)

із цими змінами, оскільки вони (як віддалені в часі, так і в патогенезі) мають вплив не лише естрогенів.

До них належать:

- остеопороз (остеопоротичні переломи);
- ССЗ (стенокардія, інфаркт міокарда, інсульт);
- депресії;
- хвороба Альцгеймера.

### Роль сімейного лікаря в корекції менопаузальних розладів

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді», затвердженом наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17.06.2022 р. № 1039, на етапі надання первинної медичної допомоги пацієнткам із менопаузальними порушеннями сімейний лікар проводить такі заходи (табл.):

- 1) профілактичні: роз'яснювальна робота серед жінок щодо здорового способу життя, включаючи регулярне фізичне навантаження, споживання кальцію / вітаміну D, відмови від куріння, надмірного споживання алкоголю та кофеїну, підтримання оптимальної маси тіла й зменшення стресу;
- 2) діагностичні:
  - опитування усіх жінок віком  $\geq 40$  років щодо виявлення менопаузального синдрому;
  - скерування до лікаря-спеціаліста (лікар акушер-гінеколог) жінок із симптомами менопаузи віком від 40 до 45 років;
  - опитування пацієнток щодо наявності супутніх захворювань;
  - оцінка ризиків раку молочної залози, тромбоемболій та захворювань серцево-судинної системи, остеопорозу (за допомогою онлайн-інструмента FRAX: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>), цукрового діабету;
  - скерування для проведення мамографії.

Також бажано обговорювати із жінками важливість дотримання регулярності скринінгових обстежень, у т. ч. цервікального скринінгу, колоноскопії тощо;

- 3) лікування:
  - надання повноцінної інформації жінкам із менопаузальними порушеннями та членам їхніх сімей або опікунам (за потреби), що включатиме пояснення стадій менопаузи, загальні симптоми, зміну способу життя і методи, які могли б допомогти покращити загальний стан здоров'я, самопочуття жінки, переваги й ризики лікування симптомів менопаузи, віддалені наслідки впливу менопаузи на здоров'я;
  - призначення негормональних лікарських засобів;
  - гормональне лікування симптомів менопаузи призначається лікарем акушером-гінекологом;
  - лікування супутньої патології призначається відповідними спеціалістами згідно із чинними галузевими стандартами медичної допомоги;
  - контроль своєчасного виконання призначень лікаря-спеціаліста;

- 4) спостереження за результатами лікування:
  - надання рекомендацій щодо ведення здорового способу життя, регулярних фізичних навантажень та раціонального харчування;
  - призначення огляду лікуючого лікаря акушера-гінеколога через 3, 6 та 12 міс після початку лікування для оцінки його ефективності й прихильності до лікування;
  - надалі – огляд проводиться щороку, якщо немає клінічних показань для огляду раніше (неефективність лікування, побічні ефекти або несприятливі явища) [2].

### Лікування менопаузальних розладів

Сучасні підходи до терапії клімактеричного синдрому базуються на індивідуальному підході та включають:

- 1) менопаузальну гормональну терапію (МГТ) – різні дози, режими та шляхи введення естрогенів (у т. ч. синтетичних), прогестерону, препаратів із гормоноподібною дією (тиболом);
- 2) модулятори естрогенових рецепторів;
- 3) фітотерапію: фітоестрогени, фітомодулятори естрогенових рецепторів;
- 4) гомеопатичні препарати;
- 5) іншу симптоматичну терапію (клонідин, метилдопа, белергал тощо).

### Менопаузальна гормональна терапія

Золотим стандартом лікування менопаузальних порушень є МГТ. Вона вважається найефективнішою терапією вазомоторних симптомів та урогенітальної атрофії. Під час її застосування можуть зменшуватися інші симптоми, пов'язані з менопаузою: наприклад, біль у суглобах та м'язах, коливання настрою, порушення сну і статева дисфункція (включаючи знижене лібідо). Також можуть підвищуватися якість життя та статевої функції. Прийом індивідуалізованої МГТ (включаючи андрогенні препарати, за показаннями) може покращити сексуальність та загальну якість життя.

Не слід рекомендувати МГТ без чітких показань до використання, тобто значимих симптомів або фізичних ефектів дефіциту естрогену.

### Абсолютні протипоказання до призначення МГТ:

- діагностований у минулому або підозра на рак молочної залози;
- діагностовані в минулому чи підозра на естрогенозалежні злоякісні пухлини (наприклад, рак ендометрію III, IV ст. і низькодиференційований рак ендометрію);
- встановлені прогестагенозалежні новоутворення (наприклад, менінгіома) або підозра на них;
- вагінальні кровотечі нез'ясованого генезу;
- нелікована гіперплазія ендометрію;
- наявна венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен);
- тромбоемболія легеневої артерії або венозна тромбоемболія в минулому;
- відомі тромбофілії (наприклад, дефіцит протеїну С, S або антитромбіну III);
- активні чи нещодавні тромбоемболічні захворювання артерій (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда);
- гострі захворювання печінки, а також наявність захворювань печінки в минулому, якщо показники її функції не нормалізувалися;
- відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- порфірія.

### Відносні протипоказання до призначення МГТ:

- лейоміома матки;
- ендометріоз;
- мігрень;
- сімейна гіпертригліцеридемія;
- жовчнокам'яна хвороба;
- епілепсія;
- підвищений ризик розвитку раку молочної залози;
- рак ендометрію I та II ст.

Ризики та переваги МГТ відрізняються для жінок у період менопаузального переходу порівняно із жінками старшого віку. В жінок, які мають спонтанну чи ятрогенну менопаузу у віці <45 років (і, зокрема, до 40 років), спостерігається високий ризик розвитку ССЗ, остеопорозу та підвищений ризик афективних розладів, деменції. МГТ може зменшити симптоми та зберегти щільність кісток; рекомендується щонайменше до досягнення середнього віку менопаузи.

МГТ потрібно розглядати як складову загальної стратегії, включаючи рекомендації з модифікації способу життя стосовно харчування, вправ, припинення куріння та безпечного рівня споживання алкоголю, для підтримки здоров'я жінок у період перименопаузи. МГТ необхідно індивідуалізувати й адаптувати відповідно до симптомів і необхідності їхньої профілактики, особистого та сімейного анамнезу, результатів відповідних досліджень, побажань, очікувань жінок. Така терапія включає широкий діапазон гормональних препаратів і шляхів введення (перорально, місцево, трансдермально) з потенційно різними ризиками та перевагами.

Жінкам, котрі приймають МГТ, необхідно не рідше 1 р/рік проходити обстеження, яке має включати фізикальний огляд, оновлення особистого та сімейного анамнезу, відповідні лабораторні й візуалізаційні дослідження, проводити обговорення з консультуючим лікарем способу життя та стратегії з профілактики або лікування хронічних захворювань. Наразі не існує показань для посиленого мамографічного та цитологічного скринінгу.

Що стосується тривалості МГТ, то дані, отримані в дослідженні WHI (Women's Health

Initiative) та інших випробуваннях, підтверджують безпечне її застосування протягом 5 років у здорових жінок, котрі розпочали лікування у віці <60 років. Після 60 років або після 10 років від настання менопаузи призначення МГТ вважається недоцільним.

Рішення про продовження або припинення терапії має ухвалювати на власний розсуд жінка чи акушер-гінеколог, який її консулює, залежно від конкретних цілей та об'єктивної оцінки індивідуальних переваг і ризиків [1].

### Фітотерапія клімактеричного синдрому

За наявності протипоказань до призначення МГТ або відсутності прихильності до неї жінки альтернативним лікуванням клімактеричного синдрому може бути фітотерапія, яку може призначати сімейний лікар.

Фітотерапія менопаузальних розладів залежно від механізму дії поділяється на:

- фітоестрогени, що діють як естрогени, – ізофлавоноїди (продукти сої);
- фітомодулятори естрогенових рецепторів (фітоSERMs), які діють як ліганди, – конкурують з естрадіолом за естрогенові рецептори, а також можуть діяти як агоністи чи антагоністи естрогенових рецепторів (препарати циміцифуги);
- додаткові середники із симптоматичною дією.

При призначенні фітотерапії за менопаузальних розладів можна досягти низки позитивних ефектів: зменшення ранніх клімактеричних симптомів; позитивний вплив на остеопороз; зниження серцево-судинного ризику (в популяціях, які споживають багато сої, спостерігався менший рівень захворюваності на ішемічну хворобу серця (ІХС) як у чоловіків, так і в жінок). Окрім того, в разі застосування фітопрепаратів відсутнє підвищення онкологічного ризику, не виникають циклічні кровотечі й інші побічні ефекти, що значно підвищує прихильність жінок до цього виду терапії.

З метою корекції менопаузальних симптомів і метаболічних порушень ліпідного та вуглеводного обміну доцільно призначати фітокомплекси, вироблені зі стандартизованих

рослинних екстрактів відповідно до міжнародних стандартів ISO/НАССР. Таким критерієм якості відповідає новий фітокомплекс Меномедін<sup>®</sup>-М, який містить екстракт цисусу чотирикутного (*Cissus quadrangularis*), екстракт насіння африканського манго (*Irvingia gabonensis*), екстракт дуднику (*Angelica sinensis*), екстракт кореневища циміцифуги (*Cimicifuga racemosa*).

Завдяки своїм компонентам різноспрямованої дії Меномедін<sup>®</sup>-М:

- полегшує симптоми в період менопаузи (припливи, дратівливість, нічна пітливість, порушення сну, різкі зміни настрою тощо);
- контролює масу тіла;
- коригує метаболічні розлади;
- чинить профілактичну дію на розвиток менопаузального остеопорозу.

Засіб рекомендують дорослим жінкам по 1-2 капсули/добу курсом не менше 3 міс.

Розглянемо окремо склад, механізм дії, терапевтичні ефекти та результати клінічних досліджень кожного з рослинних компонентів дієтичної добавки Меномедін<sup>®</sup>-М.

### Екстракт кореневища циміцифуги

Екстракт кореневища циміцифуги є селективним модулятором рецептора естрогену [3-8]. У клінічних дослідженнях було показано, що екстракт циміцифуги чинить тканиноспецифічну дію; поводиться як агоніст естрогену в певних тканинах [4-6] і як антагоніст естрогену в інших тканинах [7, 8]. За результатами цих досліджень можна зробити висновок, що екстракт кореневища циміцифуги діє як селективний модулятор рецептора естрогену (SERM). Він є ідеальним SERM, тобто діє як естроген на кістки та мозок, але не діє так само на матку і груди [3]. Циміцифуга проявляє селективну естрогенрецепторну моделювальну активність через дофамінергічні та серотонінергічні механізми. Вона знижує вироблення гонадотропних гормонів, що дозволяє зменшити вазомоторні прояви, тобто

Продовження на стор. 26.

**МЕНОМЕДІН<sup>®</sup>-М** НАТУРАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ПРИ МЕНОПАУЗІ,  
СПРИЯЄ НОРМАЛІЗАЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ ТА КОНТРОЛЮ ВАГИ

- **КОРЕГУЄ МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ, СПРИЯЄ НОРМАЛІЗАЦІЇ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ЖІНОК МЕНОПАУЗАЛЬНОГО І ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ** 1,2,7-10
- **ДОПОМОГАЄ КОНТРОЛЮВАТИ ВАГУ ТА СПРИЯЄ ЇЇ ЗНИЖЕННЮ** 1,2,7,8
- **СПРИЯЄ АДАПТАЦІЇ ЖІНОЧОГО ОРГАНІЗМУ ДО ВІКОВИХ ЗМІН У ПЕРІОД ГОРМОНАЛЬНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ТА ЗМЕНШУЄ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНУ СИМПТОМАТИКУ ПРОЯВІВ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ** 9,10
- **ЗНИЖУЄ РИЗИКИ РОЗВИТКУ ОСТЕОПОРОЗУ ТА ПОКРАЩУЄ МІНЕРАЛЬНУ ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ** 3-6

**МЕНОМЕДІН<sup>®</sup>-М** РЕКОМЕНДОВАНИЙ ЯК ДОДАТКОВЕ ДЖЕРЕЛО БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ, ЩО СПРИЯЮТЬ АДАПТАЦІЇ ЖІНОЧОГО ОРГАНІЗМУ ДО ВІКОВИХ ЗМІН У ПЕРІОД ГОРМОНАЛЬНОЇ ПЕРЕБУДОВИ

**Склад: 1 капсула містить: ЕКСТРАКТ ЦИСУСУ ЧОТИРИКУТНОГО – 300 МГ, ЕКСТРАКТ НАСІННЯ АФРИКАНСЬКОГО МАНГО – 100 МГ, ЕКСТРАКТ ДУДНИКУ – 45 МГ, ЕКСТРАКТ ЦИМІЦИФУГИ – 25 МГ**

1. SAIKAI CHAYTEE AND OTHER./RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL Sci Rep., 2021 JAN 21;11(1):2008.
2. JULIUS E OBEN, JUDITH L NGONDI, CLAUDIA N MOMO, GABRIEL A AGBOR. LIPIDS HEALTH DIS. 2008; 7: 12.
3. JASPREET KAUR AND OTHER. CHIT REV THEOR DRUG CARRIER SYST. 2021;38(5):27-51.
4. HEMAL R. AND OHER. AYU. 2015 APR-JUN; 36(2): 169-173.
5. DUENPIM PARISUTHIMAN AND OHER. IN VITRO CELL DEV BIOL ANIM. 2009 MAR-APR;45(3-4):194-200.
6. ZAFFAR AZAM AND OTHER. CELLS. 2023 JAN; 12(2): 216.
7. AZANTS AND OTHER. FUNCTIONAL FOODS IN HEALTH AND DISEASE 2015; 5(6):200-208.
8. JUDITH L NGONDI AND OTHER. LIPIDS HEALTH DIS. 2009; 8: 7.
9. SRADHANAL MONAPTRA, ASHIF IQBAL AND OTHER. PHARMACEUTICALS (BASEL). 2022 MAR; 15(3): 278.
10. CLARA CIRCOSTA, RITA DE PASQUALE AND OTHER. AUGUST 2006. PHYTOTHERAPY RESEARCH 20(8):665-9.

**Вироблено в Україні у відповідності до міжнародних стандартів ISO/НАССР**  
ДОБАВКА ДІЄТИЧНА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ. ПЕРЕД ВЖИВАННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЯ З ЛИСТОМ-ВКЛАДИШЕМ ТА ПРОКОНСУЛЬТУЙТЕСЯ З ЛІКАРЕМ. ТУ У 10.8-30112347-022:2023

**ТОВ НУТРИМЕД** ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ Україна  
Т 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA



О.М. Барна, д.м.н., завідувачка кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

## Корекція менопаузальних розладів у пацієнток із надлишковою масою тіла в практиці сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 24.

дуже добре контролює ранні симптоми менопаузи, як-от вазомоторні припливи жару, нічна пітливість, психічні розлади (зменшує емоційну лабільність, покращує сон). Як зазначалося вище, тритерпени, що входять до складу екстракту кореневища циміцифуги, захищають кісткову тканину: запобігають ушкодженню остеобластів, збільшують їхній ріст, покращують вміст колагену, мінералізацію кісток. Окрім того, екстракт кореневища циміцифуги знижує больовий синдром під час менструацій у перименопаузі.

### Екстракт цисусу чотирикутного

Екстракт цисусу чотирикутного впливає на ферменти (ліпазу,  $\alpha$ -амілазу,  $\alpha$ -глюкозидазу), які мають вирішальне значення для травлення та засвоєння жирів і вуглеводів, за рахунок чого він проявляє такі ефекти:

- регулює вироблення адипонектину та лептину [9, 10];
- чинить антисклеротичну дію, знижує рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [9];
- знижує рівень глюкози в крові та покращує чутливість до інсуліну [8, 9];
- регулює співвідношення остеобластів і остеокластів, покращуючи мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) [11-15];
- сприяє нормалізації метаболізму, схудненню та подальшому контролю маси тіла [9-15].

Механізм дії цисусу за ожиріння реалізується здебільшого через підвищення рівня адипонектину – гормона, що синтезується та секретується білою жировою тканиною (переважає адипоцитами). Його секреція стимулюється інсуліном і знижується при ожирінні. Адипонектин виконує захисну функцію проти гіперглікемії, інсулінорезистентності й атеросклерозу (АС), модулює чутливість до інсуліну та гомеостаз глюкози. Оптиміальний рівень адипонектину – єдиний захисний фактор, що зменшує інсулінорезистентність як у жировій тканині, так і в печінці та м'язах. Крім того, адипонектин захищає від розвитку низки інших захворювань – протидіє накопиченню жирів у стінках артерій, зменшуючи ймовірність утворення тромбів, які можуть спричинити інфаркт міокарда. Отже, через наявність інсуліносенситивізаційного ефекту екстракт цисусу чотирикутного можна розглядати як альтернативу синтетичного агоніста рецепторів адипонектину (AdipoRon) і використовувати для покращення чутливості до інсуліну в жінок у пери-/постменопаузі з метаболічним синдромом.

Чому такий важливий адипонектин? Він проявляє низку протекторних ефектів:

- 1) **метаболічний захист.** У людей з висцеральним ожирінням нижчий рівень адипонектину пов'язаний з метаболічним синдромом, ендокринними хворобами та ССЗ. Рівень адипонектину – незалежний фактор ризику ССЗ. Його концентрація має чітку негативну кореляцію з коефіцієнтом атерогенності, рівнем тригліцеридів, прозапальних цитокінів. Адипонектин захищає печінку, знижує її інсулінорезистентність, запалення і фіброз [15];
- 2) **протизапальний захист.** Адипонектин знижує рівень прозапальних цитокінів, пригнічує прозапальні функції макрофагів і CD<sup>4+</sup> лімфоцитів, знижує адгезію;
- 3) **захист ендотелію.** Адипонектин – це «майстер» із захисту епітелію судин (як унаслідок хвороб, так і віку). Він знижує адгезію моноцитів, гальмує проліферацію клітин гладких м'язів у судинній стінці, що реалізується в потужному антиатерогенному ефекті. Адипонектин стимулює утворення оксиду азоту (NO), пригнічує активацію ендотеліальних клітин, інгібує TNF-індуковану експресію адгезійних молекул;

4) **протионкогенний захист.** Адипонектин має антипроліферативні й онкозахисні властивості. Вважається, що підвищена частота розвитку раку в людей із надлишковою масою тіла пов'язана саме з його дефіцитом при ожирінні. Дефіцит адипонектину сприяє більш ранньому метастазуванню. Ракові клітини більшості пухлин мають рецептори до адипонектину; за впливу на них він гальмує проліферацію й ангиогенез, знижує адгезію;

5) **захист нирок.** У хворих на цукровий діабет низький рівень адипонектину сприяє розвитку діабетичної нефропатії, а його введення відновлює функцію ниркових клітин подоцитів;

6) **захист від стресу та депресії.** Помірні дози адипонектину покращують стан і знижують симптоми депресії. Агресивні стресові обставини знижують рівень адипонектину. Загалом нижчий рівень цього гормону пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку посттравматичного стресового розладу (ПТСР) після травматичної події.

Ефективність екстракту цисусу чотирикутного досліджувалася в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 67 пацієнток із надмірною масою тіла віком 25-60 років протягом 8 тиж. Пацієнти основної групи приймали 300 мг *Cissus quadrangularis*, контрольної – плацебо. Оцінка результатів проводилася шляхом декількох вимірювань маси тіла та жиру на початковому рівні й після дослідження, а також візуалізації тіла за допомогою рентгенівського поглинання подвійної енергії (DEXA) – золотого стандарту для оцінки відсотка жиру в організмі. Через 8 тиж пацієнти основної групи втратили в середньому 7,4 кг порівняно з 0,5 кг у групі плацебо; спостерігалось зменшення жиру в організмі на 12,8%, виміряне DEXA, порівняно зі збільшенням жиру в організмі на 0,3% у групі плацебо; зменшення окружності талії на 8,9% в основній групі порівняно зі зменшенням на 1,6% у контрольній групі; зменшення окружності стегон на 7,7% в основній групі порівняно зі зменшенням на 1,8% у групі плацебо. Крім того, в пацієнтів основної групи відзначалась статистично значуща покращення рівнів артеріального тиску, загального холестерину, тригліцеридів, лептину й адипонектину – двох гормонів, які допомагають регулювати насичення, апетит і метаболізм [15].

Механізм дії *Cissus quadrangularis* при остеопорозі у жінок у перименопаузі та постменопаузі пов'язаний з анаболічною дією, яку він чинить в остеобластах опосередковано через транскрипційну активність RUNX2, збільшує експресію мРНК факторів росту (IGF-I, IGF-II, IGF-IR), а також інгібує RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) через активацію NF- $\kappa$ B та MAPK. RANKL відіграє важливу роль у метаболізмі кісткової тканини, активуючи остеокласти. Крім того, *Cissus quadrangularis* підвищує мінералізацію кісток шляхом накопичення мукополісахаридів і збільшує мінеральну щільність кісткової тканини; знижує сироватковий рівень прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6 і TNF та гальмує втрату кісткової маси [17-20].

### Екстракт насіння африканського манго

Високий вміст розчинної клітковини в екстракті насіння африканського манго (*Irvingia gabonensis*) впливає на зниження концентрації холестерину, тригліцеридів і глюкози в плазмі, а ліпопротеїни, що містяться в ньому, інгібують ферменти гідролази, блокуючи активні центри чи змінюючи конфігурацію ферменту. За рахунок інгібіторної активності  $\alpha$ -амілази підтверджується антидіабетичний потенціал *Irvingia gabonensis* через її здатність знижувати рівень глюкози в крові натще.

За даними 4 баз даних (PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Central) було проведено

метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень, у яких досліджувалась вплив добавки екстракту насіння *Irvingia gabonensis* на антропометричні показники та серцево-судинні біомаркери в коливаючих дозуваннях добової дози від 100 до 1000 мг. Цей метааналіз показав значне зниження маси тіла та сприятливий вплив *Irvingia gabonensis* на рівень загального холестерину, ЛПНЩ, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів у плазмі крові.

Механізм дії екстракту насіння африканського манго реалізується через адипонектин (гормон, який виробляє жирові клітини, щоб збалансувати енергію, зменшити розмір жирових клітин, захистити клітини серця, судин) і через лептин (гормон, який впливає на мозок, регулюючи апетит, насичення, запаси жиру). Крім того, екстракт насіння африканського манго сприяє зменшенню рівня С-реактивного білка, загального холестерину, ЛПНЩ, а також поступовому всмоктуванню вуглеводів у кишечнику, що зменшує підвищення рівня глюкози в плазмі крові після прийому їжі. Клітковина насіння *Irvingia gabonensis* може зв'язуватися із жовчаними кислотами в кишечнику та виводити їх з організму із фекаліями, що зумовлює підвищення його потреби в більшій кількості холестерину для перетворення на жовчні кислоти, отже, зниження рівня загального холестерину й інших ліпідів у плазмі крові.

В 5 рецензованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участю >300 пацієнток було показано, що *Irvingia gabonensis* безпечно відновлює метаболічний стан і значно знижує масу тіла та покращує його склад – співвідношення жиру й м'язів. Так, у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 102 пацієнток із надмірною масою тіла, які приймали 150 мг екстракту насіння африканського манго 2 р/день перед їдою протягом 10 тиж, було показано, що група *Irvingia gabonensis* мала статистично значущі покращення маси тіла й складу тіла порівняно з контрольною групою. У цьому дослідженні отримано такі результати, опубліковані в *Lipids in Health and Disease*: пацієнти групи *Irvingia gabonensis* втратили в середньому 28 фунтів (12,7 кг), зменшили окружність талії на 6,7 дюйма (17 см) і кількість жиру в організмі на 18,4%. Крім того, зразки сироватки крові групи *Irvingia gabonensis* продемонстрували значне покращення рівня загального холестерину, ЛПНЩ, глюкози в крові, С-реактивного білка, адипонектину та лептину порівняно із групою плацебо. Схожі результати отримано ще в 3 додаткових клінічних дослідженнях за участю 160 пацієнток [21].

У 10-тижневому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 72 пацієнток з ожирінням і надмірною масою тіла (45,8% чоловіків; 54,2% жінок) порівнювалися результати в 3 групах (n=24): плацебо, *Cissus quadrangularis*, *Cissus quadrangularis* + *Irvingia gabonensis*. Усі пацієнти отримували по 1 капсулі препарату 2 р/день перед їдою. Під час цього дослідження їм не було запропоновано серйозних змін у дієті чи фізичних вправах. За результатами дослідження дві активні групи показали статистично значущу різницю за всіма 6 змінними до 10-го тижня порівняно із групою плацебо. Величина відмінностей була помітною до 4-го тижня та продовжувала збільшуватися протягом випробувального періоду (до 10-го тижня). Пацієнти із групи *Cissus quadrangularis* + *Irvingia gabonensis* втратили 6,0 см в окружності талії (5,8%) через 4 тиж і 21,9 см до 10-го тижня. Через 10 тиж середній розмір талії у групі *Cissus quadrangularis* + *Irvingia gabonensis* становив 82,4 проти 101,4 см у групі плацебо (p<0,0001) і 91,2 см у групі *Cissus quadrangularis* (p<0,001). З огляду на внутрішньогрупову середню відсоткову зміну від початкового рівня до 10 тиж комбіновані групи плацебо, *Cissus quadrangularis* і *Cissus quadrangularis* + *Irvingia gabonensis* втратили 1,0; 8,6 і 21,0% відповідно. Отже, група *Cissus quadrangularis* продемонструвала значне зниження всіх параметрів порівняно із групою плацебо. У групі *Cissus quadrangularis* + *Irvingia gabonensis* спостерігалось ще більше їхнє зниження. Дослідники дійшли висновку, що комбінація *Cissus quadrangularis* та *Irvingia gabonensis* чинить синергетичний ефект щодо зниження

рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і глюкози в плазмі крові натще порівняно з лише *Cissus quadrangularis*, створюючи в такий спосіб кращий антиатерогенний засіб. Саме тому таке поєднання має бути корисним і в лікуванні ожиріння та пов'язаних із ним ускладнень. Ефективність *Cissus quadrangularis* пов'язана із вмістом у ньому різних стероїдних компонентів, флавоноїду (3-О-альфа-L-рамнопіранозилкемпферолу), стильбену (3-(4-гідроксибензиліден)-2-(2,5-дигідроксифеніл)-1-(4-гідроксифеніл)індан-4,6-діол), а також 4 відомих структурно споріднених флавоноїдів та стильбену. Ці компоненти також мають здатність пригнічувати певні ферменти, як-от  $\alpha$ -амілаза, глюकोзидаза та ліпаза. *Irvingia gabonensis* має гіпохолестеринемічні, гіпоглікемічні, антиамілазні, антиліпазні й антиоксидантні властивості [22].

### Екстракт дуднику

Екстракт дуднику у своєму складі містить лігустилід, полісахариди, ферулову кислоту, завдяки яким полегшує вазомоторні клімактеричні прояви, покращує циркуляцію крові, чинить антиоксидантний, антисклеротичний, антиагрегантний, гіпотензивний ефекти. Крім того, *Angelica sinensis* перешкоджає втраті МЩКТ та остеопорозу, чинить м'яку седативну дію, знімає підвищену дратівливість і емоційну нестійкість [22].

### Висновки

Отже, Меномедін®-М містить комбінацію із синергічною дією екстрактів цисусу чотирикутного, насіння африканського манго, дуднику, циміцифуги, які сприяють фізіологічному й безпечному зменшенню симптомів менопаузи, контролю маси тіла, коригуванню метаболічних розладів, зниженню ризиків розвитку менопаузального остеопорозу, зменшенню кардіоваскулярних ризиків і покращенню якості життя жінки.

Цей фітокомплекс сприяє адаптації жіночого організму до вікових змін у період гормональної перебудови та зменшує нейровегетативну симптоматику проявів клімактеричного синдрому:

- має селективну естрогенорецепторну модульовальну активність;
- чинить м'який седативний вплив, знімає підвищену дратівливість і емоційну нестійкість;
- через дофамінергічні та серотонінергічні механізми знижує вироблення гонадотропних гормонів, що дозволяє зменшити вазомоторні прояви.

Меномедін®-М корегує метаболічні розлади, сприяє нормалізації показників ліпідного та вуглеводного обміну, допомагає контролювати масу тіла та сприяє її зниженню:

- регулює вироблення адипонектину, лептину;
- чинить антисклеротичний вплив, знижує загальний холестерин, ЛПНЩ;
- знижує рівень глюкози в плазмі крові та покращує чутливість до інсуліну;
- зменшує експресію адипогенних ферментів, що покращує ліпідний обмін;
- допомагає регулювати апетит та насичення.

Меномедін®-М також сприяє зниженню ризиків розвитку остеопорозу та покращує МЩКТ, захищаючи кісткову тканину, запобігаючи окислювальному ушкодженню остеобластів, збільшуючи їхній ріст, вміст колагену та мінералізацію.

Отже, питання корекції менопаузальних розладів є важливими з погляду сімейного лікаря, але водночас лікарі первинної ланки не завжди мають повне розуміння і знання щодо цього питання, а тому повинні постійно їх вдосконалювати. Згідно з відповідним Уніфікованим клінічним протоколом, сімейні лікарі проводять профілактику, діагностику, лікування менопаузальних розладів у межах їхньої компетенції. Оскільки гормональне лікування симптомів менопаузи призначається лікарем акушером-гінекологом, сімейний лікар має у своєму арсеналі застосування негормональних комплексів, серед яких чільне місце посідає Меномедін®-М.

Список літератури знаходиться в редакції.

# ПЕРЕВІРЕНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ МЕЛАТОНІНУ



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість без компромісів!*

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням потрібно обов'язково ознайомитися з інструкцією та проконсультуватися з лікарем. РП МОЗ України № UA/7898/01/01 з 21.11.2017.

САМОПІДВАЖАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я!



# Мелатонін як потенційний засіб корекції передменструального синдрому

**Передменструальний синдром (ПМС) – це поширений нейроендокринний розлад, який порушує фізичне та психічне здоров'я жінки. Більше половини жінок скаржаться на соматичний або емоційний дискомфорт під час лютеїнової фази менструального циклу [1].**

Мелатонін – гормон, що виробляється шишкоподібною залозою (епіфізом) і слугує синхронізатором «внутрішнього годинника» організму – центральної системи циркадного ритму, розташованої у супрахіазматичному ядрі переднього відділу гіпоталамуса [2]. Три десятиліття тому Паррі та його колеги виявили фазність секреції мелатоніну при ПМС [3]. Згодом було встановлено, що нічні коливання рівня мелатоніну супроводжуються змінами параметрів сну, емоцій і гормонів яєчників, а екзогенна добавка мелатоніну може частково компенсувати ці порушення [4, 5].

## Молекулярні основи ефектів мелатоніну

Експериментальні дослідження дозволили окреслити молекулярні механізми впливу мелатоніну на гормональний профіль, сон і психоемоційний стан, що можуть пояснити захисну та корекційну дію при ПМС (рис.). Дисбаланс статевих гормонів розглядається як центральна ланка патогенезу ПМС. Мелатонін може підвищувати рівні ферментів StAR, CYP11A1, експресію рецептора прогестерону A та знижувати рівень лютеїнізувального гормону й ароматази яєчників. За рахунок цього мелатонін може корегувати дисбаланс співвідношення естроген/прогестерон [6].

Добовий циркадний ритм (послідовність фаз «сон-активність») регулюється низкою циркадних генів, зокрема Per1/2, Cry1/2 та Nr1d1. Мелатонін може регулювати експресію цих генів, отже, в такий спосіб покращувати циркадний ритм і якість сну. Сигнальні шляхи інтерлейкінів IL-6, IL-1 $\beta$ , фактора некрозу пухлини (TNF), інтерферону IFN- $\gamma$ , mTOR і підвищення рівня кортикостерону беруть участь у запаленні й окислювальному стресі при ПМС. Мелатонін може пригнічувати ці процеси, що відіграє роль у нейропротекції та пояснює антидепресивний ефект [6]. Крім того, мелатонін впливає на ферментативну активність у нейронах: може підвищувати активність ацетилхолінстерази, моноаміноксидази та Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази, тому сприяє енергетичному метаболізму, діяльності нейронних мереж, задіяних у когнітивних функціях. Мелатонін може сприяти нейронній передачі шляхом підвищення рівня ГАМК і діяти як промотор нейротрофічних факторів, посилюючи сигнальний шлях BDNF-TrkB, експресію CREB/BDNF та GDNF, що пов'язано з покращенням циркадного ритму, нейропротекцією, протитривожним ефектом [6].

З погляду доказової медицини найвивченішими є ефекти мелатоніну на якість сну та психоемоційну сферу.

## Мелатонін пом'якшує порушення сну, спричинені ПМС

Жінки із ПМС часто скаржаться на розлади сну під час лютеїнової фази менструального циклу, включаючи проблеми із засинанням, безсоння, відсутність відчуття свіжості після сну та денну сонливість [7, 8]. Ці розлади є наслідками порушення циркадного циклу «сон-неспанья», зокрема через зниження рівня мелатоніну [9]. Екзогенний мелатонін давно застосовується для емпіричної терапії розладів сну. Докази ефективності, отримані в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), були систематизовані в метааналізах.

Метааналіз, проведений Auld і співавт. [10], спрямовувався на визначення величини ефекту в дослідженнях мелатоніну на поліпшення сну. Загалом 12 РКД були включені до метааналізу. Найпереконливіші докази на користь використання екзогенного мелатоніну полягали в зменшенні затримки настання сну при первинному безсонні та синдромі відтермінованої фази сну – хронічному розладі циркадного ритму, що спричиняє дуже пізнє засинання та пізнє пробудження. Ці результати підкреслюють потенційну роль мелатоніну в лікуванні первинних розладів сну.

Ще один метааналіз [11] проведено для оцінки ефективності екзогенного мелатоніну в лікуванні вторинних розладів сну, тобто порушень сну, спричинених зовнішніми чинниками – захворюваннями, зсувом циклу сну й активності внаслідок змін графіку роботи чи перетину часових поясів на літаку (джетлаг). До метааналізу включили 7 досліджень за участю 205 пацієнтів. Зведені дані демонструють, що екзогенний мелатонін зменшує затримку настання сну та збільшує загальний час сну, однак практично не впливає на його ефективність. Хоча ефективність мелатоніну все ще потребує подальшого вивчення, цей

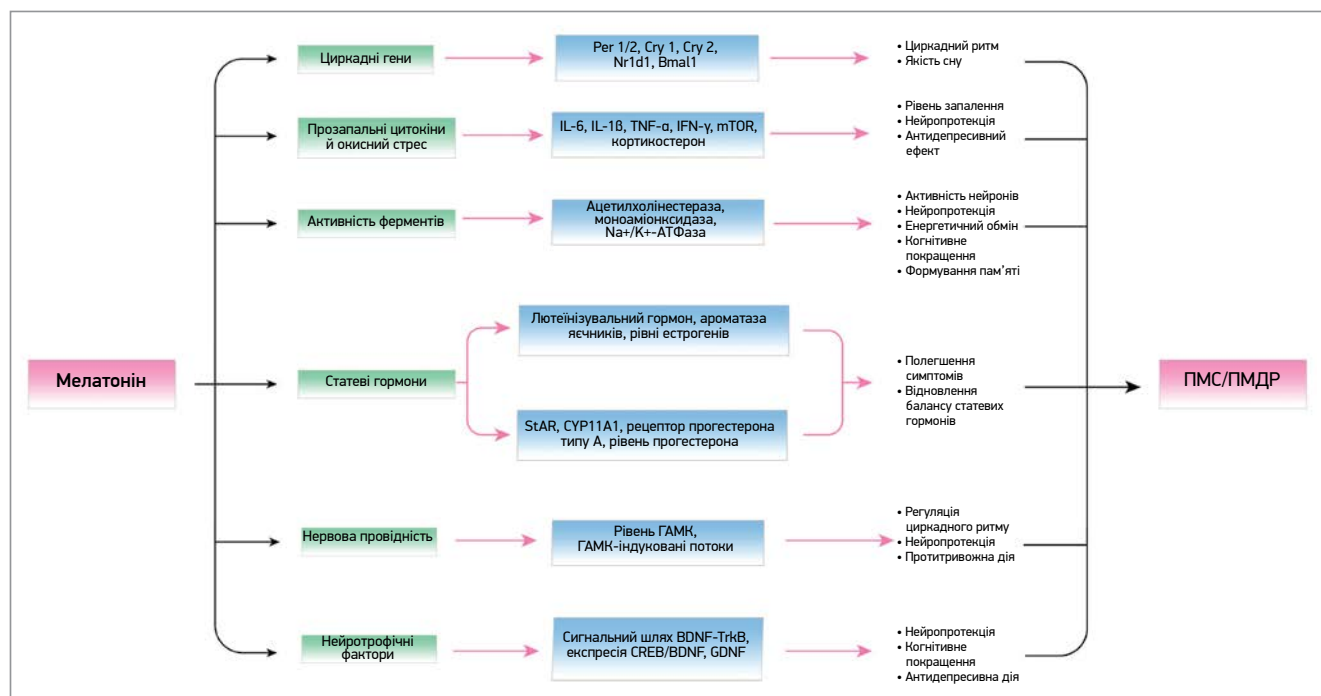


Рис. Молекулярні механізми дії мелатоніну в модулюванні передменструальних симптомів (адаптовано за Yin et al.) [6]

метааналіз чітко підтверджує використання мелатоніну для лікування пацієнтів із вторинними розладами сну [11].

У деяких дослідженнях прицільно вивчали ефекти мелатоніну на сон у жінок з ендокринними розладами. Moderie та співавт. [5] досліджували вплив екзогенного мелатоніну на жінок із передменструальним дисфоричним розладом (ПМДР). Вони приймали 2 мг мелатоніну за 1 год до сну під час лютеїнової фази протягом 3 менструальних циклів. У групі втручання порівняно з початковим рівнем дослідники виявили статистично значуще підвищення 6-сульфатоксимелатоніну в сечі ( $p < 0,001$ ), зменшення об'єктивної затримки до настання сну ( $p = 0,01$ ), скорочення повільнохвильового сну (SWS) ( $p < 0,001$ ) і збільшення сну II стадії ( $p < 0,001$ ). Підвищення метаболіту мелатоніну в сечі корелювало зі скороченням SWS ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,001$ ), при цьому рівні гормонів яєчників були зіставними між групами мелатоніну та плацебо ( $p \geq 0,28$ ); отже, автори дійшли висновку про те, що вплив мелатоніну на сон не обумовлений дією на статеві гормони. У групі застосування мелатоніну також спостерігалось зменшення симптомів ПМДР, що продемонстрували оцінки за візуальною аналоговою шкалою настрою ( $p = 0,02$ ) та опитувальником тяжкості й впливу на життєдіяльність менструальних симптомів (PRISM) ( $p < 0,001$ ). Ці результати підтверджують роль порушеної мелатонінергічної системи при ПМДР, яка може бути частково скоригована прийманням мелатоніну [5].

Водночас повідомлялося про значне покращення якості сну після 12 тиж прийому мелатоніну пацієнтками із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). Це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження [12] проводилося за участю 58 жінок віком 18-40 років. Учасниць рандомно розподілили для прийому 10 мг мелатоніну ( $n = 29$ ) або плацебо ( $n = 29$ ) 1 раз на день за 1 год до сну протягом 12 тиж. Курс терапії мелатоніном сприятливо вплинув на сон (за даними Пітсбурзького опитувального шкали якості сну), зменшував прояви депресії та тривоги за шкалами Бека. Крім того, в дослідженні спостерігалось покращення метаболічних параметрів, пов'язаних із СПКЯ, як-от індекс інсулінорезистентності HOMA-IR, рівні холестерину, а також експресія генів PPAR- $\gamma$  та рівень ліпопротеїнів низької щільності. Ці та інші докази обґрунтовують прийом мелатоніну як безпечної ад'ювантної терапії безсоння – одного з головних проявів ПМС у жінок [13].

## Мелатонін покращує настрій та когнітивні функції

Для жінок із ПМС і ПМДР типовою є схильність до афективних розладів, як-от тривога та депресія. Психологічний дискомфорт може бути основною скарою жінок із ПМДР на прийомі в лікаря. Наразі антидепресанти (а саме селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну – СІЗЗС) вважаються кращим вибором у лікуванні ПМС/ПМДР [14]. Однак залежність ефекту від дози та особливостей переносимості антидепресантів обмежують їхнє широке клінічне застосування [15]. Останніми роками все частіше припускають, що мелатонін здатний ефективно корегувати емоційні прояви ПМС/ПМДР. Показано, що в пацієнтів із ПМДР змінено циркадні ритми вивільнення мелатоніну, пов'язані з депресивним настроєм [16]. У подвійному сліпому дослідженні з моделюванням перельоту 6 часових поясів прийом мелатоніну в дозі 10 мг здоровими жінками впродовж 5 днів у пізню фолікулярну та ранню лютеїнову фази менструального циклу послаблював передменструальні симптоми.

Автори також виявили, що жінки, які отримували мелатонін під час експерименту, краще переносили стрес, демонстрували менше проявів депресії, тривоги, гніву та втоми, ніж контрольна група плацебо [17].

Пацієнти із ПМС часто скаржаться на когнітивні проблеми в лютеїнової фази, як-от афективна лабільність, відчуття контролю або перевантаження. Потенційні механізми порушення пам'яті та уваги при ПМС можна пояснити негативним емоційним станом і порушенням регуляції секреції стероїдів яєчниками. Мелатонін відіграє важливу роль у регуляції когнітивних функцій через вплив на циркадний ритм активності, здатність до концентрації уваги та емоції [6]. У клінічних дослідженнях мелатонін покращував сон, настрій та полегшував когнітивні розлади, які виникли в жінок у результаті хіміотерапії раку молочної залози [18]. Крім того, було показано, що мелатонін ефективно покращує когнітивний дефіцит у мишачих моделях хвороби Альцгеймера [19]. Мелатонін також може регулювати процеси довготривалої пам'яті через посилення синтезу нейротрофічних факторів CREB і BDNF [20].

Отже, вивчені ефекти мелатоніну при ПМС зводяться до нормалізації циркадного ритму, покращення сну, настрою та когнітивних функцій, зменшення проявів стресових реакцій.

## Віта-мелатонін®

Віта-мелатонін® (АТ «Київський вітамінний завод») містить синтетичний аналог мелатоніну в дозуванні 3 мг в 1 таблетці. Лікарський засіб показаний для профілактики та лікування розладів циркадного ритму «сон-неспанья» при зміні часових поясів, що проявляється підвищеною стомлюваністю; порушення сну, включаючи хронічне безсоння функціонального походження, а також у людей літнього віку (в т. ч. за супутньої гіпертонічної хвороби та гіперхолестеринемії); для підвищення розумової та фізичної працездатності, полегшення стресових реакцій і депресивних станів, що мають сезонний характер. Також Віта-мелатонін® може застосовуватися в складі комплексної терапії при гіпертонічній хворобі I-II стадії у хворих літнього віку [21].

Для лікування Віта-мелатонін® призначають внутрішньо дорослим від 3 до 6 мг (1-2 таблетки) на добу. Таблетки слід приймати за 30 хв до сну щодня, бажано в один і той самий час. Курс лікування триває до відновлення фізіологічного ритму «сон-неспанья», але не більше 1 міс. Також можливе профілактичне застосування лікарського засобу. У цьому разі дозу та тривалість його застосування визначає лікар залежно від індивідуальних особливостей пацієнта та перебігу захворювання [21].

Віта-мелатонін® – універсальний природний адаптоген зі снодійним ефектом.

Віта-мелатонін® – єдиний лікарський засіб мелатоніну (на відміну від безлічі дієтичних добавок):

- перевірений препарат – доведені ефективність застосування з 1998 року у хворих різного профілю, в т. ч. з порушеннями сну, і вплив на серцево-судинну систему;
- вітчизняний лікарський засіб, який знають усі лікарі.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

# *Dienogest* Вігест-КВ



**Стандарт  
лікування  
ендометріозу<sup>1</sup>**



- **Ефективне зменшення болю при ендометріозі<sup>2</sup>**
- **Достовірне зменшення кількості та розмірів вогнищ ендометріозу<sup>2</sup>**
- **Добре переноситься при тривалому використанні<sup>2</sup>**

Реєстраційне посвідчення № UA/19230/01/01 від 23.02.2022. Наказ МОЗ України від 23.02.2022 р. № 360.  
Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.  
Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.  
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».  
Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість без компромісів!*



# Дієногест у лікуванні ендометріозу:

## розгляд літератури

**Ендометріоз – гормонозалежне хронічне захворювання зі схильністю до прогресування та рецидивів. Для запобігання подальшому поширенню ендометріозу отримано схвалення застосування прогестину IV покоління дієногесту (ДНГ). Зростає кількість доказів, які підтверджують його ефективність у боротьбі з боєм, пов'язаним з ендометріозом, запобіганні поширенню ектопічних уражень та зниженні випадків рецидивів захворювання. Пропонуємо до уваги читачів адаптований переклад статті J. Lee та співавт. – Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review. Clin Exp Reprod Med. 2023 Dec; 50 (4): 223-229, де обговорюються клінічна ефективність, профіль безпеки та переносимість ДНГ при лікуванні ендометріозу, а також представлено сучасні наукові дослідження щодо ефективності його тривалого застосування.**

Ендометріоз – хронічне захворювання, що уражає від 10 до 15% жінок репродуктивного віку; характеризується появою та розростанням вогнищ ендометрію поза межами матки (Giudice & Kao, 2004). Характерні ознаки: дисменорея, нециклічний хронічний тазовий біль, диспареунія і безпліддя. Поширеність ендометріозу серед жінок із безпліддям коливається від 25 до 50% (Bulletti et al., 2010)

Етіопатогенез ендометріозу вивчається й досі. Існує декілька теорій його походження, однак жодна з них не може обґрунтувати різні типи цього захворювання (Wang et al., 2020; Becker et al., 2011; Du et al., 2007; Signorile et al., 2010). Ендометріозу властиві хронічний перебіг, часті рецидиви (навіть після хірургічного лікування). Медикаментозне лікування застосовується зазвичай як допоміжна терапія після оперативного втручання. Останніми роками досягнуто згоди щодо можливості використання медикаментозної терапії як первинного емпіричного лікування ендометріозу. Крім того, тривале лікування вважається необхідним для зменшення інтенсивності болю, пов'язаного з ендометріозом, та запобігання рецидиву (Bedaiwy et al., 2017; Agarwal et al., 2019; Becker et al., 2022; Hirsch et al., 2018).

Варіанти лікування ендометріозу включають прогестини, оральні контрацептиви, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормона (ГРГ), гормон-вивільняючі внутрішньоматкові спіралі та підшкірні імпланти. Сьогодні прогестини стали одним із найважливіших варіантів лікування ендометріозу (Becker et al., 2022; Murji et al., 2020; Kalaitzopoulos et al., 2021). ДНГ – активний при пероральному прийомі прогестин IV покоління з високою селективністю до зв'язування з рецептором прогестерону (Foster and Wilde, 1998). Для лікування ендометріозу його схвалено в багатьох країнах (Angioni et al., 2014; Leonardo-Pinto et al., 2019; Schindler et al., 2011).

### Механізми дії ДНГ за ендометріозу

ДНГ – похідне 19-нортестостерону; відрізняється від інших прогестинів наявністю ціанометильної групи замість етинільної (Bizzarri et al., 2014). Основа фармакологічної дії ДНГ – локальний вплив на вогнища ендометріозу з мінімальною ангіогенною, естрогенною, глюко- чи мінералокортикоїдною активністю. Крім того, він чинить анювляторну й антипроліферативну дію (Bedaiwy et al., 2017; Kohler et al., 2010; Harada et al., 2009), помірно пригнічує секрецію гонадотропінів, знижуючи ендогенну продукцію естрадіолу, викликаючи децидуалізацію ектопічного ендометрію з подальшою атрофією (Bizzarri et al., 2014; Sasagawa et al., 2008). ДНГ пригнічує проліферацію клітин ендометрію модулюванням експресії матричних металопротеїназ і ароматази, що беруть участь в ектопічній відповіді на ендогенний естроген (Vercellini et al., 2003; Miyashita et al., 2014). Дослідження *in vivo* та *in vitro* демонструють антиангіогенні та протизапальні властивості ДНГ, що зменшують ураження ендометрію (Yamanaka et al., 2012; Grandi et al., 2016).

### Терапевтична ефективність ДНГ у плацебо-контрольованих дослідженнях

У багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) вивчалися ефективність і безпека ДНГ (Lang et al., 2018) у жінок із лапароскопічно діагностованим ендометріозом та скаргами на тазовий біль (ЕАТБ). Ефективність препарату оцінювали за показником ЕАТБ упродовж 24 тиж спостереження, а також за потреби додаткового прийому підтримувального анальгетика (ПА). Середнє зниження показника ЕАТБ у ДНГ було значно вищим порівняно із групою плацебо. У групі ДНГ відзначено зменшення вживання ПА із у середньому 1,5 таблетки

на початку дослідження до 0,5 на 24-му тижні (ібупрофен 200 мг). У групі плацебо спостерігалось незначне збільшення вживання ПА із 1,7 до 1,9.

У багатоцентровому РКД ефективність перорального (п/о) ДНГ порівнювалася із плацебо протягом 12 тиж (Strowitzki et al., 2010). Серед учасниць дослідження  $\approx 70\%$  мали III або IV стадію ендометріозу. ЕАТБ оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (VAS). Середнє зниження показника VAS становило 27,4 мм у групі ДНГ і 15,1 мм у групі плацебо, різниця в балах (12,3 мм) – на користь ДНГ. Вищий відсоток пацієнтів відзначили свій стан як «значне покращення / дуже значне покращення» (52,9 проти 22,9%); за шкалою загальної задоволеності лікуванням – як «дуже задоволений / дуже-дуже задоволений» (43,1 проти 20,8% у групі плацебо).

Дослідження T. Strowitzki та співавт. (2010) також продемонстрували зниження показника ЕАТБ із  $57 \pm 17$  на початку до  $12 \pm 11$  наприкінці лікування, при цьому спостерігалися аномальні профілі кровотечі, включаючи нерегулярні (22%), рідкісні (24%) та аменорею (28%). Незважаючи на ці результати, лише 2 пацієнтів припинили лікування.

### Терапевтична ефективність ДНГ порівняно з агоністами ГРГ

Проведено низку досліджень для порівняння терапевтичної ефективності ДНГ з агоністами ГРГ (лейпрорелін, бусерелін і трипторелін). Результати показали однакову ефективність ДНГ порівняно із внутрішньом'язовим (в/м) застосуванням декапептиду (Cosson et al., 2002), інтраназального спрею бусереліну ацетату (Harada et al., 2009) та в/м лейпрореліну (Strowitzki et al., 2010). Проте в групі ДНГ спостерігалися вища частота нерегулярних кровотеч, менша втрата мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

### Ефективність ДНГ після оперативного лікування при рецидивах ендометріозу

Метааналізи, під час проведення яких оцінювали ризик рецидиву ендометріозу в жінок, котрі отримували ДНГ після операції порівняно з контрольною групою (Zakhari et al., 2020), при застосуванні інших методик (внутрішньоматкова система із вивільненням левоноргестрелу, аналогів ГРГ) або без лікування взагалі (Liu et al., 2021) встановили, що застосування ДНГ після операції знижує ризик рецидиву ендометріозу ( $p < 0,001$ ). Частота рецидивів у групі ДНГ була зіставною з іншими методами лікування і нижчою порівняно з пацієнтами без лікування, що свідчить про можливість застосування ДНГ як ефективної підтримувальної терапії ендометріозу для зниження частоти рецидивів після оперативного втручання (Liu et al., 2021).

### Тривале застосування ДНГ і побічні ефекти (ПЕ)

Під час об'єднаного аналізу 4 РКД оцінювали безпеку та переносимість ДНГ при лікуванні ендометріозу (Strowitzki et al., 2015). Найчастіші ПЕ: головний біль (9%), дискомфорт у грудях (5,4%), депресивний настрій (5,1%) та акне (5,1%). У дослідженні Seitz і співавт. (2009) найчастіші ПЕ: головний біль, назофарингіт і дискомфорт у грудях. ДНГ загалом добре переносився та демонстрував загальний сприятливий профіль безпеки.

В ретроспективному РКД S. Lee та співавт. (2018) аналізували довготривалу ефективність і безпеку післяопераційного застосування ДНГ, при цьому найчастішими ПЕ були аменорея (29%) і аномальна маткова кровотеча (6,4%). Зазначені ПЕ спостерігаються частіше на початку лікування; згодом мають тенденцію до зменшення (Schindler, 2011; Lang et al., 2018; Osuga et al., 2020; Techatrasak et al., 2022).

Під час проведення дослідження VIPOS (2020) вивчали безпеку ДНГ та інших гормональних методів лікування ендометріозу в рутинній клінічній практиці (Heinemann et al., 2020). Основними показниками, які оцінювали, були анемія, депресія *de novo*, клінічне погіршення. Не виявлено проблем із безпекою, пов'язаних з анемією, в пацієнтів групи ДНГ.

У дослідженні ENVISIOeN (2022) оцінювали якість життя за ендометріозу в реальних умовах (Techatrasak et al., 2022). Результати показали, що ДНГ покращував ЕАТБ і якість життя.

Встановлено, що ДНГ пригнічує овуляцію, помірно знижує продукцію естрадіолу (Klipping et al., 2012). Може спричинити занепокоєння тривале використання ДНГ та його потенційний негативний вплив на здоров'я кісток. У дослідженнях вплив тривалого щоденного прийому ДНГ на здоров'я кісток оцінювався за показником МЩКТ у поперековому відділі хребта та шийки стегнової кістки. Встановлено зниження МЩКТ після перших 6 міс ( $-2,2\%$ ) і 1 року ( $-2,7\%$ ) порівняно з початковими показниками. При застосуванні ДНГ  $\geq 2$  роки значення МЩКТ були зіставними із зареєстрованими через 1 рік (Momoeda et al., 2009; Seo et al., 2017).

У дослідженні застосування ДНГ упродовж 3 років встановлено, що МЩКТ у поперековому відділі хребта та стегнової кістці зменшилася на  $-4,4$  та  $-3,6\%$  відповідно порівняно з початковими показниками (Kim et al., 2021). Виявлено, що втрата кісткової маси в поперековому відділі хребта відбувалася переважно протягом 1-го року лікування і поступово зменшувалася зі збільшенням його тривалості (Kim et al., 2021). В дослідженні Ebert і співавт. (2017) зазначено, що втрата кісткової тканини при застосуванні ДНГ частково відновилася через 6 міс після припинення лікування. Сучасні дані свідчать про зниження МЩКТ під час лікування ДНГ. Однак клінічне значення цього висновку потребує подальшого дослідження.

### Висновки

Багато років медикаментозне лікування ендометріозу застосовувалося переважно як допоміжне / підтримувальне після хірургічного втручання. Нещодавно відбулася зміна парадигми щодо розгляду застосування прогестинів для емпіричного медикаментозного лікування ендометріозу. В сучасних рекомендаціях ДНГ схвалено як лікарський засіб першої лінії для лікування цієї патології. Він ефективний у зменшенні болю, ендометріоз, також спостерігається менше побічних ефектів через гіпоестрогенію. Саме тому його тривале використання є можливим, що підтверджується даними численних досліджень (Becker et al., 2022; Chapron et al., 2019; NICE, 2017; Park et al., 2016).

На українському фармацевтичному ринку ДНГ представлений препарат Вігест-КВ® (АТ «Київський вітамінний завод») у таблетованій формі в дозуванні 2 мг. Вігест-КВ® створено у співпраці з європейським виробником гормональних лікарських засобів, він є препаратом стандартної терапії для лікування ендометріозу. Вігест-КВ® впливає на ендометріоз, зменшуючи ендогенне продукування естрадіолу, пригнічуючи трофічні ефекти естрадіолу на ектопічний та ектопічний ендометрій. За тривалого та безперервного застосування сприяє утворенню гіпоестрогенного гіперестагенного середовища, що спричиняє атрофію ендометріювних вогнищ.

Підготувала Людмила Суржко

# Застосування нітрофурантоїну для лікування неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів: ефективність та запобігання антибіотикорезистентності

**Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) – поширена проблема серед інфекційних захворювань дорослого населення світу. Підраховано, що 50-60% усіх жінок мають щонайменше 1 випадок ІСШ протягом життя. Термін «ІСШ» охоплює спектр інфекційних хвороб, які уражають різні відділи сечовидільного тракту (від уретри до нирок). Патогенетичним підґрунтям ІСШ є колонізація бактеріями уретри або периуретрального простору з подальшою міграцією в сечовий міхур і розвитком запальної відповіді. Зазвичай бактерії, які провокують ІСШ, походять із травного тракту і належать до ентеробактерій. ІСШ можуть виникати і за наявності сепсису, однак такий спосіб інфікування зустрічається надзвичайно рідко. Факторами ризику ІСШ є жіноча стать, нещодавній статевий контакт, цукровий діабет, структурні або функціональні аномалії сечової системи (Al Lawati H. et al., 2023).**

Частота однієї з найпоширеніших ІСШ (гострого циститу) в Україні становить 314 на 100 тис. населення, хронічного циститу – 135 на 100 тис. населення. Більшість хворих становлять жінки молодого віку та передклімактеричного періоду. В середньому кожний епізод гострого циститу в жінок пов'язаний з наявністю симптомів протягом 6,1 доби, обмеженням активності упродовж 2,4 доби, неможливістю відвідувати навчання або роботу протягом 0,4 доби (Пасечников С.П., 2016). Через високу поширеність ІСШ і їхній значний вплив на працездатність та якість життя рішення щодо антибіотикотерапії має бути обдуманим і виваженим.

З огляду на наростання антибіотикорезистентності рекомендації з лікування неускладнених ІСШ (НІСШ) були модифіковані; засобами першої лінії стали нітрофурантоїн і фосфоміцин (Gurta K. et al., 2011). Нітрофурантоїн внесено до рекомендацій багатьох урологічних

асоціацій як першу лінію терапії. Метааналізи рандомізованих клінічних досліджень свідчать, що ефективність нітрофурантоїну при інфекційних процесах нижніх сечовивідних шляхів є зрівняною з новітніми препаратами, зокрема фторхінолонами (Huttner A. et al., 2015; Zalmanovici Trestioreanu A. et al., 2010). Імовірно, це обумовлено тим, що до 80% усіх ІСШ зумовлює *Escherichia coli*, чутливість якої до нітрофурантоїну є надзвичайно високою і становить 99,5% (рис. 1) (Палагін І.С. і співавт., 2019).

Переваги нітрофурантоїну – подвійний ефект (бактерицидний та бактериостатичний), максимальна чутливість до нього *Escherichia coli* (серед пероральних антибіотиків), широкий спектр дії, підтвердження його ефективності як першої лінії терапії неускладненого циститу в жінок у рекомендаціях провідних фахових організацій, максимальне накопичення в сечі (Синякова Л.А., Косова І.В., 2005; Палагін І.С. і співавт., 2019; EAU Guidelines, 2021).

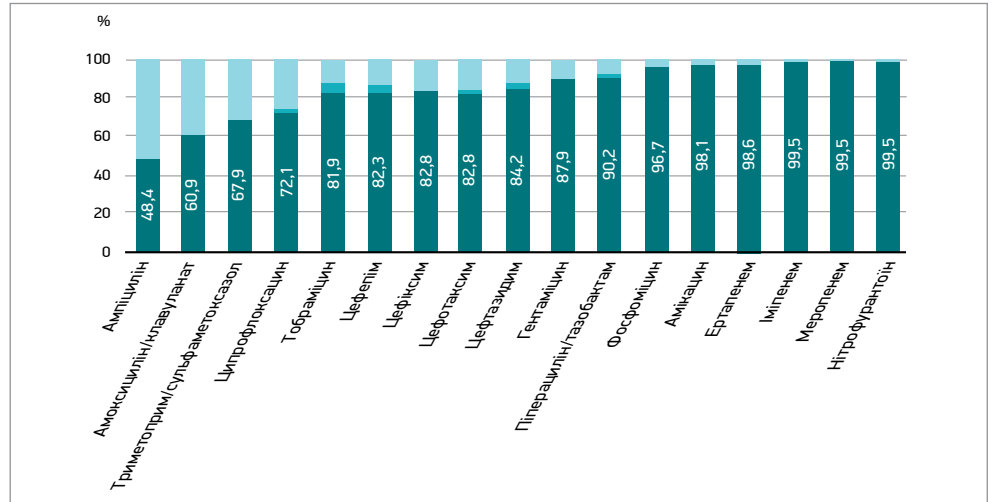


Рис. 1. Чутливість *Escherichia coli* до різних антибіотиків

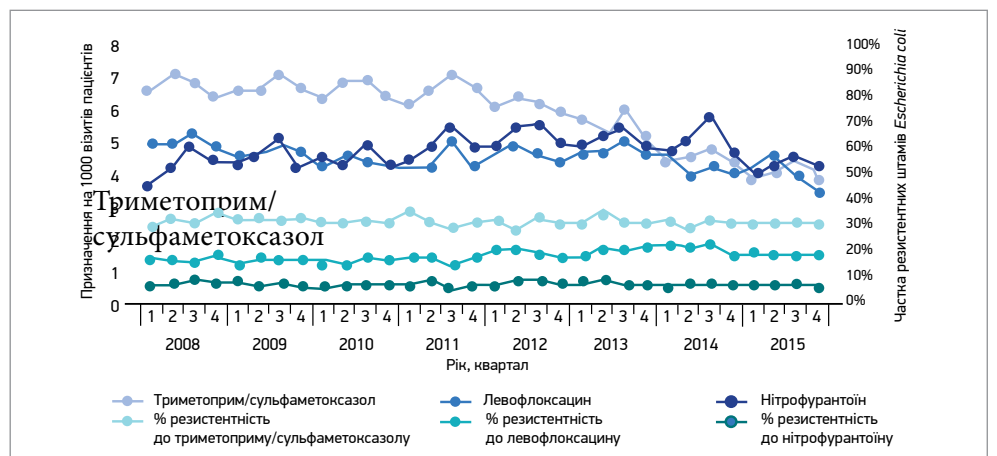


Рис. 2. Динаміка призначень різних антибіотиків і резистентності до них

Нітрофурантоїн забезпечує практично повне антибактеріальне «перекриття» спектра уропатогенів і досягає високих концентрацій у тканинах сечового міхура й не змінює при цьому мікрофлору кишечника (Kashouris E. et al., 2023).

Дослідження свідчать, що попри тривалий час застосування резистентність *Escherichia coli* до нітрофурантоїну не зростає: при збільшенні застосування нітрофурантоїну на майже 14% резистентність залишалася стабільною на рівні 2% протягом 8-річного періоду (рис. 2) (Ryan P.P. et al., 2019).

Нітрофурантоїн дозволено призначати вагітним у I та II триместрах; вживання цього препарату в III триместрі слід уникати через ризик розвитку гемолітичної анемії у новонародженого (Al Lawati H. et al., 2023).

Під час проведення відкритого багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження у Швейцарії, Ізраїлі та Польщі A. Huttner і співавт. (2018) порівняли клінічну ефективність 5-денного курсу нітрофурантоїну та однієї дози фосфоміцину в лікуванні НІСШ у жінок. У випробуванні взяли участь 513 осіб, рандомізованих до груп нітрофурантоїну та фосфоміцину. Приблизно в 90% усіх учасниць спостерігався підвищений ризик резистентних інфекцій, у >½ із них – через вживання антибіотиків протягом минулого року. У 77% отриманих культур сечі було вирощено мікроорганізми, серед яких домінували *Escherichia coli* (61%), *Klebsiella spp* (7%), *Enterococcus spp* (7%) та *Proteus spp* (5%). Через 28 днів після завершення лікування симптоми НІСШ були відсутніми в 70% осіб групи нітрофурантоїну та в 58% осіб групи фосфоміцину (відмінність достовірна;  $p=0,004$ ). Через 14 днів частка клінічної відповіді в групі нітрофурантоїну також була достовірно вищою, ніж у групі фосфоміцину, і становила 75% проти 66% ( $p=0,03$ ). При post-hoc-аналізі підгрупи пацієнтів з інфекцією, спричиненою *Escherichia coli*, відмінність у частці клінічної відповіді була ще виразнішою: через 28 днів після лікування ефект зберігався в 78% пацієток, які отримували нітрофурантоїн, та лише

в 50% жінок, котрі лікувалися фосфоміцином ( $p<0,001$ ). Пієлонефрит як ускладнення інфекцій виникав досить рідко: в 0,4% жінок групи нітрофурантоїну та в 2% жінок групи фосфоміцину ( $p=0,22$ ). Побічні ефекти лікування спостерігалися однаково часто.

В жінок, які отримували нітрофурантоїн, спостерігалася вища частка не лише клінічної, а й бактеріологічної відповіді. Відсутність рецидиву на 14-й день після лікування спостерігалася у 82 та 73%, а на 28-й день – у 74 та 63% груп нітрофурантоїну і фосфоміцину відповідно. Аналогічно клінічній відповіді відмінність у частці бактеріологічної відповіді в осіб з інфекцією, обумовленою *Escherichia coli*, була ще більшою: 72% у групі нітрофурантоїну проти 58% у групі фосфоміцину. Отже, при НІСШ 5-денний курс нітрофурантоїну забезпечує достовірно вищу імовірність клінічного та бактеріологічного одужання через 28 днів після курсу лікування, ніж одноразове вживання фосфоміцину.

Відомим препаратом нітрофурантоїну на українському фармацевтичному ринку є Фурадонін (АТ «Олайнфарм», Латвія). Показання до застосування Фурадоніну – бактеріальні ІСШ (пієліт, пієлонефрит, цистит, уретрит), у т. ч. рецидивуючі; препарат також застосовується із профілактичною метою для запобігання інфекції при урологічних операціях, катетеризації, цистоскопії. За гострих НІСШ Фурадонін застосовується в дозі 100 мг 2 р/добу протягом 7 днів, у разі тяжких рецидивуючих ІСШ – у дозі 100 мг 3 р/добу протягом 7 днів, з профілактичною метою – в дозі 100 мг перед сном одноразово. Дітям віком >12 років при гострій НІСШ можна застосовувати Фурадонін у дорослих дозах.

**Отже, Фурадонін ефективний у пацієнтів із НІСШ, не змінює мікрофлору кишечника та зручний у застосуванні.**

Підготувала Лариса Стрільчук



## Фурадонін®

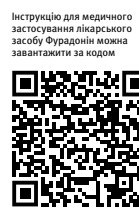
Нітрофурантоїн 100 мг № 20

Ефективний для лікування інфекцій сечовивідних шляхів

- ✓ Широкий спектр дії – активний щодо більшості бактерій, які спричиняють інфекції сечовивідних шляхів<sup>1, 2</sup>
- ✓ Мінімальний ризик розвитку резистентності патогенних мікроорганізмів<sup>2, 3</sup>
- ✓ Не змінює мікрофлору кишківника<sup>4</sup>
- ✓ Зручний у застосуванні: приймати по 1 таблетці двічі на добу 7 днів<sup>1</sup>

Посилання:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фурадонін від 22.02.2021 №301 UA/378701/01  
 2. Синякова Л.А., Косова І.В. Антибактеріальна терапія острих циститів. РМЖ, № 7 от 09.04.2005, стр. 478. [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Antibakterialnaya\\_terapiya\\_ostryh\\_cistitov/#x227DshABVd9](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Antibakterialnaya_terapiya_ostryh_cistitov/#x227DshABVd9) Дата запису 02.12.2021.  
 3. Ryan P.P., Koopman B.S., Everhart R.M., Price C.S. Antimicrobial resistance patterns in urinary E. coli isolates after a change in a single center's guidelines for uncomplicated cystitis in ambulatory settings. Infect Control Hosp Epidemiol. 2019;40(5):600-602. doi:10.1017/S0950268819000524  
 4. Stewardson AJ, Gaha M, François P. et al. Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: a culture-free analysis of gut microbiota. Clin Microbiol Infect. 2015;21(4). doi:10.1016/j.cmi.2014.11.016  
 Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.  
 При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: Україна, 02096, м. Київ, вул. Симферопольська, 13, кабінет 211, моб.: +380936312296, ел. пошта dmytro.savchenko@olainfarm.com  
 Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: Maryla.Babenko@olainfarm.com  
 Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», 03039, м. Київ, проспект В. Лобановського 19х, офіс 34





Mejor fámaco 1993

EUROPEAN  
PHARMACOPOEIA  
1<sup>st</sup> Spanish Medication



# ЗАЛАЇН

Сертаконазол



1 туба (20 г) містить  
0,4 г сертаконазолу нітрату\*\*

## ЛІКУЙ ГРИБОК СУЧАСНО

**Показання.** Для місцевого лікування грибкової шкірної інфекції, спричиненої дерматофітами і дріжджовими грибами: епідермофітія стоп, пахова епідермофітія, дерматомікоз гладенької шкіри, трихофітія ділянки бороди та вусів, дерматомікоз кистей, кандидоз, висівкоподібний лишай. **Спосіб застосування та дози.** Крем наносять 1 або 2 рази на день тонким шаром на уражені ділянки шкіри, намагаючись захопити приблизно 1 см здорової шкіри. Рекомендована тривалість лікування — 4 тижні (для запобігання рецидиву, але в більшості випадків клінічне загоєння відбувається раніше — між 2 та 4 тижнями). **Побічні реакції.** Місцево може з'явитися контактний дерматит. Можливі місцеві, швидкоминучі еритематозні реакції, які не потребують припиняти застосування препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. **Р.П.** №UA/1849/01/01. **Умови відпуску.** Без рецепта. \*\*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

**Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

**Контакти представника виробника в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



# Сертаконазол – сучасний протигрибковий засіб для лікування поверхневих мікозів

**Грибкові інфекції шкіри, волосся, нігтів і слизових оболонок є одними з найпоширеніших захворювань людини. Основні етіологічні агенти – дерматофіти (*Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum spp.*) і дріжджові гриби роду *Candida* [1]. Сертаконазол нітрат – місцевий протигрибковий засіб широкого спектра дії, верхівка еволюції класу азолів. Сертаконазол ліцензований європейськими, азійськими, південноамериканськими, близькосхідними та африканськими агенціями з лікарських засобів для лікування поверхневих дерматомікозів, як-от дерматофітія стоп (*tinea pedis*), кистей, тулуба, паху, а також поверхневих інфекцій, зумовлених грибами *Candida* та *Malassezia*. У США сертаконазол для місцевого застосування схвалено для лікування *tinea pedis* [2].**

В Україні сертаконазол виробництва фармацевтичної компанії «ЕГІС» (Угорщина) представлений лікарськими засобами Залаїн крем 2% і Залаїн Овулі (песарії по 0,3 г). Крем Залаїн показаний для місцевого лікування грибкової шкірної інфекції, спричиненої дерматофітами, дріжджовими грибами: епідермофітія стоп, пахова епідермофітія, дерматомікоз гладенької шкіри, трихофітія ділянки бороди та вусів, дерматомікоз кистей, кандидоз, висівкоподібний лишай [3]. Залаїн Овулі показаний для місцевого лікування вагінального кандидозу [4].

## Особливості молекули та механізми дії

Вдосконалення в імідазольному кільці сертаконазолу нітрату покращили його протигрибкову активність проти *Aspergillus, Candida*, дерматофітів і грампозитивних коків порівняно з іншими представниками класу азолів [5, 6]. Наявність у молекулі бензотіофенового радикала пояснює високу ліпофільність і проникність сертаконазолу до рогового шару шкіри. Водночас системна абсорбція відсутня [2].

Сертаконазол пригнічує біосинтез ергостеролу – основного біорегулятора плинності та цілісності клітинної мембрани грибів [2, 7]. Крім того, сертаконазол зв'язується безпосередньо з нестериновими ліпідами в мембрані, збільшуючи її проникність та спричиняючи витік внутрішньоклітинних компонентів, зокрема АТФ, а також ушкодження цитоскелета, лізис клітинних органел. Завдяки подвійному механізму дії відбувається ефективна ерадикація патогенних грибів і зменшується ймовірність розвитку резистентності [8].

## Спектр активності

Сертаконазол ефективний щодо патогенних дріжджових грибів (*Candida albicans, Candida spp., Malassezia furfur*), дерматофітів (*Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum spp.*), а також деяких бактеріальних патогенів і найпростіших [3]. В експериментах *in vitro* з використанням клінічних ізолятів патогенних грибів *Candida* сертаконазол виявив низькі значення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) і мінімальної фунгіцидної концентрації, що в поєднанні зі стрімкими кривими «час – знищення» пояснює високу клінічну ефективність при кандидозах шкіри та слизових оболонок [2]. У порівняльних випробуваннях *in vitro* за фунгіцидним ефектом проти *Candida* азоли були ранжовані так: сертаконазол > міконазол > клотримазол > кетоконазол [9, 10]. Сертаконазол також є активнішим проти інших патогенних грибів, ніж похідні імідазолу, з якими його порівнювали [10]. Біфоназол, клотримазол або кетоконазол виявляли лише фунгістатичну активність у зрізаних концентраціях та за однакової з сертаконазолом експозиції [10, 11].

Особливий інтерес зумовлює те, що сертаконазол також має активність *in vitro* проти *Streptococcus, Staphylococcus, Listeria monocytogenes, Gardnerella vaginalis, Trichomonas vaginalis* [2]. Ці мікроорганізми часто залучені до мікст-інфекцій шкіри та слизових оболонок. Сертаконазол активний щодо грампозитивних бактерій при меншій МІК (0,88 мкг/мл), ніж у міконазолу (0,97 мкг/мл) і клотримазолу (1,44 мкг/мл). Натомість сертаконазол не пригнічує лактобактерій та інших представників здорової мікробіоти організму людини [12].

## Проникність до шкіри

Поглинання шкірою після місцевого застосування сертаконазолу в формі 2% крему змінювалося від 5 до 9,2% через 1 год, до 50% – через 4 год, а через 24 год в епідермісі виявляли 71% діючої речовини [13, 14]. Сертаконазол утримується в шкірі протягом тривалого періоду часу; період напіввиведення становить 60 год [12, 14]. Такі показники поглинання та утримування забезпечують високу клінічну

відповідь навіть при застосуванні крему 1 р/день [2, 11]. Концентрації, які створює сертаконазол у шкірі, є набагато вищими, ніж МІК, необхідні для пригнічення росту патогенних грибів, що забезпечує успішне мікологічне вилікування більшості поверхневих мікозів. Наприклад, нетривалий курс лікування сертаконазолом протягом 4 тижнів створював співвідношення  $C_{max}/MİK > 1000$  проти грибів *Candida* [2].

Водночас через особливості молекули неможливо досягти високих концентрацій сертаконазолу в нижніх шарах шкіри, що дозволяє уникнути потенційного ризику системної абсорбції [2].

## Протизапальний ефект

Сертаконазол чинить протизапальний ефект після місцевого застосування на шкірі та слизових оболонках. У його основі, як демонструють експериментальні дослідження, лежить здатність зменшувати вивільнення цитокинів з активованих лімфоцитів і кератиноцитів [16]. Протисвербіжна активність сертаконазолу опосередковується індукцією синтезу простагландину  $D_2$ , який має протисвербіжну дію, пригнічуючи вивільнення гістаміну [2]. На тваринних моделях з індукованим контактним дерматитом сертаконазол пригнічував контактну гіперчутливість [16]. Протизапальні властивості додають цінності протигрибковому ефекту цього препарату, сприяючи підвищенню задоволеності пацієнтів лікуванням шкірних грибкових інфекцій. Протизапальний ефект допомагає полегшити неприємні симптоми, як-от набряк і свербіж, пов'язані з кандидозним вульвовагінітом та шкірними грибковими інфекціями. Сертаконазол також зменшує виразність еритеми, десквамації та утворення пустул [2].

## Безпека

Лікування сертаконазолом зазвичай добре переноситься пацієнтами з мікозами шкіри та слизових оболонок. Частота побічних ефектів не відрізнялася від такої у хворих, котрі отримували плацебо-носії. Описаними побічними ефектами, пов'язаними з місцевим застосуванням сертаконазолу на шкірі, були контактний дерматит, сухість або печіння шкіри, реакція в місці нанесення, екзема, свербіж, чутливість шкіри [2]. У здорових добровольців після місцевого застосування крему сертаконазолу чи вагінальних супозиторіїв не знайдено доказів сенсibiliзувальної дії та спричинення контактного дерматиту [17]. Лише 1,1% пацієнтів, котрі брали участь у порівняльному дослідженні крему та розчину сертаконазолу, повідомили про побічні явища, які вважалися, ймовірно, пов'язаними з досліджуванним препаратом [18]. Для сертаконазолу також не є властивими реакції фоточутливості, а також шкідливий вплив побічних продуктів розпаду, спричинений прямим сонячним світлом [19].

## Клінічна ефективність сертаконазолу в лікуванні шкірного кандидозу

Клінічну ефективність лікування кандидозу шкіри сертаконазолом добре демонструють результати дослідження Alomar і співавт. [20]. У подвійному сліпому контрольованому багатоцентровому дослідженні в паралельних групах оцінювали ефективність і переносимість 2% крему сертаконазолу порівняно із кремом міконазолу 2% при 2 щоденних застосуваннях у 631 пацієнта, що страждали на поверхневий шкірний мікоз, у т. ч. кандидоз (сертаконазол:  $n=317$ ; міконазол:  $n=314$ ). Показник клінічного одужання для обох видів лікування через 4 тижні становив 95,6% для сертаконазолу та 88,1% для міконазолу. Пацієнти, котрі отримували сертаконазол, виліковувалися раніше та в більшій частці, ніж ті, хто отримували міконазол, при цьому різниця була статистично значущою. Негативний результат

мікроскопічного дослідження та культурального тесту підтвердив перевагу сертаконазолу над міконазолом після 14 днів лікування. Наприкінці спостереження 98,6% пацієнтів у групі сертаконазолу отримали негативний результат культурального тесту на відміну від 91,7% у групі міконазолу, причому різниця була статистично значущою. Відсоток терапевтичної невдачі або рецидивів через 35 днів після початку лікування був нижчим (4,4%), ніж у міконазолу (11,9%;  $p<0,001$ ). Схожі результати отримано в дослідженнях під час порівняння клінічної ефективності сертаконазолу із сульконазолом, клотримазолом або біфоназолом для лікування пацієнтів, які страждають на кандидоз шкіри [21].

## Сертаконазол у лікуванні дерматофітії

У низці клінічних досліджень сертаконазол підтвердив ефективність у лікуванні шкірних грибкових інфекцій, спричинених дерматофітами. Наприклад, у випробуванні, проведеному в США, при лікуванні міжпальцевої дерматофітії стоп 2% кремом сертаконазолу нітрату впродовж 4 тижнів 88,8% учасників досягли успіху за основними кінцевими точками, які включали ерадикацію збудника (підтверджену результатами грибового посіву) та зниження загальної клінічної оцінки (ТCS) щонайменше на 2 бали. Більшість пацієнтів також продемонстрували значне покращення ознак і симптомів після 4 тижнів лікування: 63,7% не мали еритеми, 33,0% не мали десквамації, а 91,2% позбулися свербіжу [22].

В порівняльних дослідженнях сертаконазол при застосуванні за класичною схемою 2 р/день перевершив за показниками клінічного та мікологічного одужання міконазол і клотримазол [23, 24]. Доведено, що на результати лікування грибкових інфекцій безпосередньо впливає ступінь прихильності пацієнтів до схем лікування, які часто є громіздкими та тривають по декілька тижнів. Одним із корисних альтернативних підходів є дозування місцевих протигрибкових препаратів 1 р/день замість традиційного режиму застосування 2 р/день. Дж. Вайнберг і співавт. провели невелике ( $n=32$ ) клінічне випробування для визначення того, чи може використання 2% крему сертаконазолу 1 р/день бути так само ефективним, як і традиційна схема [25]. Результати показали, що сертаконазол є таким самим ефективним при застосуванні 1 р/день протягом 4 тижнів. Хворі повідомляли про швидке зменшення свербіжу вже на 2-му тижні, а через 6 тижнів спостереження в усіх пацієнтів не було еритеми, тоді як у 93,8% не спостерігалось свербіжу. Рецидивів також не відзначалося. Ці обнадійливі результати свідчать про те, що сертаконазолу нітрат може бути корисним у режимі прийому 1 р/добу, а також спричинити кращу прихильність пацієнтів до терапії.

Можливість одноразового нанесення врахована в інструкції для медичного застосування крему Залаїн (2% сертаконазолу нітрат) [3]. У розділі «Спосіб застосування та дози» зазначено таке: «Крем наносити 1 чи 2 р/день (бажано на ніч або зранку та ввечері) тонким шаром, м'яко і рівномірно на уражену ділянку шкіри, намагаючись захопити  $\approx 1$  см здорової шкіри навколо ураженої ділянки. Тривалість лікування залежить від етіології збудника та локалізації інфекції. Зазвичай рекомендується застосування протягом  $\approx 4$  тижнів для досягнення клінічної ремісії з негативним результатом мікробіологічного контрольного дослідження для запобігання рецидиву, але в багатьох випадках клінічне одужання відбувається раніше – між 2 і 4 тижнями».

## Висновки

- Сертаконазол (Залаїн) має подвійну (фунгістатичну та фунгіцидну) протигрибкову дію широкого спектра, яка досягається після нанесення на шкіру чи слизову.
- Спорідненість молекули до специфічних мішеней патогенних грибів у сертаконазолу є вищою, ніж в інших топічних азолів, тому ймовірність набуття резистентності надзвичайно низька.
- Додаткова антибактеріальна й антипротозойна активність корисна для лікування змішаних інфекцій.
- Протизапальні та антигістамінні властивості сертаконазолу полегшують неприємні симптоми дерматомікозів, як-от набряк і свербіж.
- Серед найцікавіших результатів клінічних досліджень є те, що спрощений режим застосування сертаконазолу 1 р/добу покращує прихильність пацієнтів без втрати ефективності лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко



# Антигістамінні препарати в лікуванні свербіжів при алергічних захворюваннях

Останніми роками захворюваність на алергію стрімко зростає в усьому світі (WHO, 2012). Крім того, спостерігається ускладнення перебігу та тяжкості алергічних захворювань (АЗ), особливо в дітей і молодих людей. Це спричиняє серйозну глобальну проблему, яка загрожує як здоров'ю населення, так і економіці країн (Pawankar, 2014). Часто алергію супроводжує свербіж, що погіршує якість життя і зумовлює психологічний стрес, а застосування антигістамінних препаратів (АГП) за такого стану може провокувати розвиток небажаних наслідків, як-от сонливість, пригніченість, зниження концентрації, уваги тощо, тому вибір ефективного та водночас позбавленого вищезазначених наслідків препарату для полегшення симптомів свербіжів є ключовим моментом під час лікування АЗ.

Зростання поширеності АЗ у промислово розвинутих країнах триває уже >50 років (WHO, 2012). Найбільше зростає частка хворих на алергічний риніт (АР), осіб з алергічними реакціями на харчові продукти та лікарські засоби (Pawankar et al., 2014). Близько 300 млн людей в усьому світі страждають на астму, 200-250 млн – на харчову алергію, десята частина населення – на медикаментозну алергію, 400 млн – на риніт (Pawankar et al., 2013). Рівень сенсibiлізації до одного чи декількох поширених алергенів серед дітей шкільного віку наближається до 40-50% (WHO, 2012). Згідно з даними Національного опитування щодо здоров'я (2012), 10,6% (7,8 млн) дітей повідомили про випадки респіраторної алергії протягом останніх 12 міс. У дослідженні NHIS (2021) 25,7% дорослих віком 18-44 роки зазначили, що мають сезонну алергію (Zablotsky et al., 2021). Часто різні АЗ можуть виникати одночасно в одній й тій же людині.

До АЗ належать анафілаксія, харчові алергії, різні форми астми, риніт, кон'юнктивіт, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, екзема, еозинофільні розлади, включаючи еозинофільний езофагіт, а також алергія на ліки та комах. Зазвичай алергію супроводжують такі симптоми, як чхання, свербіж, набряк, слізотеча (Pawankar et al., 2013).

Свербіж є досить частим супутником АЗ; може виникати при гострих і хронічних захворюваннях шкіри, інших позашкірних захворюваннях, як-от термінальна стадія хронічної

хвороби нирок, холестаза, а також гематологічних, неврологічних та психіатричних недугах.

Дослідження E. Weisshaar (2016) показало, що поширеність свербіжів серед дерматологічних пацієнтів становить 54,4%, гострого свербіжів в загальній популяції – 8,4%, хронічного – 22%, а це свідчить про те, що >1 з 5 людей відчуває хронічний свербіж щонайменше 1 раз протягом життя.

Свербіж за алергії негативно впливає на якість життя; може зумовити ушкодження шкіряного покриву, порушення сну, зниження концентрації уваги (Podder et al., 2021). У дослідженні J. Lee та співавт. (2021) продемонстровано, що в пацієнтів із симптомами безсоння свербіж був інтенсивнішим, ніж у хворих без порушень сну (p=0,026). Також виявлено, що пацієнти зі свербіжем середнього та тяжкого ступенів частіше страждали на депресію, ніж хворі з легким.

Установлено, що хронічний свербіж зумовлює підвищену тривожність та розвиток психологічного стресу (Sanders et al., 2018). Своєю чергою, стрес і занепокоєння посилюють свербіж, що формує патологічне коло. Це значно впливає на поведінку пацієнтів і погіршує прогноз захворювання та якість їхнього життя (Kristen and Akiyama, 2018).

Терапія АЗ потребує комплексного підходу, тобто лікування основного захворювання, його проявів та усунення обтяжувальних факторів. Розуміння причини свербіжів допомагає обрати адекватний підхід до лікування (Чебуркін, 2014). Свербіж не має стабільного патогенезу та може провокуватися різними станами. Сенсорні нейрони несуть на собі опіодні та 5-HT-рецептори, що дозволяє використовувати АГП при хронічних захворюваннях, які супроводжуються свербіжем. У разі харчової алергії та кропив'янки свербіж пов'язаний з подразненням рецепторів шкіри гістаміном і медіаторами опасистих клітин. У цих випадках саме АГП є препаратами вибору незалежно від причини кропив'янки. За atopічного дерматиту свербіж має складну етіологію: відбувається трансепідермальна втрата води, розвиваються хронічне запалення шкіряного покриву за участю багатьох клітин, вторинна гіперіннервація шкіри із формуванням патологічного вогнища в центральній нервовій системі (Масальський та Смолкін, 2021). Саме тому ці фактори потребують диференційного підходу до лікування atopічного дерматиту із залученням АГП.

Початкова терапія свербіжів за АЗ часто поєднує використання місцевих засобів і системного застосування АГП, які вибірково блокують гістамінові рецептори 1 типу (H<sub>1</sub>) (Чебуркін, 2014). У лікуванні опосередкованого гістаміном свербіжів АГП відіграють ключову роль. Алергічне запалення, яке запускається раною фазою алергічної відповіді та підкріплюється залученням до процесу клітин пізньої фази, є об'єктом впливу протиалергічних препаратів (кортикостероїдів, кромонів, блокаторів H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів). Їхнє використання дозволяє гальмувати міграцію до зони алергічних реакцій клітин запалення та інфільтрацію ними, зменшити вираженість пізньої фази, а також її наслідків у вигляді неспецифічної тканинної гіперреактивності. Саме тому застосування таких лікарських засобів традиційно належить до базової протиалергічної терапії (Гущин, 2000; Луцс та співавт., 2003; Перцева та співавт., 2002).

Всі представники H<sub>1</sub>-АГП розподіляють на I та II покоління. АГП I покоління давно використовуються в практичній медицині, тому вважаються безпечними серед як пацієнтів, так і медичних працівників. Однак їм властива седативна дія; вони збільшують латентний період до початку REM-фази сну та пригнічують REM-фазу сну, при цьому сон стає уривчастим, порушується серцевий ритм, розвивається тканинна гіпоксія, апное. На ранок спостерігається наявність залишкових явищ, як-от порушення уваги, концентрації, пам'яті та сенсомоторної активності, що впливає на якість навчання й ефективність роботи пацієнтів (Church et al., 2010).

Крім того, на тлі прийому АГП I покоління відомі випадки аварій транспортних засобів, смертей у результаті передозування та самогубств у підлітків і дорослих (Church et al., 2010). Для деяких з їхніх представників характерна кардіотоксичність за передозування. Побічні ефекти АГП I покоління пов'язані з високою ліпофільністю молекули, яка робить їх здатними проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) (Луцс, 2003).

У центральній нервовій системі АГП I покоління зумовлюють седативний ефект, порушують увагу, пам'ять, змінюють ритм «сон – неспання» і кросреактивно впливають на аміотрансмітери в ядрах таламуса, а також смугастого тіла.

Блокада зворотного захоплення серотоніну може знижувати апетит, свербіж, впливати на настрій (Tiligada and Ennis, 2020). Крім прямого ефекту, АГП I покоління зменшують свербіж за допомогою пригнічення кори головного мозку, що спричиняє загальну седацію, зменшуючи увагу, пам'ять та пригнічуючи рефлекс чesання.

До АГП II покоління належать зокрема хінуклідинові похідні, як-от хіфенадин (Фенкарол®) (U.S. National library of medicine, British library of pharmacology, 2020). Вони мають низьку ліпофільність, погано проникають через ГЕБ і не чинять седативної та снодійної дії. Також не мають аденолітичної та холінолітичної активності.

В дослідженні С. Ільченка (2014) під час порівняння ефективності різних АГП поліпшення спостерігалось достовірно швидше в групі хіфенадину порівняно із групою дезлоратадину та цетиризину (на 2,78 дня проти 3,96 і 3,78 відповідно). Сон покращувався швидше в групі Фенкаролу (на 2,39 дня проти 3,61 та 3,72 у групах порівняння). Седативний ефект у разі використання Фенкаролу не спостерігався, а це наштовхує на думку, що свербіж, імовірно, припинявся за рахунок впливу на периферичні рецептори, зокрема через антисеротонінову дію препарату (Kittaka et al., 2017; Ільченко та співавт., 2014).

С. Зайков (2014) розглядав ефект Фенкаролу на свербіж і кількість пухирних висипів в осіб із хронічною кропив'янкою. Спостерігалась достовірна різниця в зменшенні свербіжів – 2,78 проти 3,96 дня та часі його зникнення – 9,17 проти 10,83 дня для Фенкаролу і левоцетиризину відповідно. Шкірні висипи зникали швидше також у групі Фенкаролу – 9,72 проти 13,6.

Фенкарол® – представник АГП II покоління з антисеротоніновою активністю і здатністю активувати гістаміназу, що руйнує гістамін у тканинах, а це не властиво іншим АГП та є конкурентною перевагою хіфенадину. Препарат швидко всмоктується в ШКТ, через 30 хв виявляється в тканинах, за 1 год досягається максимальна концентрація його в плазмі, що дозволяє призначати хіфенадин за потреби швидкого впливу на свербіж; наприклад, у разі гострих харчових алергій, кропив'янки.

Через низьку ліпофільність хіфенадин не проникає через ГЕБ, що пояснює відсутність седативного ефекту (Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фенкарол®).

Отже, Фенкарол® – препарат вибору за потреби терапії АЗ, зокрема сверблячих дерматитів і кропив'янки з ангіонабряком. Швидкий початок дії дозволяє протягом 1 год досягти максимальної концентрації у тканинах, активувати монооксидазу, руйнувати гістамін безпосередньо в осередку запалення. Подвійна антигістамінна й антисеротонінова дія дозволяє успішно застосовувати Фенкарол® у гострому періоді atopічного дерматиту, особливо провокованого контактом з алергеном. Подвійний механізм дії Фенкаролу сприяє швидкій компенсації стану пацієнта, що знижує кількість додаткових звернень до лікаря.

Підготувала Людмила Суржко

## Фенкарол® ХІФЕНАДИН Швидко усуває симптоми алергії



- Ефективно усуває основні симптоми алергії
- Швидко починає діяти
- Показаний до застосування в дітей і дорослих



Таблетки  
10 мг, № 20  
25 мг, № 20  
50 мг, № 30

Стороння Інституція для медичного застосування лікарського засобу Фенкарол® (Fenkarol). Дієва речовина: хіфенадин; 1 таблетка містить хіфенадину гідрохлориду 10 мг, 25 мг, 50 мг; Лікарська форма: Таблетки. Фармакоперевірена група: Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A X31. Показання: Покришки. Покришки, кропив'янка та медіаментозна алергія, гостра та хронічна кропив'янка, набряк Квінке, сім'я гарізна, алергічна ринополіт, дерматити, інфекційно-алергічні реакції з бронхоспастичним компонентом. Протипухирний. Підвищена чутливість до хіфенадину або до допоміжних речовин лікарського засобу. Тривалість вагітності, період годування груддю. Побічні реакції: З боку нервової системи: запаморочення, головний біль. З боку шлунково-кишкового тракту: суєність, сплывання ротів, порушення, диспептичні явища. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: чхання, ускладнене дихання. З боку шкіри: запаморочення. З боку нирок та сечовидільної системи: протитурія, інтерстиціальний нефрит. З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: біль у суглобах. З боку органів зору: слізьотеча. (Президіє спікерів, для детальної інформованої інструкції для медичного застосування) Фармакологічна властивість. Фармакодинаміка. Хіфенадин є селективним інгібітором гістамінової дії, який зв'язується з гістаміновими рецепторами системи Хіфенадин є конкурентним блокуєром H<sub>1</sub>-рецепторів. Крім того, він активує ензим діаміноксидазу, який розкладає приблизно 30% ендогенного гістаміну. Цим пояснюється ефективність хіфенадину в морфологічних дощках протиалергічних засобів. Хіфенадин погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр та мало впливає на процес дегістаминації серотоніну в мозку, слабко впливає на активність моноаміноксидаз. Протиалергічні ефекти хіфенадину пов'язані з присутністю циклічного ядра хінуклідинову в структурі та відстанню між групою дифенілметилу та атомом азоту. Спосіб застосування та дози. Препарат приймають внутрішньо одразу після їди. Дітям віком від 3 до 7 років – по 10 мг 2 рази на добу (добова доза не має перевищувати 20 мг); дітям віком від 7 до 12 років – по 10-15 мг 2-3 рази на добу (добова доза не має перевищувати 30 мг); дітям віком від 12 років – по 25 мг 2-3 рази на добу (добова доза не має перевищувати 100 мг); дорослим – по 50 мг 3-4 рази на добу. Максимальна добова доза – 200 мг. Тривалість курсу лікування становить 10-15 днів. Категорія вільного продажу. Фармакокінетика. АТ «ОлайнФарм» / JSC «Olaifarm». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: Вулкан Рунік, 5, Стайки, ІВ-2114, Латвія. І/Р Вулкан Рунік, 5, Стайки, ІВ-2114, Латвія. За підписом на побічні реакції, і позначення щодо взаємодій при застосуванні лікарського засобу «ОлайнФарм Україна», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: Україна, 02096, м. Київ, вул. Сафєропольська, 13, кабінет 211, моб. +38096312296, ел. пошта: dmytro.savchenko@olainfarm.com. Рекламу лікарського засобу. Матеріал створено за підтримки ТОВ «ОлайнФарм Україна». Матеріал є власністю ТОВ «ОлайнФарм Україна». Несанкціоноване копіювання та розповсюдження заборонено. Товарзнак з обмеженою відповідальністю «ОлайнФарм Україна», 03039, м. Київ, проспект В. Лобановського, 119а, офіс: 34. Дата адаптації матеріалу 26.06.2023. Fenkarol18072023UA



**Міжнародні організації публікують спільні настанови щодо надниркової недостатності, спричиненої глюкокортикоїдами**

Спільна настанова розроблена, щоби допомогти клініцистам вести лікування пацієнтів, які вже мають глюкокортикоїдну недостатність надниркових залоз або перебувають у групі ризику розвитку зазначеного патологічного порушення. Принаймні 1% населення світу тривалий час застосовує в лікуванні глюкокортикоїди з протизапальною або імуносупресивною метою. Це перша настанова, розроблена спільно Ендокринологічним товариством та Європейським товариством ендокринології (ESE). Організації планують щороку публікувати нову спільну настанову, щоби максимізувати охоплення, а також врахувати потенційні відмінності в клінічній практиці між Європою та Сполученими Штатами.

Рекомендації під назвою «Діагностика та терапія глюкокортикоїдної недостатності надниркових залоз» опубліковані в травневих номерах 2024 року у відповідних журналах товариств – The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism та European Journal of Endocrinology. Матеріали для пацієнтів щодо надниркової недостатності, спричиненої глюкокортикоїдами, також розробляються та будуть доступні через ESE Patient Zone у травні 2024 року. Підготовка настанов у кожному товаристві контролюється клінічним комітетом, всі рекомендації підлягають суворій перевірці перед публікацією. Цим займаються члени товариств і відповідні зацікавлені організації, наприклад групи захисту прав пацієнтів.

Навіть порівняно низька доза (в діапазоні еквівалента фізіологічної добової дози) глюкокортикоїдів пов'язана з низкою негативних побічних ефектів. Так, британське когортне дослідження за участю 9387 пацієнтів із ревматоїдним артритом, які спостерігалися протягом 8 років (із середньою дозою преднізону 5,8 мг/день упродовж приблизно 9,5 місяців), продемонструвало підвищену частоту таких захворювань, як діабет, остеопороз, артеріальна гіпертензія, шлунково-кишкові ускладнення, а також зростання ризику переломів і смертності, як порівняти з тими, хто не лікувався глюкокортикоїдами.

У 2025 році товариства планують опублікувати спільну настанову щодо діабету під час вагітності; у 2026 році – щодо дефіциту вазопресину або стійкості до цього гормону; а у 2027 році – щодо чоловічого гіпогонадізму.

Джерело: <https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgae250/7667842?login=false>

**За останні пів століття вакцини врятували 154 мільйони життів**

Міжнародна група дослідників у галузі охорони здоров'я та медицини, включаючи співробітників Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), які співпрацюють з економістами та фахівцями з моделювання, виявила, що за останні пів століття використання вакцин врятувало життя приблизно 154 мільйонам людей. У своєму дослідженні, опублікованому в The Lancet, вчені використовували математичне та статистичне моделювання, щоб оцінити кількість врятованих завдяки вакцинації життів. За підрахунками, у 2024 році дитина віком до 10 років, вакцинована за графіком, має на 40% більше шансів дожити до наступного дня народження, як порівняти з гіпотетичним сценарієм відсутності вакцинації. Підвищена ймовірність виживання спостерігається навіть у пізньому дорослому віці. Вчені були націлені на оцінку ступеня успіху Розширеної програми імунізації (EPI), започаткованої ВООЗ у 1974 році. Мета EPI полягала в тому, аби вакцинувати всіх дітей у світі від найпоширеніших смертельних захворювань. На початку програми список включав 7 хвороб, у подальшому його було розширено до 13 (туберкульоз, COVID-19, дифтерія, гепатит В,

*H. influenzae* типу В, вірус папіломи людини, кір, краснуха, пневмококова інфекція, кашлюк, поліомієліт, ротавірус і правець). У рамках цих зусиль було проведено дослідження з розроблення вакцин, їх тестування і використання після того, як вони будуть визнані безпечними та ефективними. З моменту створення програма EPI сприяла розробленню багатьох вакцин і вакцинації мільйонів людей.

Робота включала збір й аналіз даних на локальному, регіональному та глобальному рівнях. Завдяки цих зусиллям за 50 років створили 22 моделі на основі даних про вакцинацію людей у всьому світі. Потім команда використала моделі для оцінювання кількості врятованих життів і виявила, що з 1974 року цей показник становить приблизно 154 мільйони. Дослідницька група також визначила, що діти отримали найбільшу користь від вакцинації – 101 мільйон врятованих осіб були віком до 1 року. Також доведено, що програми вакцинації мали значний вплив на рівень дитячої смертності: за останні пів століття показники педіатричної летальності в усьому світі знизилися на 40%. Окрім цього, виявлено, що вакцинація проти кору чинила найбільший вплив – вона врятувала 60% життів.

Джерело: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00850-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00850-X/fulltext)

**Генетичні дослідження пропонують зрозуміти генез spina bifida – розщілини хребта**

Група дослідників зі Школи медицини Каліфорнійського університету в Сан-Дієго (США) провела дослідження, яке пропонує нове розуміння причин розщілини хребта – поширеної вродженої вади, за якої відбувається неповне закриття хребта на ранніх термінах внутрішньоутробного розвитку. Якщо перед пологами аналіз крові або амніоцентез виявляють високий рівень  $\alpha$ -фетопропротеїну, існує вищий ризик розщілини хребта. Ультразвукове дослідження також може виявити цю патологію. Нове дослідження показує, що особи, які є носіями особливої хромосомної делеції (присутньої в одного з 2500 живонароджених), демонструють ризик розщілини хребта у понад 10 разів вищий, ніж у загалу. Дослідження також підкреслює важливу роль звичайних харчових добавок у зниженні ризику spina bifida.

Щоби виявити генетичні причини захворювання, лабораторія університету в Сан-Дієго об'єдналася з колегами з усього світу для створення Консорціуму секвенування. Консорціум почав зосереджуватися на крихітній делеції, тобто випадіння певних ділянок, у 22-й хромосомі. Цільовий стан, відомий як 22q11.2del, був причетний до високого ризику розщілини хребта. Усі пацієнти, яких залучили, мають найтяжчу форму розщілини хребта, і всі вони пройшли комплексне секвенування генома. Учені ідентифікували 22q11.2del у 6 із 715 пацієнтів. Це може здатися невеликим відсотком, але це, безумовно, найпоширеніша генетична варіація, яка може сприяти spina bifida. Потім дослідники виділили серед багатьох генів у делеції 22q11.2 один ген, відомий як CRKL.

Окрім цього, науковці перевірили те, як фолієва кислота може модулювати CRKL-опосередковану spina bifida. Попередні дослідження на людях продемонстрували, що додавання фолієвої кислоти (також відомої як вітамін B<sub>9</sub>) до зачаття знижує частоту розщілини хребта та інших дефектів нервової трубки на 30-50%, але механізми досі залишаються недостатньо вивченими. Коли вчені позбавили раціон мишей фолієвої кислоти, в багатьох їхніх нащадків були дефекти нервової трубки, причому серйозність останніх різко зросла. Це свідчить про те, що фолієва кислота, яку приймають вагітні, може зменшити не тільки ризик, а й тяжкість дефектів нервової трубки в потомства.

Джерело: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adl1624>

# ВІСНИК online

щомісячний дайджест  
для лікарів

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

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





# НІКСАР®

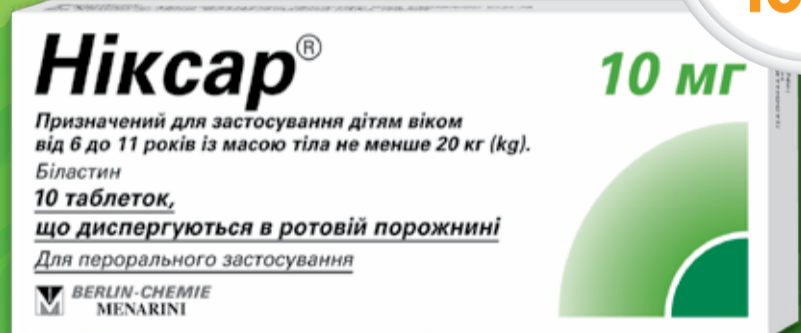
**Оригінальний біластин** — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки<sup>1,+, 2, ++, 3</sup>

Тепер доступний у таблетках, що диспергуються в ротовій порожнині<sup>1</sup>

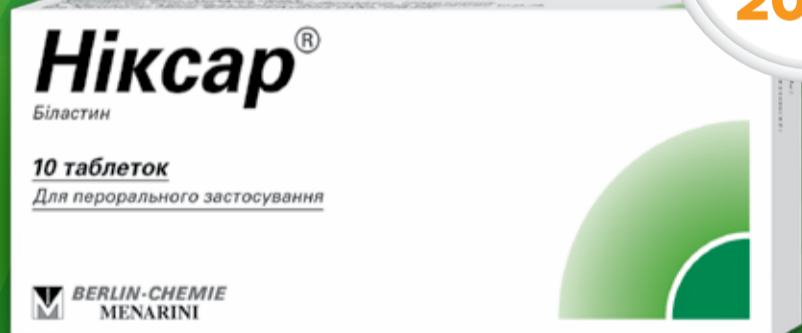


**1 таблетка НА ДОБУ 10 мг<sup>1</sup>**

**1 таблетка НА ДОБУ 20 мг<sup>2</sup>**



**від 6 до 11 років<sup>1</sup>**



**з 12 років<sup>2</sup>**

**Біластин «Уособлює еволюцію досліджень антигістамінних препаратів стосовно їхньої як ефективності, так і безпеки»<sup>4</sup>**

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад.** 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7% та 12,8%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № УА/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг. Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (2-11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5% проти 67,5%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 РП. УА/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджена Наказом МОЗ від 16.05.2022 №814 РП. УА/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджена Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № УА/13866/01/01. 3. <https://bilastina.com/en/bilastine-worldwide/>. Дата входу: 07.07.2023. 4. Ridolo E, et al. Bilastine: New insight into antihistamine treatment. Clin Mol Allergy. 2015;13:1

\* для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу\*\*. \*\* для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу\*.

UA\_NIX-027-2023\_V1\_Print. Затверджено 31.10.2023

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні: м. Київ, вул. Безручківська, 29. Тел: (044) 494 33 88.

