

# Сучасний погляд на лікування хвороб регуляції. Фокус на поліпрагмазію

**З кожним роком дедалі більшої актуальності набуває необхідність розуміння механізмів дисрегуляційних патологій. У травні відбулася науково-практична конференція «Хвороби регуляції від людини до тварини. Фокус на поліпрагмазію», метою якої було всебічно розглянути питання важливості раціонального призначення ліків у рамках міждисциплінарного підходу з урахуванням стану регуляторних систем.**



У рамках заходу магістр із фізіології людини та тварини, співзасновник Української академії біологічної медицини (м. Київ) Петро Олександрович Зорич виступив із доповіддю «Як деякі тези ХХ ст. перешкоджають сталому розвитку охорони здоров'я».

– Однією з причин невинного зростання рівня захворюваності та зниження життєздатності людини є деградація мікробіоти. Донедавна

вважалося, що діти народжуються з імунною системою, яка периферійно розгалужена та збалансована, імунітет слизових оболонок повністю сформований, а імунна система цілком готова протистояти всім викликам патобіонтів і з успіхом зустрічати всі щеплення. На жаль, неспроможність визнати імунну функціональну неповноцінність новонароджених, невміння сприяти спільному дозріванню мікробіоти та імунної системи спричиняє імунний дисбаланс й імунні дисфункції, які можуть закріпитися в дитини та зберігатися протягом усього життя.

Раніше існувала думка, що міжвидові бар'єри зумовлені генами хазяїна (гібриди летальні або стерильні). Проте, не визнаючи невід'ємного зв'язку між мікробіотою та імунною системою на рівні цілісності організму, неможливо усвідомити, що імунний захист потребує високого рівня мікробіотично-імунної сумісності, а самоушкодження тканин і органів, спричинене імунним запаленням, є наслідком імунно-мікробіотичних проблем.

«Мантра» ХХ ст. «вбити всі мікроби», яка все ще проявляється в надмірному використанні антибіотиків і дезінфікувальних засобів, ігнорує той факт, що дружні мікроби є першою лінією захисту проти патогенів. Коли вони гинуть, організм людини зазнає більшого ризику як інфекцій, так і неінфекційної патології.

Дослідження показали, що межа між інфекційними та неінфекційними захворюваннями є нечіткою. Нерозуміння взаємозв'язку між ними і важливості блокування передачі патобіонтів через колонізаційну резистентність зумовлює втрату контролю над багатьма неінфекційними захворюваннями. Саме тому важливо формувати мислення, спрямоване на збереження та захист мікробіому людини, мінімізуючи використання антимікробних препаратів, хімічних речовин, шкідливих харчових добавок. З метою тренування імунної системи людини потрібно частіше контактувати з різними мікроорганізмами, зокрема з ґрунтовими бактеріями та мікробами свійських тварин (Scarlati S. et al., 2019).

**Головний лікар клініки геріатрії при лікарні Святого Йосипа (м. Берлін) Рахель Екард-Фельмберг** мала слово з доповіддю «Поліфармація та поліпрагмазія в літньому віці. Скільки лікарських засобів потрібно людині?».

– Відправною точкою фармакотерапії у літньому віці є диференційоване старіння. Оскільки різні геріатричні пацієнти мають різноманітні захворювання, в кожному конкретному випадку слід застосовувати індивідуалізований підхід до лікування. Геріатричні пацієнти практично не представлені в дослідженнях, тож існує мало рекомендацій щодо лікування таких хворих (особливо з урахуванням мультиморбідності). Саме тому під час ведення геріатричних пацієнтів важливо звертати увагу на вікові фізіологічні зміни, мультиморбідність і підсумкову поліпрагмазію, різноманітні геріатричні синдроми (сенсорні та когнітивні розлади), обмеження функціональності й базових навичок, неналежне застосування ліків тощо.

Згідно з визначенням ВООЗ, поліпрагмазія передбачає вживання пацієнтом щонайменше 5 медикаментів; спостерігається при лікуванні 40-50% осіб віком понад 70 років, при цьому 15% пацієнтів вживають ≥13 препаратів щодня. Водночас дослідження показують, що до 25% призначених ліків неефективні або не потрібні і спричиняють різні небажанні впливи (Steinhagen-Thlessen, Borchelt, 2010; Glaeske, Janhsen, 2005; Nink, Schröder, 2005).

Причинами поліпрагмазії є необхідність терапії мультиморбідних захворювань згідно з протоколами окремих нозологій, відсутність єдиного плану лікування, виписування рецептів одному й тому ж пацієнтові лікарями різних спеціальностей, що не знають про призначення один одного, впровадження терапевтичних рекомендацій з лікарні в довготривале амбулаторне планове лікування без критичної оцінки, неузгоджене із сімейним лікарем самолікування пацієнта безрецептурними препаратами. Нерідко при виникненні небажаних побічних ефектів замість того, щоб відмінити застосування препаратів, які завдають шкоди, призначаються нові лікарські засоби (каскади призначень). До інших чинників поліпрагмазії належать несвоєчасне припинення невдалої терапії, продовження терапії, що стала недоцільною після досягнення мети (наприклад, застосування блокаторів протонної помпи для профілактики виникнення симптомів рефлюксу), застосування тих самих ліків, незважаючи на зміну факторів ризику (зміна ваги, відмова від куріння тощо), когнітивний дефіцит, який призводить до вживання надто великої або надто малої кількості ліків, очікування пацієнтів і лікарів.

Ступінь шкоди поліпрагмазії залежить від кількості вживаних ліків. За даними дослідження, з кожним додатковим препаратом проблеми, пов'язані з прийомом ліків, зростають на 8,6% (Vicil et al., 2006).

Водночас слід зауважити, що зі збільшенням кількості призначених ліків знижується прихильність до лікування. Згідно з даними ВООЗ, причинами відсутності прихильності до лікування є фактори, пов'язані з пацієнтом, соціально-економічним станом, системою охорони здоров'я, хворобою і терапією. До останніх належать складність терапії, тривалість лікування, побічні ефекти, часта зміна лікування.

Оптимізоване застосування ліків у літньому віці передбачає урахування віково-фізіологічних змін (у т. ч. зниження функції нирок), надання пріоритету відповідності потребам, уподобанням, цілям лікування, оцінку функціонального стану (геріатрична оцінка), узгодження переліку препаратів, планів лікування між усіма учасниками лікувального процесу, оцінку доцільності призначених лікувальних заходів і препаратів, алгоритм належної паліативної геріатричної практики.

Рекомендовано використання контрольних списків потенційно шкідливих і ризикованих медикаментів. Так, список PRISCUS наводить 83 лікарські засоби, із 18 груп активних речовин, доступних на німецькому ринку, котрі слід призначати з обережністю або взагалі не призначати пацієнтам літнього віку (особливо психотропні, знеболювальні засоби, транквілізатори, серцево-судинні препарати). За даними дослідження, поширеність потенційно неадекватного лікування серед жінок складає 32,0%, серед чоловіків – 23,3% (Holt, Schmiedl & Thürmann, 2010). Через великий відсоток існуючих ліків, хімічних речовин і харчових добавок, які пошкоджують мікробіом людини та інших мікроорганізмів, ми повинні переоцінити безпеку і використання цих продуктів для людського організму та переконатися, що будь-які майбутні продукти є безпечними для мікробіому.

Відміна ліків має складатися з 5 кроків: установлення точного медикаментозного анамнезу, оцінка ризику для окремого пацієнта (вік, супутні захворювання, комплаєнс, обізнаність, кількість речовин, препарати ризику), оцінка відміни (медичні призначення, потенційно невідповідна медикація, навантаження на хворого, тривалість та якість життя тощо), визначення пріоритетності лікарських засобів, що підлягають відміні, впровадження і моніторинг процесу відміни (інформування пацієнта та (за потреби) його опікунів; поетапне виконання; вживання заходів у разі виникнення симптомів відміни) (Scott I.A. et al., 2015).

**Головний лікар-геронтолог клініки ортопедії та невідкладної хірургії, геріатричної медицини Університетської клініки (м. Дюссельдорф), професор Гельмут Фронгофен** розповів про поліфармацію в повсякденній клінічній практиці.

– Однією із ключових тем у геріатричній медицині є т. зв. компас клінічної цінності, розроблений Євгеном Нельсоном. Ця система оцінки враховує клінічний / функціональний стан, сприйняття пацієнта та витрати, що дозволяє розробити

оптимальний план лікування літніх хворих. Він має урахувати тривалість життя, що залишилася, цілі терапії, термін до настання ефекту від терапії, індивідуальні цілі лікування. Водночас важливе своєчасне виявлення серед пацієнтів групи ризику щодо побічної дії ліків, перегляд схеми лікування з точки зору обґрунтованої (відповідальної) поліфармації. Також слід пам'ятати, що багато ліків мають антихолінергічні властивості. В разі їх призначення у хворих віком >65 років можуть проявитися побічні ефекти у вигляді сплутаності свідомості, запаморочення, що значно підвищує ризик смерті. Особливу увагу необхідно приділяти пацієнтам із цукровим діабетом. Так, наприклад, для оцінки антихолінергічного навантаження можна використовувати відповідний online-інструмент – калькулятор АСВ, згідно з яким сумарне антихолінергічне навантаження не повинне перевищувати 3 бали (оцінка «3» асоціюється зі збільшенням когнітивних порушень і смертності).

Алгоритм зменшення кількості медикаментів для геріатричних хворих включає перегляд списку медикаментів, вимірювання артеріального тиску в положенні стоячи, визначення пріоритетів (зменшення дози, відміна чи заміна препаратів). Цілями відміни лікарських засобів є покращення якості життя пацієнта, підвищення прихильності до терапії, зменшення кількості рецептів, продовження боротьби із хворобою та її симптомами, уникнення погіршення самопочуття, запобігання синдромам відміни, припинення застосування ліків.

Відміна лікарських засобів є найдоцільнішою при веденні поліморбідних хворих, у яких наявні щонайменше 2 хронічних захворювання; пацієнтів, котрим призначається значна кількість препаратів (поліфармація); осіб літнього віку (>75 років); хворих, що потребують догляду вдома; пацієнтів із малою тривалістю життя; осіб із порушенням роботи нирок та/або печінки.



**Завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), професор, доктор медичних наук Микола Валентинович Хайтович** темою своєї доповіді обрав прийнятну поліфармацію як сучасний тренд в умовах коморбідності.

– Поліфармація – одночасне використання багатьох лікарських засобів,

здебільшого спричинена старінням населення та мультиморбідністю. При поліфармації відбувається взаємодія між препаратами, передбачити характер якої неможливо, оскільки вона залежить від багатьох факторів (спадковий анамнез, вік, стан регуляторних систем організму тощо). Проблема поліфармації асоціюється з високими ризиками летальності та ускладненого перебігу захворювань. Утім, не кожний випадок поліфармації пов'язаний з виникненням проблем. За обґрунтованого підходу до призначення препаратів можна говорити про прийнятну поліфармацію.

Для зменшення поліфармації та оптимізації лікування призначення ліків пацієнтам із мультиморбідністю мають ґрунтуватися на всебічній, багатовимірній оцінці з мультидисциплінарним підходом. Особливу увагу слід приділяти лікарським засобам із вузьким терапевтичним індексом. Також важливо пам'ятати, що в судинному руслі лікарські препарати циркулюють у двох формах – вільній (яка забезпечує дію на рецептори) та зв'язаній з білками плазми крові; різні препарати мають різний відсоток цього зв'язку. При деяких патологічних станах і в літньому віці кількість білків плазми крові зменшується, що спричиняє суттєве збільшення вільної фракції, посилення фармакологічної дії, виникнення небажаних ефектів. Тому в разі одночасного призначення декількох препаратів в умовах коморбідності й літнім хворим важливо враховувати відсоток зв'язування цих препаратів із білками крові. Крім того, в схемі лікування важливо враховувати наявність індукторів та інгібіторів метаболізму лікарських засобів.

Алгоритм відміни лікарського засобу при проблемній поліфармації має включати оцінку даних обстеження пацієнта, всіх лікарських засобів згідно з показаннями, всіх лікарських засобів на можливість відміни, переваг і ризиків, витрат, урахування цілей лікаря та пацієнта, розробку плану відміни лікарського засобу.

Перспективним інструментом для вирішення проблеми поліфармації є застосування комплексних біорегуляційних препаратів (КБП) ТМ Хеель (Німеччина). Переваги КБП – безпека застосування в особливих пацієнтів, можливість тривалого застосування, відсутність ризику взаємодії лікарських засобів. Окрім того, КБП не зумовлюють переважання органів виведення, не потребують участі транспортерів, отже, й додаткових енерговитрат. КБП добре переносяться всіма

віковими категоріями. Несприятливі побічні реакції зустрічаються в поодиноких випадках. Прийом КБП не лише не спричиняє фармакологічного навантаження, а й сприяє його зменшенню в разі застосування інших засобів.

Приклад ефективного системного КБП – препарат Траумель С, що має біорегуляційний механізм дії (через пул Th3-регуляторних лімфоцитів). Цей препарат не пригнічує ЦОГ, інгібує ліпооксигеназу (ЛОГ), оптимізує перебіг запального процесу, сприяє повному розрешенню та завершенню запалення. До інших системних КБП належать Лімфоміозот (дренаж, детоксикація); Енгістол, Ехінацея композитум С (при імунній дисфункції); Гліоксаль композитум, Убіхінон композитум, Коензим композитум (за енергодефіциту). Перспективними органотропними КБП є Еуфорбіум композитум С, Ангін-Хеель С, Бронхаліс-Хеель, Мукоза композитум, Гастрікумель, Ренель Н, Солідаго композитум С, Вібуркол.



**Начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії (м. Київ), полковник медичної служби, професор, доктор медичних наук Галина Василівна Осьодло** представила власний погляд на проблему антибіотикоасоційованих розладів шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи.

– Одним із проявів антибіотикоасоційованих розладів шлунково-кишкового тракту є дисбактеріоз кишечника (ДК). Під ДК розуміють якісні та кількісні зміни нормальної кишкової мікрофлори в бік збільшення чи зменшення кількості мікроорганізмів-симбіонтів, що існують у нормі чи зустрічаються в незначній кількості на тлі зриву адаптації, порушення захисних і компенсаторних механізмів організму. Проявами ДК є діарея, нестійкі випороження, закрепи, метеоризм, бурчання в животі, мальдигестія, асеновегетативний синдром, симптоми полігіповітамінозу тощо.

Один із найвпливовіших факторів, що змінює склад мікробіоти кишечника, – харчування. Дієти на основі тваринних білків сприяють росту мікроорганізмів, толерантних до жовчі; та навпаки, дієти на основі рослинних білків підвищують кількість видів бактерій, що перетравлюють полісахариди.

Відомо, що наша мікробіота визначає не лише фізіологічні процеси, наприклад травлення. Наш імунний захист на 80% забезпечує саме якісний склад мікрофлори кишечника. Тому сьогодні питання наявності якісної продукції, яка містить пре- і пробіотики, набуває неабиякої популярності.

Згідно з даними літератури, основними механізмами дії пробіотиків є зміцнення епітеліального бар'єра, посилення адгезії до слизової оболонки кишечника, вироблення антибактеріальних речовин, конкурентне виключення патогенів, одночасне пригнічення бактеріальної адгезії та модуляція імунної системи.

Метааналіз показав, що пробіотики значно знижували частоту виникнення антибіотик-асоційованої діареї (ААД) у дітей (22 дослідження, відносний ризик (ВР) 0,42) і *Clostridium difficile*-інфекції (5 досліджень, ВР 0,35) (McFarland L.V., Goh S., 2013). До іншого метааналізу (2019 р.) було включено 33 дослідження (6352 учасники); оцінені пробіотики включали *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.* або *Streptococcus spp.* (окремо або в комбінації). Загальні докази свідчили про помірний захисний ефект пробіотиків для запобігання ААД. Результати свідчили про те, що ефект підгрупи на основі високих доз пробіотиків ( $\geq 5$  млрд КУО/день) був достовірним.

Важливу роль у модулюванні мікробіоти кишечника відіграють коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК), які є продуктами опосередкованого мікробіоту метаболізму харчових волокон (здебільшого це бутират, ацетат, пропіонат) (Tan et al., 2014). Деякі пацієнти із синдромом подразненого кишечника (СПК) можуть мати нижчий рівень бактерій, що продукують КЖК (Pozuelo et al., 2015). КЖК, які представляють функцію мікробіоти кишечника, впливають на щільність ентероендокринних клітин із загальним впливом на симптоми СПК.

Кишкова мікробіота може взаємодіяти з імунною системою через свої метаболіти, а КЖК як одні з найпоширеніших метаболітів відіграють у цьому важливу роль. Вони регулюють майже всі типи імунних клітин кишечника щодо їхнього розвитку та функціонування. Дія КЖК реалізується декількома шляхами задля захисту товстої кишки від локального чи системного запалення. Крім того, КЖК відіграють роль у регуляції імунних або неімунних шляхів, які можуть уповільнити розвиток автоімунного захворювання. Нещодавнє дослідження узагальнило актуальні знання щодо імуномодулювальної ролі КЖК

і зв'язку між КЖК та целіацією, запальним захворюванням кишечника й іншою автоімунною патологією, що відкриває нові терапевтичні можливості для їхнього запобігання або лікування (Golpou F. et al., 2023).

Додатковий засіб при лікуванні дисбіозу кишечника, запальних, ерозивно-виразкових процесів слизових оболонок шлунково-кишкового тракту – КБП Мукоза композитум розчин, який чинить регенерувальну, імуномодулювальну, протизапальну, дезінтоксикаційну, муколітичну, секретомоторну дію й оптимізує відновний процес усіх слизових оболонок організму, що базується на активації захисних сил організму, нормалізації його функцій за рахунок речовин рослинного, мінерального та тваринного походження, які входять до складу препарату.

Інший перспективний КБП – Гепар комп. Хеель розчин, що відновлює дезінтоксикаційну функцію печінки, чинить гепатопротекторну, жовчогінну, регенерувальну, метаболічну, антиоксидантну дію, котра базується на активації захисних сил організму, нормалізації порушених функцій за рахунок речовин рослинного, мінерального та тваринного походження, що входять до складу препарату. Використовується при комплексному лікуванні дискінезії жовчовивідних шляхів, гострих і хронічних захворювань печінки та жовчовивідних шляхів, порушень функції печінки за різних соматичних захворювань, а також унаслідок довготривалої дії різних токсичних факторів.

**У лікуванні складних дизрегуляційних патологій неабияке місце посідають біорегуляційні (ТМ Хеель) та мікробіологічні (пре-/пробіотики) препарати. До складних дизрегуляційних патологій належать ендокринні, гормональні, імунні, нервові порушення, хронічні запальні та інфекційні захворювання. Такі складні патології вимагають уваги з боку лікарів різних спеціальностей. Як результат, той самий пацієнт може потрапити в поле зору різних лікарів й отримати низку призначень, що дублюють одне одного. Сьогодні подібна ситуація набирає обертів. Зі складними дизрегуляційними патологіями зустрічаються фахівці різних медичних напрямів. Слід враховувати анамнез, діагнози пацієнта та попередні лікарські призначення для формування найдоцільнішої тактики лікування, реабілітації і профілактики.**

Підготував **Олександр Соловійов**

