



Доктор медичних наук,  
професор  
**Ігор Скрипник**



Оновлені  
Римські критерії V:  
новий погляд  
на патогенез і терапію  
функціональної  
диспепсії



Читайте в рубриці  
**Гастроентерологія**  
на сторінці **20**

Доктор медичних наук,  
професор  
**Марина Щербиніна**



ГЕРХ  
і гепатобілярна  
патологія:  
що може підказати  
ротова порожнина?



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

Адвокат  
**Ігор Глушко**



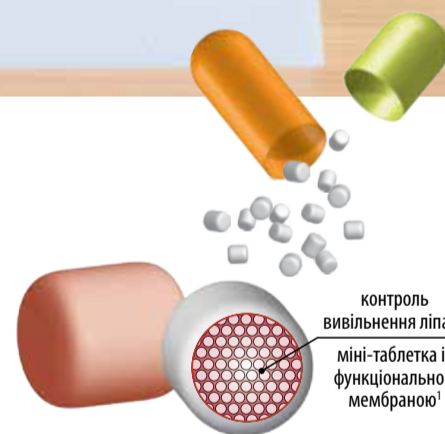
Кримінальні  
провадження  
в медицині:  
коли лікар може  
опинитися  
під слідством?

Читайте на сторінці **32**

# Мезим®

капсули 10000/25000

порошок із підшлункових залоз (свиней)



контроль  
вивільнення ліпази  
міні-таблетка із  
функціональною  
мембраною!

## ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ<sup>3</sup>

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

Скорочена інструкція для медичного застосування<sup>2</sup>

**Склад:** 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней), що має мінімальну ліполітичну активність 10000/25000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000/22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500/1250 ОД ЄФ (відповідно). **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, м'яса свиней (алергія на свинину). 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.** Дозування визначають індивідуально залежно від ступеня порушення травлення та складу їжі. Не слід перевищувати щоденну дозу ферментів 15000 – 20000 ОД ліпази на кілограм маси тіла. Курс лікування - залежно від характеру та перебігу захворювання. Капсули слід ковтати цілими, запиваючи великою кількістю рідини, бажано під час вживання їжі. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інш. Достатніх даних про застосування вагітними жінками немає. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

<sup>1</sup>Jain D, Raturi R, Jain V, Bansal P, Singh R. Recent technologies in pulsatile drug delivery systems. Biomater. 2011 Jul-Sep;1(1):57-65.

<sup>2</sup>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000 / МЕЗИМ® капсули 25000 Р.П. № UA/6763/01/01 № UA/6763/01/02, дата останнього перегляду 11.08.2025.

<sup>3</sup>Brennan GT, Saif MW. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: A Concise Review. JOP. 2019;20(5):121-125.

Перед застосуванням, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування. Інформація про безрецептурний лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників. UA-Mez-27-2025-V1\_press. Затв. 02.10.2025.

Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх. Тел: +38 (044) 494 33 88. Email: berlin-chemie@menarini.com.ua

реклама



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# ЕССЕНЦІАЛЕ® форте Н – ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКИ КЛІТИНА ЗА КЛІТИНОЮ\*



**2**  
КАПСУЛИ

**3** РАЗИ  
НА ДОБУ<sup>3</sup>

ВІД **3**  
МІСЯЦІВ



**2.5x**  
ЕФЕКТИВНІШИЙ  
У ВІДНОВЛЕННІ ПЕЧІНКИ,  
ПОРІВНЯНО ЗІ СТАНДАРТНОЮ ТЕРАПІЄЮ<sup>1,2</sup>

\*Мається на увазі, що фосфоліпіди, які містяться у препараті Ессенціале® форте Н, вбудовуються у структури клітинних мембран та полегшують відновлення ушкоджених клітин печінки<sup>3</sup>.

**1.** Stefan N. et al. Poster presented at: EASL SLD Summit; January 23 - 25, 2025; Estoril, Portugal (Poster ID: PO7-01). **2.** Stefan N. et al. Poster presented at: AASLD; November 15 - 19, 2024; San Diego, CA, USA (Poster ID: 5037). **3.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ессенціале® форте Н, капсули по 300 мг. РП №UA/8682/01/01

Opella.

реклама

РЕКЛАМА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ, ЛІКАРІВ ТА ДЛЯ ПОШИРЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ ІЗ МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

MAT-UA-2600126-1.0-03/2026

Н. Стефан, М. Хартлеб, Дж. Фан і співавт.

# Ефекти есенціальних фосфоліпідів при метаболічно-асоційованій стеатотичній хворобі печінки: рандомізоване клінічне дослідження IV фази

**Загальносвітова поширеність метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) неухильно зростає протягом останніх десятиліть і наразі оцінюється на рівні  $\approx 38\%$ . Поширеність МАСХП є вищою в осіб з ожирінням (75%), цукровим діабетом (ЦД) 2 типу (69%) та дисліпідемією (20–80%). Метаболічно-асоційований стеатогепатит (МАСГ) – тяжча форма МАСХП, яка потенційно прогресує до вираженого фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, – також становить значну клінічну й економічну проблему в усьому світі. Пацієнтам із МАСХП (особливо з МАСГ і фіброзом печінки) властивий підвищений ризик розвитку ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань, хронічної хвороби нирок та деяких позапечінкових онкологічних захворювань.**

МАСХП асоціюється не лише зі значним навантаженням на систему охорони здоров'я та соціально-економічними наслідками, а й суттєво впливає на пов'язану зі здоров'ям якість життя пацієнтів, спричиняючи втому, абдомінальний дискомфорт і порушення сну.

Загально визнаним стандартом лікування МАСХП є модифікація способу життя, включаючи фізичну активність та зміну дієти. Станом на цей момент умовне схвалення Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), а також Європейською агенцією лікарських засобів (EMA) для лікування нециротичного МАСГ у поєднанні з дієтою та фізичними вправами має ресметиром, а нещодавно схвалення FDA для лікування МАСГ у дорослих із помірним і вираженим фіброзом також отримав семаглутид. У випадку стеатозу печінки необхідне раннє втручання для запобігання прогресуванню до тяжких, незворотних стадій, особливо в пацієнтів високого ризику з метаболічним навантаженням.

Для своєчасного втручання та визначення клінічної тактики критично важливими є рання діагностика і стратифікація ризику МАСХП. Через простоту та безпечність неінвазивні методи оцінки стеатозу та фіброзу, наприклад FibroScan, використовуються дедалі частіше. В частині хворих із МАСХП розвивається МАСГ, що асоціюється з найвищим ризиком несприятливих наслідків і прогресування до цирозу. Раннє виявлення пацієнтів із МАСГ підвищеного ризику (з активним стеатогепатитом і вираженим фіброзом) є надзвичайно важливим. Шкала FibroScan AST (FAST) була розроблена як неінвазивний інструмент для ідентифікації хворих із найвищим ризиком прогресування захворювання. Ця шкала поєднує показники контрольованого параметра затухання (controlled attenuation parameter, CAP) і жорсткості печінки (за даними FibroScan) із рівнем аспартатамінотрансферази (АСТ), що дозволяє за допомогою єдиного індексу оцінити фіброз та запалення печінки. Валідація в загальносвітових дослідженнях підтвердила ефективність цієї шкали для неінвазивного виявлення пацієнтів із МАСГ підвищеного ризику.

Серед кількох патофізіологічних механізмів, що сприяють розвитку МАСХП, важливу роль відіграє шлях фосфатидилхоліну (ФХ). Рівні поліненасиченого ФХ у пацієнтів із МАСХП, особливо з МАСГ, є нижчими, ніж у здорових осіб, що впливає на функцію клітин печінки. Есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) або поліеновий ФХ, отримані з високоочищеного екстракту сої, містять  $>72\%$  3-*sn*-фосфатиду з 1,2-дигліцероїлфосфатидилхоліном як основним компонентом. ЕФЛ вивчалися в пацієнтів із МАСХП у численних клінічних дослідженнях, які

в сукупності надають підтверджувальні дані щодо ЕФЛ як корисної допоміжної терапії в осіб із МАСХП. У більшості досліджень ЕФЛ (як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими методами лікування) асоціювалися з покращенням показників функції печінки, ліпідного профілю та зникненням або зменшенням стеатозу печінки за даними ультразвукового дослідження. В деяких випробуваннях показано, що лікування ЕФЛ сприяло зменшенню фіброзу печінки в пацієнтів із МАСХП порівняно з контрольними групами, що підтверджувалося покращенням результатів тесту Fibromax і транзиторної еластографії. Водночас у пролікованих пацієнтів спостерігалася тенденція до менш виражених стадій фіброзу. Що стосується сприятливої дії ЕФЛ на клітинному рівні, то їм притаманні множинні сприятливі ефекти. Так, ЕФЛ інтегруються в ушкоджені клітинні мембрани та сприяють їхній стабілізації й відновленню, підтримують активність мембранозалежних ферментів, покращують ліпідний обмін і мають антиоксидантні властивості. Завдяки цим механізмам ЕФЛ потенційно зменшують стеатоз і уповільнюють прогресування фіброзу.

Метою багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження EXCEL (Exploring Efficacy of Essentiale in Fatty Liver Disease) стала систематична оцінка впливу ЕФЛ на стеатоз печінки та якість життя, а також безпеки ЕФЛ порівняно із плацебо в пацієнтів із МАСХП. У дослідженні взяли участь 15 закладів Німеччини та Польщі; період проведення охоплював час із листопада 2022 р. до травня 2024 р. Дизайн випробування передбачав стартовий візит, 2 контрольні (через 3 та 6 міс) і фінальний візит (через 3 міс після завершення лікування). Учасниками стали пацієнти віком 18–70 років із МАСХП, стеатозом ступеня S1–S3 (CAP  $\geq 248$  дБ/м), фіброзом ступеня F1–F3 (за оцінкою жорсткості печінки на рівні 5–13 кПа) відповідно до результатів транзиторної еластографії (FibroScan) і щонайменше одним коморбідним станом (ЦД 2 типу, гіперліпідемією або ожирінням). Залучених до дослідження пацієнтів рандомізували в групи ЕФЛ 1800 мг/добу та плацебо 1 р/добу. В усіх хворих було запроваджено модифікацію способу життя (низький/помірний рівень уживання жирів, помірний/високий рівень уживання вуглеводів, уникнення фруктозовмісних напоїв і продуктів, обмеження вживання алкоголю; підвищений рівень фізичної активності).

Первинною кінцевою точкою вважали зміну ступеня стеатозу печінки через 6 міс після лікування, вторинними – зміни якості життя, ступінь вираженості

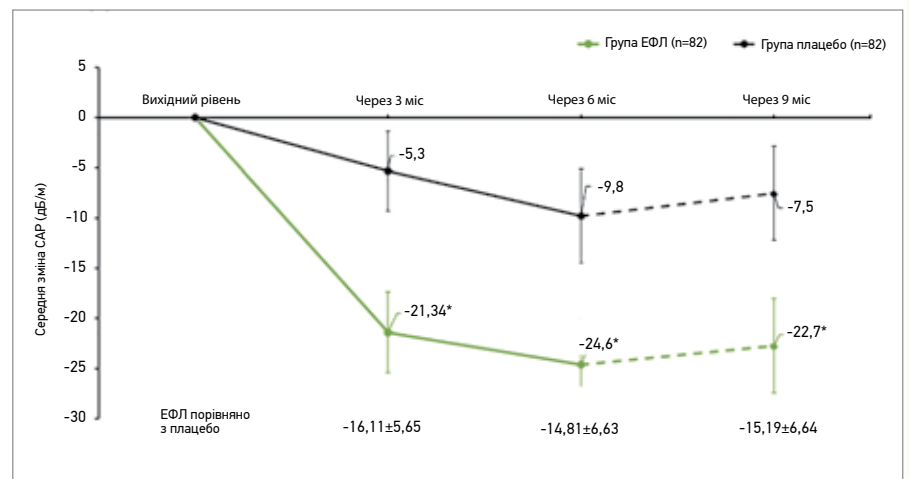


Рис. 1. Динаміка CAP у групах ЕФЛ і плацебо

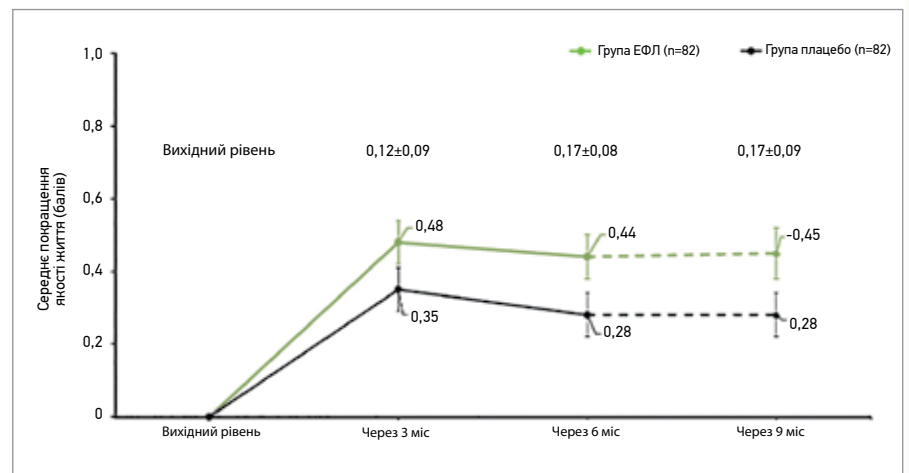


Рис. 2. Динаміка якості життя в групах ЕФЛ і плацебо

астенії, депресії, абдомінального болю / дискомфорту, втомлюваності. Також оцінювали динаміку фібротичних змін печінки, вміст ліпідів і печінкових ферментів у крові, ступінь задоволеності пацієнта лікуванням.

Зміна оцінки CAP із початкового рівня до показника через 6 міс оцінювалася в підгрупах, розподілених за стартовим рівнем CAP ( $<288$  та  $\geq 288$  дБ/м), вмістом глікованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) ( $<8$  і  $\geq 8\%$ ), рівнем тригліцеридів ( $\leq 1,6935$  й  $>1,6935$  ммоль/л), країною, статтю та індексом маси тіла (ІМТ) ( $<30$  і  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). У тих самих групах оцінювали і динаміку якості життя.

Загалом до випробування залучили 193 пацієнтів, 164 з яких (по 82 у кожній групі) повністю пройшли передбачені дизайном процедури. На початку лікування демографічні та клінічні показники в групах виявилися приблизно однаковими; найчастішим коморбідним станом було ожиріння, а найчастіше застосовуваними препаратами – статинами.

Через 6 міс лікування в групі ЕФЛ спостерігалася достовірне зменшення стеатозу за CAP: на 24,6 дБ/м порівняно із 9,8 дБ/м у групі плацебо (рис. 1). Варто зазначити, що це значуще покращення спостерігалася вже через 3 міс і зберігалася через 3 міс після завершення курсу

лікування. Аналіз окремих підгруп популяції дослідження виявив, що дія ЕФЛ була потужнішою в осіб із початковим вмістом  $HbA_{1c} < 8,0\%$ , ІМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> і без гіперліпідемії та ЦД 2 типу. В інших підгрупах також спостерігалася динаміка зменшення CAP на користь ЕФЛ.

Оцінка якості життя вже через 3 міс лікування виявила тенденцію до вираженішого покращення цього показника в групі ЕФЛ, хоча різниця не досягла рівня істотності (рис. 2). Аналіз окремих аспектів якості життя продемонстрував, що лікування ЕФЛ через 6 міс зумовлювало достовірне зменшення втомлюваності (на 0,31 бала порівняно із плацебо). Також було зафіксовано тенденцію до вираженішого зниження астенії на тлі застосування ЕФЛ.

Лікування ЕФЛ потужніше знижувало жорсткість печінки. Так, через 3 міс у групі ЕФЛ значна частка пацієнтів перейшла з вираженого до незначного фіброзу (1,2% – з F4 до F1, 3,7% – з F3 до F1), ніж у групі плацебо (0% – з F4 до F1, 1,2% – з F3 до F1). Через 6 міс зі стадії F4 до стадії F1 перейшли 2,5% пацієнтів групи ЕФЛ та 1,2% осіб групи плацебо, а через 9 міс зі стадій F4 та F3 до стадії F1 – 7,4 і 2,4% відповідно (рис. 3).

Продовження на стор. 11.

# Олтар®

Глімепірид

**Подвійна дія  
для надійного  
контролю глікемії<sup>1</sup>**



UA\_Olt\_01\_2024\_V1\_Print.  
Затверджено до друку: 27.11.2024.

#### ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг<sup>2</sup> / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг<sup>3</sup>

Інформація про рецептурний лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування.

Скорочена інформація про лікарські засоби ОЛТАР 2 мг / ОЛТАР 3 мг РП № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03 та ОЛТАР 4 мг / ОЛТАР 6 мг РП № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

**Діюча речовина:** 1 таблетка містить глімепіриду 2/3/4/6 мг (відповідно). **Показання.** Лікування цукрового діабету II типу у дорослих, коли лише дієта, фізичне навантаження та зниження маси тіла виявляються недостатніми для підтримання рівня глюкози в крові. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до будь-якої з допоміжних речовин або інших похідних сульфонілсечовини чи сульфонамідів, інсулінозалежний діабет, діабетична кома, діабетичний кетоацидоз, тяжкі порушення функції нирок або печінки, період вагітності та годування груддю. У разі тяжких порушень функції нирок або печінки необхідне переведення на інсулін. Даних щодо безпеки та ефективності у дітей недостатньо, тому таке застосування не рекомендується. **Побічні реакції.** Клінічно значущі (рідко і дуже рідко): гіпоглікемічні реакції, реакції гіперчутливості з розвитком диспное, артеріальної гіпотензії та шоку, порушення з боку травного тракту та гепатобіліарної системи. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза - 1 мг глімепіриду на добу. Якщо корекція рівня глюкози у крові недостатня, то дозу поетапно слід підвищувати до 2 мг, 3 мг або 4 мг на добу з інтервалами в 1-2 тижні під контролем рівня глюкози у крові. Рекомендована максимальна доза - 6 мг на добу. Вживати безпосередньо перед або під час їжі, таблетки ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини.

**Виробник:** А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.  
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88.

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

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

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



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# Глімепірид за межами діабету: протипухлинні та інші офтаргетні ефекти

Похідні сульфонілсечовини (ПСС) застосовуються в терапії цукрового діабету (ЦД) 2 типу вже понад сім десятиліть. Їхня клінічна історія розпочалася у 1950-х роках, коли перші представники класу зробили можливим пероральний фармакологічний контроль глікемії. Попри появу нових груп цукрознижувальних препаратів, ПСС не втратили практичного значення: сучасні настанови й надалі розглядають їх як високоефективну та економічно доцільну опцію, зокрема в пацієнтів, яким потрібне додаткове зниження рівня глюкози, за неможливості застосування метформіну або як компонент комбінованої терапії.

Серед представників цього класу особливе клінічне значення має глімепірид – препарат третього покоління, який став доступним у 1990-х роках і дотепер залишається одним із найчастіше використовуваних ПСС. Його фармакологічний профіль суттєво відрізняється від ранніх представників класу. Глімепірид характеризується високою селективністю до рецепторів  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що пов'язують із кращим профілем безпеки, а також має подвійний механізм дії: поряд зі стимуляцією глюкозозалежної секреції інсуліну він здатен підвищувати чутливість периферичних тканин до інсуліну. Клінічно це поєднується з тривалою цукрознижувальною дією з можливістю застосування 1 раз на добу, відносно низьким ризиком гіпоглікемії та нейтральним або потенційно сприятливим впливом на масу тіла.

Водночас інтерес до глімепіриду не обмежується його антигіперглікемічною дією. Ефекти, які позначають як off-target, тобто «поза основною мішенню», у випадку ПСС можуть включати вплив на іонні канали, транспортери множинної лікарської резистентності, окисно-відновний баланс, мітохондріальну функцію, запальні сигнальні шляхи, ендотеліальну функцію, тромбоцитарну активність і механізми апоптозу. Цій темі був присвячений огляд М.Д. Томczyk і співавт. (2026), який охопив експериментальні та клінічні дослідження за період 1956-2025 років [1].

## Протипухлинні ефекти

У доклінічних моделях глімепірид посилював ефекти деяких протипухлинних втручань, зокрема доксорубіцину та променевої терапії. Такі спостереження пов'язують із впливом на внутрішньоклітинне накопичення цитостатиків, АВС-транспортери, метаболізм пухлинної клітини та механізми апоптозу [1]. Ще один механізм пов'язаний з інгібуючим впливом глімепіриду на AKR1C3 – фермент, який бере участь у метаболізмі стероїдів і простагландинів та може підтримувати ріст окремих гормонозалежних пухлин [1]. Імуномодулювальний та імунометаболічний ефекти глімепіриду полягають у його здатності змінювати взаємодію між пухлинною клітиною та імунною системою. Зокрема, в моделі раку підшлункової залози поєднання глімепіриду з анти-PD-1-терапією супроводжувалося виразнішим пригніченням пухлинного росту, збільшенням інфільтрації CD8<sup>+</sup> Т-клітин і зменшенням кількості проліферувальних Ki-67<sup>+</sup> пухлинних клітин. Це дозволяє припустити, що в певних умовах глімепірид може сприяти формуванню імунореактивнішого пухлинного мікрооточення [1].

## Інші офтаргетні ефекти

Глімепірид може стимулювати продукцію оксиду азоту ендотеліальними клітинами, тобто підтримувати один із головних механізмів ендотелієзалежної вазодилатації [2]. Додатково описано антиоксидантні властивості глімепіриду: в умовах гіперглікемії він асоціювався

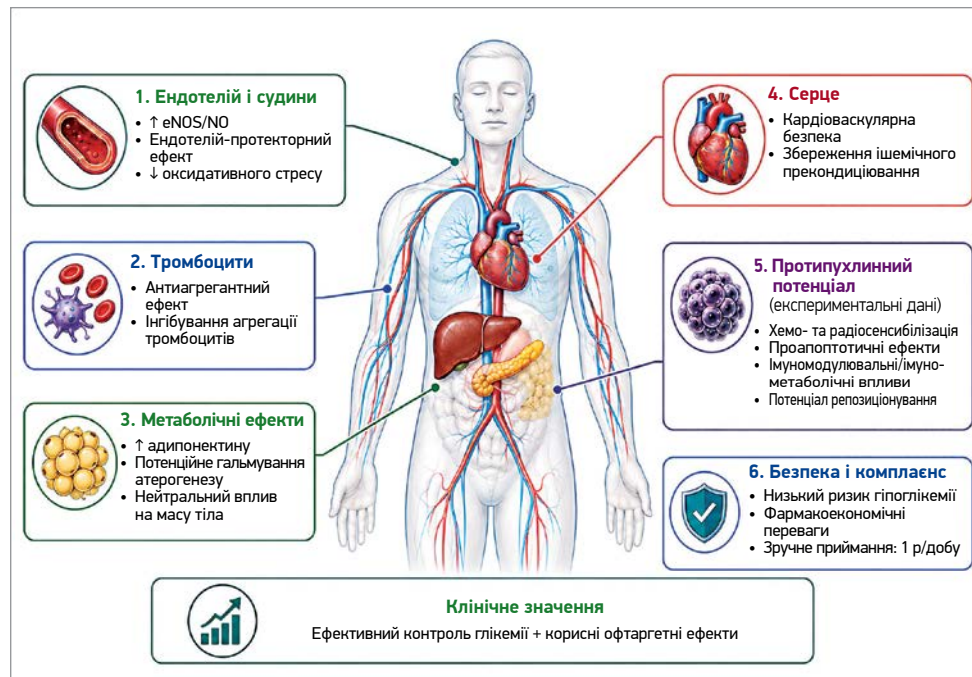


Рис. Офтаргетні ефекти глімепіриду

Примітки: NO – оксид азоту; eNOS – ендотеліальна NO-синтаза.

зі зниженням рівнів пероксидів і малонового альдегіду – маркерів оксидативного ушкодження ліпідів [17].

Для пацієнтів із ЦД 2 типу характерна підвищена реактивність тромбоцитів, що є одним із чинників протромботичного стану та збільшення серцево-судинного ризику. У порівняльних дослідженнях глімепірид, на відміну від гліклазиду, інгібав агрегацію тромбоцитів [3].

В експериментальних і клінічних роботах встановлено здатність глімепіриду зменшувати прогресування атеросклеротичної бляшки та підвищувати рівень адипонектину – останній має інсуліносенситайзерні, протизапальні та антиатерогенні властивості [4, 5].

Для ПСС загалом традиційно очікували збільшення маси тіла, однак глімепірид у цьому аспекті відрізняється від багатьох представників класу. Порівняльні дослідження свідчать, що він не спричиняє клінічно значущого збільшення маси тіла, а в окремих спостережних когортах навіть асоціювався з її зниженням. Зокрема, повідомляли про середню втрату приблизно 3 кг після 1-5 років терапії глімепіридом, а також про зменшення маси тіла на 2,2 кг протягом 8 тиж лікування [6].

## Кардіоваскулярний профіль

В огляді М.Д. Томczyk і співавт. підкреслено, що в порівняльних дослідженнях глібенкламід частіше асоціювався з менш сприятливими кардіоваскулярними наслідками, натомість гліклазид і глімепірид – із нейтральнішими або кращими показниками [1]. Наприклад, у ретроспективній когорті Khalangot і співавт. загальна смертність була нижчою при застосуванні глімепіриду порівняно з глібенкламідом [7], а в систематичному огляді та мережевому метааналізі Simpson і співавт. глімепірид демонстрував тенденцію до зниження загальної смертності [8]. У французькому реєстрі FAST-MI серед пацієнтів з інфарктом міокарда абсолютна госпітальна смертність також була нижчою у пацієнтів, які отримували глімепірид, порівняно

з відповідним показником у тих, хто отримували інші ПСС [9].

Сприятливий судинний профіль глімепіриду може бути пов'язаний із його впливом на ішемічне preconditionування, ендотелію і запалення. В експериментальних роботах глімепірид підвищував активність ендотеліальної NO-синтази та пригнічував активацію NF- $\kappa$ B в ендотеліальних клітинах [2, 10, 11].

Вагомим доказом кардіоваскулярної безпеки глімепіриду стало дослідження CAROLINA – велике рандомізоване клінічне випробування за участю 6033 пацієнтів із ЦД 2 типу, в якому глімепірид порівнювали з лінагліптіном (останній належить до інгібіторів ДПП-4 і має доведену кардіоваскулярну нейтральність). У CAROLINA глімепірид не поступався лінагліптіну за впливом на основні серцево-судинні події: частота первинної кінцевої точки становила 11,8% у групі глімепіриду та 12,0% у групі лінагліптіну, відношення ризиків – 0,98 [12].

## Безпека

Безпека глімепіриду в реальній практиці насамперед визначається ризиком гіпоглікемії – ключовим обмеженням для всього класу ПСС. Водночас сучасні порівняльні дані підтверджують, що цей ризик не є однаковим для всіх представників класу. У проспективному нагляді за тяжкими гіпоглікеміями, які потребували внутрішньовенного введення глюкози або глюкагону, частота таких подій становила 0,86 випадку на 1000 пацієнто-років для глімепіриду проти 5,6 випадку на 1000 пацієнто-років для глібенкламиду [15]. У британській когорті CPRD частота гіпоглікемії також була значно нижчою для глімепіриду, ніж для глібенкламиду: 10,7 проти 36,1 випадку на 1000 пацієнто-років відповідно [16].

## Фармакоеконічний аспект

Глімепірид забезпечує виражене зниження рівня глюкози крові та HbA1c

і при цьому залишається економічно доступним. Показовими є результати дослідження GRADE, у якому порівнювали кілька стратегій інтенсифікації терапії в пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі вже отримували метформін. До останнього додавали глімепірид, ситагліптин, ліраглутид або інсулін гларгін. Протягом першого року лікування саме ліраглутид і глімепірид були найефективнішими щодо підтримання рівня HbA1c <7%. При цьому після 4 років спостереження не було виявлено істотних відмінностей між групами за частотою мікросудинних ускладнень, серйозних серцево-судинних подій або смерті [13, 14].

## Висновки

♦ Глімепірид як представник ПСС третього покоління зберігає важливе місце в сучасному лікуванні ЦД 2 типу. Його клінічна цінність визначається не лише здатністю ефективно стимулювати секрецію інсуліну, а й додатковим впливом на чутливість периферичних тканин до інсуліну. Завдяки цьому глімепірид забезпечує значне зниження глікемії та може застосовуватися в різних клінічних сценаріях – від монотерапії до комбінованих схем, зокрема тоді, коли потрібне ефективне, доступне й зручне посилення цукрознижувальної терапії.

♦ Сучасні дані розширюють уявлення про глімепірид за межами класичної парадигми «ПСС = інсуліносекретагог». Офтаргетні ефекти препарату охоплюють вплив на окисно-відновний баланс, ендотеліальну функцію, тромбоцитарну активність, атерогенез, ішемічну адаптацію міокарда, масу тіла, а також низку експериментальних механізмів, потенційно важливих в онкології.

♦ Важливою перевагою глімепіриду є доведена кардіоваскулярна безпека. Результати великих клінічних досліджень дозволяють розглядати його як сучасний ПСС із нейтральним серцево-судинним профілем. Додаткову клінічну вагу мають відносно низький ризик гіпоглікемії, нейтральний або потенційно сприятливий вплив на масу тіла, можливість застосування 1 раз на добу та економічна доступність. У сукупності ці характеристики сприяють тривалому застосуванню препарату та кращій прихильності пацієнтів до лікування (рис.).

В Україні глімепірид європейського виробництва представлений компанією «Берлін-Хемі» під назвою Олтар®. Препарат показаний для лікування ЦД 2 типу в дорослих, коли лише дієти, фізичного навантаження та зниження маси тіла недостатньо для підтримання належного рівня глюкози в крові. Наявність дозувань 2, 3, 4 і 6 мг глімепіриду в 1 таблетці дає змогу індивідуально підбирати терапію, поступово титрувати дозу та адаптувати лікування до потреб конкретного пацієнта.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Олексій Терещенко

# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

**Оформити передплату на наші видання Ви можете**

- через редакцію, написавши листа на адресу [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)
- у будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:  
– поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, офіс 23з, м. Київ, 04215  
– електронною поштою: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

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

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 486 грн
- на 3 місяці – 1418 грн
- на 6 місяців – 2816 грн
- на 12 місяців – 5612 грн

**НАШІ РЕКВІЗИТИ:**

ТОВ «Рекламне агентство «Здоров'я України»

04215, м. Київ, вул. Світлицького, 35, офіс 23з, E-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

## Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство.

Гінекологія. Репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1390 грн,

на півріччя – 834 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія.

Гематологія. Хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1946 грн,

на півріччя – 834 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1390 грн,

на півріччя – 834 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія.

Тиреоїдологія. Метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1052 грн,

на півріччя – 536 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія.

Ревматологія. Кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1568 грн,

на півріччя – 794 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія.

Психіатрія. Психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1052 грн,

на півріччя – 536 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія.

Алергологія. Риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1052 грн,

на півріччя – 536 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія.

Травматологія. Інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1390 грн,

на півріччя – 834 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія.

Нефрологія. Андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1052 грн,

на півріччя – 536 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія.

Гепатологія. Колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1052 грн,

на півріччя – 536 грн

## ЗМІСТ

ГЕПАТОЛОГІЯ



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

**Ефекти есенціальних фосфоліпідів при метаболічно-асоційованій стеатотичній хворобі печінки: рандомізоване клінічне дослідження IV фази**

**Н. Стефан, М. Хартлеб, Дж. Фан та ін. .... 3, 11**

**Метою багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження EXCEL (Exploring Efficacy of Essentiale in Fatty Liver Disease) стала систематична оцінка впливу есенціальних фосфоліпідів на стеатоз печінки та якість життя, а також їхньої безпеки порівняно з плацебо в пацієнтів із метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки.**

**Алгоритм ведення пацієнтів із синдромом подразненого кишечника в умовах первинної ланки**

**Д.Т. Джанелідзе..... 8-9**

**Синдром подразненого кишечника – це поширене функціональне захворювання, яке потребує комплексного підходу до діагностики та лікування. В його терапії ключову роль відіграють немедикаментозні методи. Фармакологічне лікування здійснюється за симптоморієнтованим принципом, де спазмолітики залишаються препаратами першої лінії.**

**ГЕРХ і гепатобіліарна патологія: що може підказати ротова порожнина?**

**М.Б. Щербиніна..... 12-13**

**З моменту концептуального представлення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) на Генвальській конференції (1997 р.) розуміння цієї патології суттєво змінилося. За сучасними концепціями, ГЕРХ належить до квазіендогенних захворювань, а її ключовою ланкою є структурно-функціональна неспроможність нижнього стравохідного сфінктера.**

**Екзокринна недостатність підшлункової залози**

**Д. де ла Іглесія, Х.Е. Домінгес-Муньйос, М. Вуясинович, Й.-М. Льор..... 14-17**

**Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) є потенційно небезпечним для життя станом. Незалежно від етіології пацієнти з ЕНПЗ потребують перорального прийому препаратів панкреатичних ферментів – подібно до того, як хворі з ендокринною недостатністю підшлункової залози залежать від інсулінотерапії.**

**Гастроентерологія • Дайджест ..... 18**

**Профілактика стрес-індукованих виразок і шлунково-кишкових**

**кровотеч: фокус на пантопрозол ..... 19**

**Існують переконливі докази того, що інгібітори протонної помпи, зокрема пантопрозол, знижують ризик кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту при майже повній відсутності впливу на смертність та нозокоміальні інфекції. Особливо доцільною є профілактика стресових виразок у пацієнтів відділень інтенсивної терапії із коагулопатією, шоком і хронічними захворюваннями печінки.**

**Оновлені Римські критерії V: новий погляд на патогенез і терапію функціональної диспепсії**

**І.М. Скрипник..... 20-21**

**Функціональна диспепсія залишається однією з найпоширеніших патологій у гастроентерології, що потребує оновлення терапевтичних підходів. Довгоочікуваний перегляд Римських критеріїв V змінив парадигму, перейменувавши функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту на порушення взаємодії «кишечник – мозок» та змістивши фокус на порушення цієї осі й роль мікробіому в патогенезі.**

## ФЛЕБОЛОГІЯ

**Ефективність мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції щодо**

**венозних симптомів та ознак у пацієнтів з усіма стадіями хронічної венозної хвороби: систематичний огляд і метааналіз..... 24-25**

**Хронічні захворювання вен нижніх кінцівок характеризуються поступовим і невпинним прогресуванням. Відсутність належного втручання сприяє розвитку тяжкої венозної недостатності та її найбільш інвалідного прояву – трофічних виразок. У цьому контексті особливого значення набувають сучасні дані доказової медицини, представлені в нещодавньому метааналізі A. Nicolaidis і співавт. (2025).**

ПЕРЕДПЛАТА НА 2026 РІК!



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04215, м. Київ,

вул. Світлицького, 35, офіс 23з,

E-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com),

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)



# Меверин®

## ТОЧНИЙ маршрут до усунення спазму



- **Ефективне усунення спазмів та болю**
- **Вибіркова дія на гладенькі м'язи ШКТ**
- **Нормалізація моторики**

Діюча речовина: 1 капсула містить меберерину гідрохлориду, пелети, що містять субстанцію, у перерахуванні на меберерину гідрохлорид — 200 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни. Меберерин. Код АТХ А03А А04. Клінічні характеристики.

Показання. Дорослі та діти віком від 10 років: симптоматичне лікування болю, спазмів, кишкових розладів і відчуття дискомфорту у кишечнику при синдромі подразненого кишечника; лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями. Протипоказання. Гіперчутливість до активної

речовини або до будь-якого з неактивних компонентів препарату. Побічні реакції. Спостерігалися алергічні реакції переважно з боку шкіри. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя і висипання. Порушення з боку імунної системи: гіперчутливість (анафілактичні реакції).

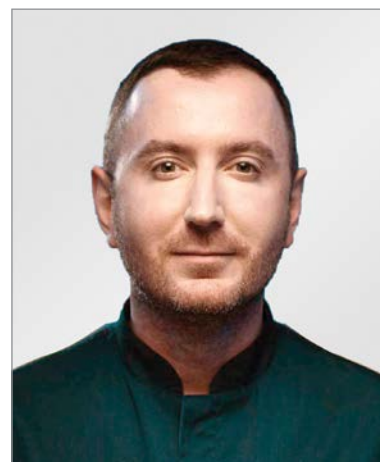
Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу МЕВЕРИН®, капсули по 200 мг. Міжнародне непатентоване найменування: Mebeverine. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: № UA/7725/01/01 необмежений від 03.01.2018 р.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 20.04.2026 р.



Д.Т. Джанелідзе, к.м.н., лікар-гастроентеролог-ендоскопіст гастроцентру Olymed, м. Київ

# Алгоритм ведення пацієнтів із синдромом подразненого кишечника в умовах первинної ланки



Д.Т. Джанелідзе

**Синдром подразненого кишечника (СПК) – це поширене функціональне захворювання, яке потребує комплексного підходу до діагностики та лікування. В сучасних настановах наголошено на принципі «позитивного діагнозу», що базується на клінічних симптомах і виключенні органічної патології лише в разі «симптомів тривоги». В терапії ключову роль відіграють немедикаментозні методи – корекція способу життя, дієта, психоемоційна підтримка. Фармакологічне лікування здійснюється за симптом-орієнтованим принципом, де спазмолітики залишаються препаратами першої лінії.**

За даними популяційних досліджень, поширеність СПК становить 4-11% (Chang et al., 2022), а щорічна захворюваність – 1-2% (Lembo et al., 2022). СПК належить до найчастіших діагнозів у практиці лікарів первинної ланки, посідаючи 7-ме місце серед усіх звернень (Chang et al., 2022). Такий високий рівень поширеності підкреслює значення СПК як актуальної клінічної проблеми, що потребує чітких діагностичних алгоритмів та індивідуалізованих підходів до лікування.

Відповідно до Римських критеріїв V перегляду (2026), СПК визначається як рецидивуючий біль у животі та/або дискомфорт, що асоціюється зі змінами характеру випорожнень (запор, діарея або чергування запору та діареї). Діагноз встановлюється за умови, що перші прояви захворювання виникли не менш ніж за 6 міс до моменту обстеження, а активна симптоматика спостерігається протягом останніх 3 міс.

### Діагностичні критерії СПК

- Наявність рецидивуючого, проте не постійного абдомінального болю чи дискомфорту з частотою не менш ніж 3 дні на місяць протягом останнього тримісячного періоду, що поєднується з двома або більше нижченаведеними ознаками:

- пов'язаний із дефекацією;
- пов'язаний зі зміною частоти випорожнень;
- пов'язаний зі зміною форми (вигляду) калу.

- Симптоми вперше з'явилися щонайменше за 6 міс до встановлення діагнозу.

- Підтримувальні критерії: біль/дискомфорт у животі не повинен бути пов'язаний виключно з менструацією.

Сучасні уявлення також передбачають етіопатогенетичну класифікацію СПК. Серед ключових варіантів виокремлюють постінфекційний СПК, який зустрічається у 8-31% випадків, а також форми, індуковані харчовими погрешностями чи стресовими чинниками. Поряд із цим застосовується клінічний поділ залежно від характеру порушень випорожнень: СПК із переважанням діареї (СПК-Д), закріпів (СПК-З), змішаний тип (СПК-М) і некласифікований варіант (СПК-Н). Така класифікація узгоджується з міжнародними настановами.

### Роль колоноскопії у діагностиці СПК

Згідно із Сеульським консенсусом 2025 року (Seoul Consensus on Clinical Practice Guidelines for Irritable Bowel Syndrome), рутинна колоноскопія не рекомендується всім пацієнтам із СПК. Її проведення має бути чітко обґрунтованим і базуватися на клінічних показаннях.

Зокрема, пацієнтам із вперше виявленими симптомами СПК, які ще не проходили відповідного скринінгу на колоректальний рак, рекомендовано виконати відеоколоноскопію. Додатково цей метод слід розглядати за наявності т. зв. симптомів тривоги – гематохезії, нічної діареї, незрозумілої втрати маси тіла, залізодефіцитної анемії або сімейного анамнезу колоректального раку чи інших злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту.

Окремою групою показань є пацієнти, які не реагують на традиційне лікування

СПК. У таких випадках колоноскопія може допомогти виключити інші патології. Для диференціації СПК-Д від запальних захворювань кишечника доцільним є використання лабораторних маркерів – швидкості осідання еритроцитів, рівня С-реактивного білка та фекального кальпротектину.

Отже, сучасна стратегія діагностики СПК базується на принципі встановлення «позитивного діагнозу», що ґрунтується на аналізі клінічних симптомів за відсутності ознак органічного ураження. Відповідно до актуальних міжнародних настанов (Guidelines on the management of irritable bowel syndrome, 2021), клініцистам рекомендовано верифікувати діагноз саме на основі специфічних скарг пацієнта, оскільки універсальних підтверджувальних тестів наразі не існує.

Варто зазначити, що колоноскопія не є рутинним методом у діагностиці СПК, а її застосування виправдане лише за наявності обґрунтованих клінічних показань, зокрема при симптомах тривоги чи за неефективності стандартної терапії.

До переліку критичних чинників і клінічних маркерів, що потребують ретельнішої діагностики, належать вік пацієнта >45 років, сімейний анамнез раку товстої кишки, целіакії чи запальних захворювань кишечника, а також нещодавнє застосування антибіотиків або перебування в ендемічних щодо паразитарних інфекцій регіонах. Особливу увагу слід приділяти нічній симптоматиці, прогресуючому зниженню маси тіла, лихоманці, появі крові в калі чи ознакам кровотечі з нижніх відділів ШКТ. Виявлення пухлинних утворень у черевній порожнині чи асцити під час фізикального огляду, а також лабораторні відхилення у вигляді анемії та лейкоцитозу є прямими показаннями для виключення супутньої патології перед підтвердженням діагнозу СПК.

Відповідно до консолідованих настанов профільних медичних товариств, сучасна діагностична стратегія при СПК передбачає перехід від моделі «виключення» до позитивної діагностичної стратегії. Це означає, що діагноз має ґрунтуватися на клінічних симптомах і специфічних скаргах пацієнта, а додаткові тести призначаються лише у випадках, коли є підозра на супутню патологію чи специфічні етіологічні чинники.

### Терапевтична стратегія

Після встановлення діагнозу ключовим завданням клініциста стає вибір оптимальної терапевтичної стратегії. І саме тут на перший план виходять немедикаментозні методи лікування, які відіграють фундаментальну роль у менеджменті пацієнтів із СПК. Вони дозволяють впливати на патогенетичні механізми захворювання без додаткового фармакологічного навантаження та формують основу комплексного підходу до ведення таких пацієнтів.

Важливою складовою комплексного менеджменту пацієнтів із СПК є професійна дієтологічна підтримка. Вона спрямована не лише на усунення специфічних симптомів, а й на розробку індивідуальних програм корекції ваги для досягнення оптимального індексу маси тіла. Фундаментом сучасної дієтотерапії

при СПК залишається протокол Low FODMAP, який передбачає обмеження продуктів із високим вмістом ферментованих оліго-, ди-, моносахаридів і поліолів (табл.). Такий підхід довів свою ефективність у зменшенні проявів метеоризму та абдомінального болю.

Категорія продуктів	Low FODMAP (рекомендовано)	High FODMAP (обмежити)
Фрукти	Банан, лохина, ківі, полуниця, виноград, апельсин	Кавун, яблуко, груша, персик, слива, вишня
Овочі та бобові	Картопля, томати, морква, огірок, болгарський перець, баклажан, кабачок, латук	Цибуля, часник, напуста, броколі, горох, нут, сочевиця, червона квасоля
Молочні продукти	Безлактозне молоко, твердий сир, вершкове масло, сорбет	Цілісне молоко, йогурт, м'який сир, морозиво
Зернові вироби	Вироби без пшениці (паста, крекери), овес, кукурудза, рис, спельта	Хліб, паста та випічка із пшениці або жита
Підсолоні та інші	Цукор, глюкоза, сукралоза, аспартам	Мед, фруктоза, кукурудзяний сироп, цукрозамінники (сорбітол, манітол, ксилітол)

Водночас з огляду на функціонування осі «мозок – кишечник» критичне значення має психоемоційна корекція. Вона реалізується через професійні психологічні консультації або участь у спеціалізованих групах підтримки. Ці методи допомагають пацієнтам краще контролювати симптоми, знижують рівень тривожності та сприяють покращенню загальної якості життя.

### Етапи терапії синдрому подразненого кишечника

#### Базовий етап: комунікація та спосіб життя

Першим кроком у веденні пацієнтів із СПК є налагодження довірливого контакту між лікарем і пацієнтом. Важливим є чітке пояснення природи захворювання та обговорення симптомів у межах пацієнт-центричного підходу. На цьому етапі надаються первинні рекомендації щодо модифікації способу життя: корекції дієти, регулярних фізичних вправ, застосування технік релаксації та, за потреби, пробіотиків. Якщо базові поради не забезпечують належного ефекту, пацієнта доцільно скерувати до дієтолога для розгляду можливості переходу на дієту Low FODMAP.

Протокол Low FODMAP передбачає обмеження певних вуглеводів, що можуть провокувати симптоми СПК: біль, метеоризм і розлади травлення. Система складається з трьох етапів, що дозволяють сформуванню комфортного плану харчування індивідуально.

Щоб дізнатися більше про протокол Low FODMAP, скористайтеся QR-кодом:



#### Перша лінія терапії

У випадках, коли модифікація способу життя не надає бажаного результату, призначається медикаментозне лікування відповідно до провідного симптому. При абдомінальному болю або змішаних формах СПК (СПК-М/Н) препаратами вибору є спазмолітики. Для пацієнтів із закрепами (СПК-З) застосовуються проносні засоби, тоді як при діарей (СПК-Д) призначається лоперамід.

#### Друга лінія терапії

Якщо препарати першої лінії виявляються неефективними, використовуються специфічні засоби. Для контролю абдомінального болю застосовуються нейромодулятори осі «мозок – кишечник» – трициклічні антидепресанти або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. У разі закріпів призначаються секретогоги або агоністи 5-HT<sub>4</sub>-рецепторів, а при діарей – антагоністи 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів (елюксадолін) чи рифаксимін.

#### Психологічна терапія

В разі тривалої неефективності медикаментозного лікування другої лінії рекомендовано розглянути психотерапевтичні методи. До них належать когнітивно-поведінкова терапія, адаптована для пацієнтів із СПК, а також спрямований на кишечник гіпноз (gut-directed hypnotherapy).

Лікування СПК має циклічний характер: у разі успіху пацієнт повертається під нагляд первинної медичної допомоги, тоді як при невдачі лікар переходить до наступного – інтенсивнішого етапу терапії (Vasant et al., 2021).

### Стратегія фармакологічного лікування

Сучасний підхід до лікування СПК передбачає призначення терапії залежно від клінічного підтипу захворювання та домінуючої симптоматики. Для всіх форм СПК препаратами першої лінії залишаються спазмолітики (Vasant et al., 2021). Відповідно до настанов British Society of Gastroenterology (BSG), їх рекомендовано застосовувати в режимі 1 таблетка 2 або 3 р/добу (Dipesh et al., 2018). Аналіз доказової бази (RR і NNT) підтверджує ефективність таких дієвих речовин, як гіосцин, дротаверин, пінаверій і мебеверин, які забезпечують купіювання болювого синдрому й покращення якості життя пацієнтів (Pietrzak et al., 2018).

#### Симптом-орієнтований підхід

Залежно від переважаючого порушення транзиту до схеми лікування включаються додаткові групи препаратів:

- СПК-Д: основним засобом для контролю частоти випорожнень є лоперамід. У випадках, що потребують впливу на мікробіоту (зокрема, при СПК-М), доцільним є призначення рифаксиміну;
- СПК-З: рекомендовано застосування осмотичних проносних, зокрема макроголу (ПЕГ);
- нейромодулятори: за недостатньої ефективності препаратів першої лінії або при

вираженому порушенні осі «мозок – кишечник» доцільним є призначення трициклічних антидепресантів або селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну.

### Спазмолітики як основа фармакотерапії СПК

Американська гастроентерологічна асоціація (AGA) та Британське товариство гастроентерології (British Society of Gastroenterology, BSG) односпайно визначають спазмолітики як препарати першої лінії для пацієнтів із СПК, підкреслюючи їхню ключову роль у сучасних алгоритмах лікування.

Серед широкого спектра засобів особливе місце посідає мебеверин. Це міотропний спазмолітик прямої дії, який ефективно розслаблює гладку мускулатуру кишечника. Згідно з аналітичними даними, мебеверин демонструє сприятливий профіль безпеки та доведену терапевтичну ефективність у полегшенні симптомів СПК, що робить його базовим елементом у менеджменті больового синдрому при всіх формах захворювання (Rome IV Criteria; Seoul Consensus on IBS, 2025; BSG guidelines; AGA Special Report).

Відповідно до сучасних клінічних настанов, зокрема Seoul Consensus 2025, мебеверин класифікується як міотропний спазмолітик (блокатор кальцієвих каналів). Завдяки прямій розслаблюючій дії на гладку мускулатуру кишечника та здатності знижувати вісцеральну гіперчутливість він рекомендований для купіювання абдомінального болю при СПК у початковій дозі 300 мг/добу з можливим підвищенням до максимальної – 405 мг/добу.

Фармакологічний ефект мебеверину реалізується через блокаду  $Na^+$ -каналів, що запобігає виникненню спазму, та вплив на  $Ca^{2+}$ -депо разом з обмеженням виходу іонів  $K^+$ . Це дозволяє нормалізувати тонус м'язових волокон без ризику розвитку гіпотонії кишечника. Завдяки такій селективності препарат не лише ефективно усуває біль та чинить антиспастичну дію, а й забезпечує нормалізацію моторики, що є його суттєвою перевагою в клінічній практиці.

В Україні мебеверин представлений лікарським засобом Меверин®, капсули 200 мг (виробник – ПАТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум», Україна). Ефективність і безпека лікарського засобу Меверин® у лікуванні пацієнтів з СПК із закрепом та болем були доведені в роботі під керівництвом професора Н.В. Харченко (2009). За результатами дослідження, наприкінці курсу лікування у 87% пацієнтів у групі Меверину були відсутні скарги на біль. Також відзначено суттєве полегшення диспепсії, зокрема усунення нудоти, метеоризму та розладів травлення (рис.).

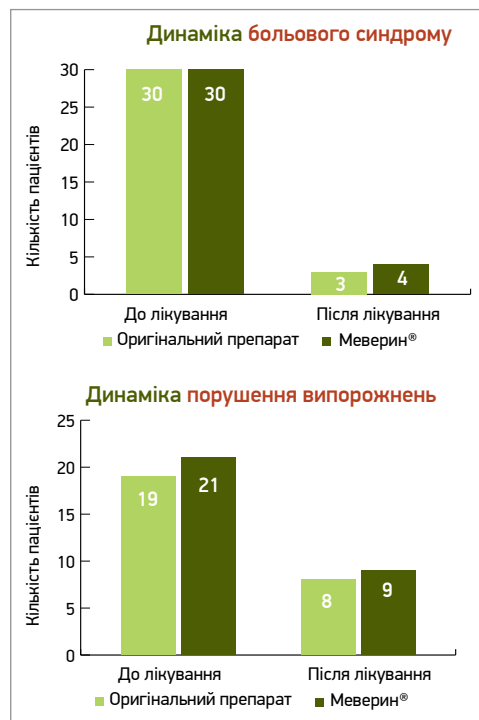


Рис. Динаміка больового та диспептичного синдрому в пацієнтів із СПК

Додаткові дані підтверджують ефективність ЛЗ Меверин® і при інших патологіях шлунково-кишкового тракту, як-от хронічний панкреатит (Степанов Ю.М., 2013) та функціональні захворювання жовчовивідних шляхів (Бабак О.Я., 2010).

Отже, Меверин® підтвердив свою клінічну ефективність у зменшенні спастичного абдомінального болю, нормалізації моторики кишечника та корекції функціональних порушень, демонструючи хорошу переносимість і відсутність значущих побічних ефектів.

Препарат показаний для лікування абдомінального болю та спазмів, що виникають при різних функціональних і органічних розладах шлунково-кишкового тракту. Він застосовується як засіб симптоматичної терапії у пацієнтів із СПК, сприяючи зменшенню болю, спазмів, кишкових розладів і відчуття дискомфорту. Крім

того, препарат ефективний при лікуванні спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями.

Згідно з інструкцією, рекомендована доза становить 2 капсули/добу – по 1 капсулі 2 р/день. Тривалість терапії не обмежена й визначається індивідуально залежно від перебігу захворювання та клінічного ефекту.

Отже, Меверин® поєднує доведений антиспастичний та знеболювальний ефекти із простим режимом прийому. Це робить його зручним і ефективним засобом для пацієнтів із СПК та іншими функціональними розладами травної системи, сприяючи покращенню якості життя та прихильності пацієнтів до лікування.

### Висновки

СПК потребує комплексного підходу, що поєднує доказову діагностику, немедикаментозні методи та раціональну фармакотерапію. Основою діагностики є «позитивний діагноз» за клінічними критеріями, а лікування розпочинається зі зміни способу життя та дієтотерапії. Спазмолітики залишаються препаратами першої лінії для всіх форм СПК, а подальша терапія визначається провідною симптоматикою. Меверин® довів свою ефективність у зменшенні абдомінального болю, нормалізації моторики та покращенні якості життя пацієнтів, демонструючи хорошу переносимість і безпеку.



- Ефективне усунення спазмів та болю
- Вибіркова дія на гладенькі м'язи ШКТ
- Нормалізація моторики

Діюча речовина: 1 капсула містить мебеверину гідрохлориду, який є субстанцією, у перерахуванні на мебеверину гідрохлорид — 200 мг. Лікарська форма: Капсули. Фармакологічна група: Синтетичні антиспастичні засоби: естерифіковані третиїні аміни. Меверин®. Код АТХ: А03А А04. Клінічні характеристики:

Показання: Дорослі та діти віком від 10 років: симптоматичне лікування болю, спазмів, кишкових розладів і відчуття дискомфорту у кишечнику при синдромі подразненого кишечника; лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями. Протипоказання: Гіперчутливість до активної

речовини або до будь-якого з неактивних компонентів препарату. Побічні реакції: Спостерігалися алергічні реакції переважно з боку шкіри. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя і виступання. Порушення з боку внутрішньої системи: гіперчутливість (анафілактичні реакції).

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу МЕВЕРИН®, капсули по 200 мг. Міжнародне непатентоване найменування: Mebeverine. ВІДБУСЬКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. РП: № UA/7725/01/01 не обмежений від 03.01.2018 р.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» 01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139/1. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 20.04.2026 р.

Корпорація «Артеріум»  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
ARTERIUM

**Редакційна колегія**

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН 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, член президії НАМН України, в. о. директора ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
- 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. Пасєчнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, в. о. директора 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, член президії НАМН України, в. о. директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, генеральний директор ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри гастроентерології, гепатології та дієтології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, академік НАН України, почесний 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>®

Ідентифікатор медіа R30-05149

Передплатний індекс 35272

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

Головний редактор **Марія Ареф'єва**  
Випусковий редактор **Галина Теркун**  
Менеджери з реклами **Зоя Маймескул**  
**Марина Артеменко**

Редакція ..... **zu@health-ua.com**  
Відділ реклами та маркетингу .... **zoza@health-ua.com**  
..... **artemenko@health-ua.com**

Відділ передплати..... **podpiska@health-ua.com**

Літературне редагування / коректура:  
**Анастасія Божко**  
**Ірина Колесник**

Дизайн/верстка:  
**Олена Дудко**  
**Наталія Дехтяр-Дігузова**  
**Світлана Бойко**

**Поштова адреса**  
04215, м. Київ, вул. Світлицького, 35, офіс 23з.  
**Телефон**  
+380 (95) 117-34-36  
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com  
Газету віддруковано в ТОВ «Бізнес-Логіка», 03124, м. Київ, пров. Юрія Матушачка, буд. 4.  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК №3693 від 02.02.2010.  
Підписано до друку: II квартал 2026 р.  
Замовлення № 13807  
Загальний наклад 28 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «реклама» містять інформацію рекламного характеру про медичні вироби та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які випускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів. Публікації з позначкою ② призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданій для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, а також за їх відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

**ЗМІСТ**

**КАРДІОЛОГІЯ**

**Переваги монотерапії едоксабаном над подвійною антитромботичною терапією при фібриляції передсердь у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця .....30-31**

Нові дані дослідження EPIC-CAD

Опубліковано нові результати дослідження EPIC-CAD, які можуть суттєво змінити підходи до антитромботичної терапії у пацієнтів із фібриляцією передсердь та стабільною ішемічною хворобою серця. Розширений аналіз показав, що пероральна антикоагулянтна монотерапія едоксабаном за 12 міс зменшила загальний тягар первинних і повторних несприятливих клінічних подій.

**РЕВМАТОЛОГІЯ**

**Синергія хондропротекції та протизапального ефекту: фокус на безпеці .....33**

Цель Т – багатокомпонентний біорегуляційний препарат, який одночасно пригнічує катаболічні процеси, стимулює регенерацію хряща та модулює запальні каскади, крім того, характеризується високою переносимістю. Клінічні дослідження показали зменшення болю та покращення функції суглобів. Препарат Цель Т може бути ефективною складовою комплексної терапії остеоартриту.

**ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я**

**Заліза сульфат проти заліза (III) гідроксиду полімальтозату в жінок із низькими запасами заліза: рандомізоване контрольоване дослідження А.К. Мак-Кей, С. Брум, Н. Ті та ін. ....26-27**

Дефіцит заліза є поширеним у світі станом, який впливає на низку важливих процесів: утворення еритроцитів, транспорт кисню, клітинне дихання, синтез ДНК і нейромедіаторів. Попри дискусії щодо точних діагностичних порогових значень, залізодефіцит визначають як стан, що характеризується виснаженням запасів заліза та зниженням ефективності його транспорту.

**МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ**

**Глімепірид за межами діабету: протипухлинні та інші офтаргетні ефекти ..... 5**

Похідні сульфонілсечовини застосовуються в терапії цукрового діабету 2 типу вже понад 7 десятиліть. Їхня клінічна історія розпочалася у 1950-х роках, коли перші представники класу зробили можливим пероральний фармакологічний контроль глікемії.

**ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я**

**Кримінальні провадження в медицині: коли лікар може опинитися під слідством? І.П. Глушко.....32**

Статистика це підтверджує: у 2025-2026 рр. проти медичних працівників було відкрито майже 700 проваджень. За кожним із них – лікар, чій репутація, кар'єра та особиста свобода опинилися під загрозою. Кримінальний кодекс України передбачає кілька статей, які безпосередньо стосуються діяльності медичних працівників, і кожна з них має свою специфіку.

**ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА**

**Фізіологічні антикоагулянти в організмі людини та механізм їхньої дії О.О. Мельник .....22-23, 28-29**

Система гемостазу потребує балансу між утворенням та розчиненням фібрину для запобігання вільному кровотоку в місцях ушкодження і для забезпечення перфузії крові через тканини. Занадто низьке згортання призводить до кровотечі, тоді як занадто високе може сприяти утворенню тромбів.

Н. Стефан, М. Хартлеб, Дж. Фан і співавт.

# Ефекти есенціальних фосфоліпідів при метаболічно-асоційованій стеатотичній хворобі печінки: рандомізоване клінічне дослідження IV фази

Продовження. Початок на стор. 3.

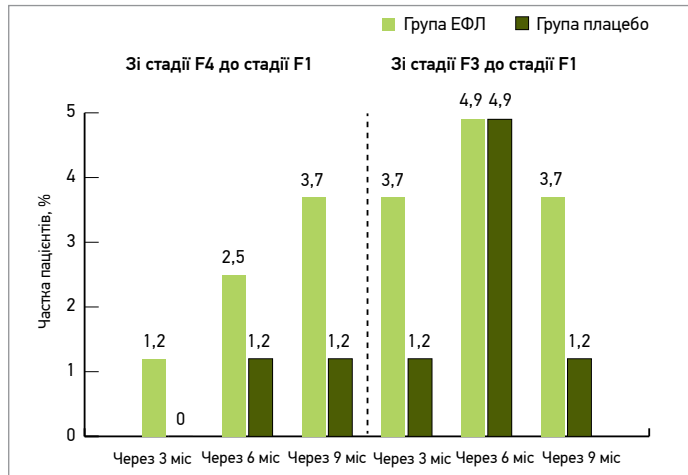


Рис. 3. Зменшення ступеня фіброзу в групах ЕФЛ і плацебо

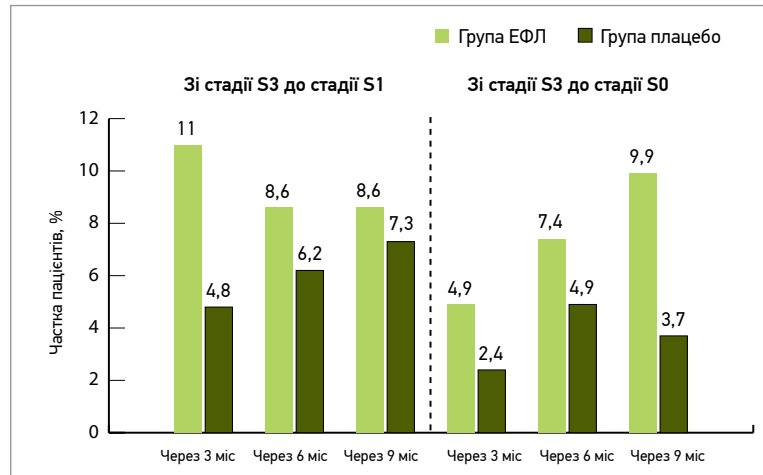


Рис. 4. Зменшення ступеня стеатозу в групах ЕФЛ і плацебо

Аналогічно в значній частині пацієнтів, які отримували ЕФЛ, через 3 міс спостерігалось зменшення вираженості стеатозу (ЕФЛ: із S3 до S0 – 4,9%, із S3 до S1 – 11,0%; плацебо: із S3 до S0 – 2,4%, із S3 до S1 – 4,8%). Така сама ситуація спостерігалась через 6 міс (ЕФЛ: із S3 до S0 – 7,4%, із S3 до S1 – 8,6%; плацебо: із S3 до S0 – 4,9%, із S3 до S1 – 6,2%) та 9 міс лікування (ЕФЛ: із S3 до S0 – 9,9%, із S3 до S1 – 8,6%; плацебо: із S3 до S0 – 3,7%, із S3 до S1 – 7,3%) (рис. 4).

Середня зміна рівня АСТ через 6 міс лікування порівняно з початковим рівнем була дещо вищою в групі ЕФЛ, ніж у групі плацебо. ЕФЛ також достовірно знижували рівень  $\text{HbA}_{1c}$  порівняно із плацебо (на 0,55%) (рис. 5). Це метаболічне покращення зберігалось через 9 міс після завершення лікування, хоча відмінність не була статистично достовірною. Значущих змін маси тіла не спостерігалось в жодній із груп.

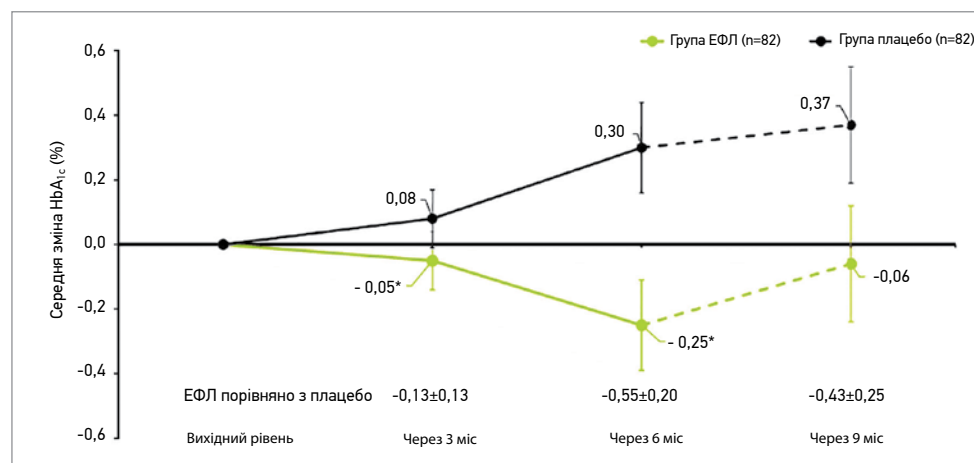
У групі ЕФЛ достовірно більша кількість пацієнтів повідомила про високий рівень задоволеності ефективністю лікування (53,7 проти 50,6% у групі плацебо) і менша кількість – про незадоволеність (1,2 проти 9,6% у групі плацебо).

Профіль безпеки ЕФЛ не відрізнявся від показників плацебо. Загалом у 56,7% пацієнтів групи ЕФЛ і 52,1% осіб групи плацебо спостерігали  $\geq 1$  побічне явище, асоційоване з лікуванням. Найчастіше виникали головний біль, діарея, назофарингіт.

Через 6 міс у групі ЕФЛ, на відміну від групи плацебо, спостерігалось достовірне покращення оцінки за шкалою FAST. Середнє зниження порівняно з початковим рівнем становило 0,08 бала в групі ЕФЛ проти 0,03 бала в групі плацебо. ЕФЛ також забезпечували тенденцію до зниження індексу FIB-4.

## Висновки

Це дослідження стало першим подвійним сліпим рандомізованим плацебо-контрольованим клінічним випробуванням, яке вивчало вплив додавання ЕФЛ до стандартного лікування на стеатоз печінки та якість життя в пацієнтів із МАСХП із метаболічними коморбідностями (ЦД 2 типу, гіперліпідемія, ожиріння). Через 6 міс лікування ЕФЛ спостерігалось статистично достовірне зменшення стеатозу (за САР) порівняно із плацебо, що відповідає результатам попередніх досліджень, які використовували для оцінки стану печінки ультразвукове дослідження. Сприятливий вплив ЕФЛ спостерігався вже через 3 міс застосування і зберігався через 3 міс після завершення курсу терапії. Оцінка підгруп із різним початковим САР (< та  $\geq 288$  дБ/м; < та  $\geq 300$  дБ/м) виявила, що ЕФЛ забезпечували достовірну перевагу в осіб

Рис. 5. Динаміка рівня  $\text{HbA}_{1c}$  у групах ЕФЛ і плацебо

із тяжчим стеатозом ( $\geq 300$  дБ/м). Окрім того, більша кількість пацієнтів групи ЕФЛ перейшла з категорії стеатозу S3 до S1 та S0, ніж у групі плацебо, що підтверджує потенційні клінічні переваги ЕФЛ у цьому аспекті. Важливо, що ці результати отримано в популяції пацієнтів із найвищою категорією стеатозу (S3) і показниками САР на рівні  $\geq 280$  дБ/м. Аналіз окремих підгруп виявив достовірно вираженіше зменшення стеатозу за умови застосування ЕФЛ у пацієнтів із початковим вмістом  $\text{HbA}_{1c}$  <8% та ІМТ <30 кг/м<sup>2</sup>. Порівняно із плацебо ЕФЛ також зумовили кількісне, але незначуще покращення САР в учасників з ожирінням загалом та ожирінням I і II ст. зокрема.

ЕФЛ достовірно зменшували вміст  $\text{HbA}_{1c}$  через 6 та 9 міс лікування, що свідчить про значущий сприятливий вплив ЕФЛ на глікемічний контроль. Цікаво, що динаміка маси тіла в групах ЕФЛ і плацебо не відрізнялася, що свідчить про безпосередню дію ЕФЛ на стан печінки.

Такий вплив ЕФЛ на печінку ґрунтується на основному механізмі їхньої дії на клітинному рівні. Встановлено, що ЕФЛ значно підвищують плинність мембрани гепатоцитів і посилюють гепатоцелюлярний експорт ліпідів. Експериментальні дослідження на тваринних моделях показали, що ФХ – ключовий компонент ЕФЛ – запобігає жировій інфільтрації печінки шляхом зниження продукції тригліцеридів через пригнічення синтезу жирних кислот і посилення  $\beta$ -окиснення. Також встановлено, що ЕФЛ відіграють важливу роль у полегшенні експорту ліпідів через формування ліпопротеїнів дуже низької щільності та їхню елімінацію шляхом активації PPAR $\alpha$ . За даними нещодавно опублікованого дослідження, лікування ЕФЛ достовірно зменшувало розмір ліпідних крапель у стеатотичних гепатоцитах. Сукупно ці механізми можуть сприяти зменшенню стеатозу печінки на тлі лікування ЕФЛ, як це і спостерігалось в цьому дослідженні.

втомі є критично важливим; її зменшення при лікуванні ЕФЛ може підвищити залученість пацієнтів до фізичної активності, що сприятиме кращому контролю МАСХП.

На 6-му місяці зміни рівнів трансаміназ були зіставними між групами лікування, тоді як рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності дещо підвищувалися, а низької щільності – знижувалися при застосуванні ЕФЛ порівняно із плацебо, хоча ці відмінності не були статистично значущими. Лікування ЕФЛ асоціювалося з певним, хоча і статистично незначущим, зменшенням фіброзу (за жорсткістю печінки), причому більше хворих переходили з категорій F4/F3 до F1 порівняно із плацебо. Крім того, ЕФЛ продемонстрували помірну тенденцію до покращення показника FIB-4 через 6 міс порівняно із плацебо, проте без статистичної значущості. Відсутність значущості можна пояснити короткою тривалістю лікування. Виявлене зниження стеатозу печінки та рівня  $\text{HbA}_{1c}$  при застосуванні ЕФЛ свідчить про потенційні переваги щодо зменшення фіброзу за умови тривалішого лікування.

Лікування МАСХП є багатоконпонентним і швидко еволюціонує. Модифікація способу життя залишається наріжним каменем ведення таких хворих, проте дедалі активніше вивчаються і фармакологічні підходи. Для лікування МАСГ із помірним і вираженим фіброзом нещодавно був схвалений ресметіром, однак для лікування раннього стеатозу затверджених ліків поки що не існує. ЕФЛ – перспективний допоміжний метод лікування, який можна поєднувати з наявними фармакологічними та немедикаментозними підходами. Крім того, ЕФЛ характеризуються низькою вартістю, що сприяє ширшій доступності та довготривалій прихильності до лікування.

Отже, з огляду на продемонстровані в цьому клінічному дослідженні сприятливі ефекти ЕФЛ (антистеатотичну дію, покращення глікемічного контролю, показників якості життя), а також їхній хороший профіль безпеки в пацієнтів із нециротичною МАСХП і ЦД 2 типу, гіперліпідемією або ожирінням ЕФЛ можуть доповнити арсенал засобів для комплексного ведення стеатозу, сприяючи загальному покращенню стану печінки й самопочуття пацієнтів.

Stefan N., Hartleb M., Fan J., Demir M., Schattenberg J.M., Gietka J., Budak L., Popovic B., Varona R., De Fer B.B. Effect of Essential Phospholipids in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Randomised Phase 4 Clinical Trial. *Liver Int.* 2026; 46 (5): e70601. doi: 10.1111/liv.70601.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук  
МАТ-UA-2600396-1.0-05/2026п

## ДОВІДКА «ЗУ»

Препарат Есенціальє® Форте Н (ТОВ «Опелла Хелскеа Україна») вже давно завоював заслужену повагу лікарів і пацієнтів. В 1 капсулі Есенціальє® Форте Н міститься 300 мг ЕФЛ, отриманих із соєвих бобів. Відповідно до інструкції для медичного застосування, показання до призначення Есенціальє® Форте Н включають неалкогольний стеатогепатит, алкогольний стеатогепатит, гострі й хронічні гепатити різної етіології, цироз печінки, перед- і післяопераційне лікування при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах, псоріаз, радіаційний синдром.

Сучасні клінічні дослідження доводять, що застосування Есенціальє® Форте Н покращує якість життя, зменшує абдомінальний біль / дискомфорт і втомлюваність, знижує стеатоз та сприяє зменшенню фіброзу печінки, чинить гіполіпідемічну дію та покращує глікемічний контроль в осіб із МАСХП.

Важливо, що Есенціальє® Форте Н притаманне зручне дозування – 300 мг ЕФЛ в 1 капсулі. Початкова доза препарату для дорослих і дітей віком >12 років становить по 2 капсули 3 р/добу, підтримувальна – по 1 капсулі 3 р/добу. Капсули застосовують під час прийому їжі, не розжовують, запивають незначною кількістю води. Рекомендований курс лікування становить не менш ніж 3 міс.

Отже, низка сприятливих ефектів зумовлює доцільність застосування Есенціальє® Форте Н у пацієнтів із нециротичною МАСХП і метаболічними коморбідностями (ЦД 2 типу, гіперліпідемією або ожирінням).

РЕКЛАМА

М.Б. Щербиніна, д.м.н., професорка-консультантка з питань гастроентерології та гепатології медичного об'єднання «Доктрина», м. Дніпро

Випуск 4

# ГЕРХ і гепатобіліарна патологія: що може підказати ротова порожнина?



М.Б. Щербиніна

**Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) в економічно розвинених країнах сьогодні сягає майже 30% популяції. І це вже не сприймається як винятково локальне ураження стравоходу. З моменту її концептуального представлення на Генвальській конференції (1997 р.) розуміння цієї патології суттєво змінилося: від сприйняття як «просто печії» до складного багатofакторного захворювання з порушенням моторики, бар'єрної функції та міжорганної регуляції. За сучасними концепціями, ГЕРХ належить до квазіендогенних захворювань, а її ключовою ланкою є структурно-функціональна неспроможність нижнього стравохідного сфінктера (НСС).**

Водночас дедалі більше уваги привертає взаємозв'язок ГЕРХ із патологією гепатобіліарної системи та метаболічними порушеннями. У значній частині пацієнтів патогенез рефлюксу виходить за межі ізольованої кислотної агресії, тісно переплітаючись з розладами гастродуоденальної моторики. В таких випадках ГЕРХ часто стає проявом складнішого системного процесу, в якому поєднуються моторні та метаболічні механізми, а також зміни мікробіоти шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Найбільший виклик для лікаря-практика становлять позастравохідні прояви ГЕРХ. Коли скарги на печію та відрижку відходять на другий план або зовсім відсутні, пацієнт опиняється в діагностичному лабіринті. Він може роками лікувати хронічний кашель у пульмонолога або некардіальний біль у грудях у кардіолога. Т. зв. оральні маски змушують людину звертатися до стоматолога. Водночас пацієнт навіть не підозрює, що відбуваються глибокі соматичні процеси, приховані у власній черевній порожнині.

На особливу увагу заслуговує той факт, що ГЕРХ часто є складовою системного збою, тісно пов'язаного із захворюваннями гепатобіліарної системи – від стеатозу печінки до цирозу, від дискінезії жовчних шляхів до жовчних каменів і стану після холецистектомії. Саме недооцінка цих сигналів хвороби «поза фокусом» спричиняє терапевтичні помилки.

У цьому випуску проаналізуємо, чому печінка і жовчовивідна система можуть бути «провокаторами» рефлюксу та як цей патологічний зв'язок відображається на стані ротової порожнини, а також обговоримо, які клінічні сигнали допоможуть лікарю своєчасно запідозрити системний характер проблеми та можуть стати підставою для поглибленого обстеження.

## Від «оральних масок» ГЕРХ до клінічних маркерів патології печінки

Позастравохідні прояви ГЕРХ, зокрема зміни з боку ротової порожнини, останніми роками привертають дедалі більшу увагу клініцистів. Нині доведено, що ротова порожнина може бути одним із ранніх індикаторів порушень у верхніх відділах травної системи, особливо в пацієнтів із т. зв. тихим або малосимптомним високим (проксимальним) рефлюксом. За таких умов стоматологічні ураження нерідко передують типовим скаргам на печію/регургітацію, формуючи хибне враження ізольованої локальної проблеми.

Клінічні прояви нерідко розпочинаються з малоспецифічних сенсорних змін і дискомфорту в ротовій порожнині. Пацієнти скаржаться на сухість у роті, кислий, металевий або гіркотий присмак, що нерідко посилюється після нічного сну, а також на печіння язика. В частині хворих може спостерігатися стійкий галітоз, який не пояснюється лише недостатньою гігієною або стоматологічною патологією. Вважають, що такі симптоми можуть пов'язуватися з ГЕРХ через повторювані контакти слизової оболонки ротової порожнини з компонентами



Рис. 1. Кислотозалежні ерозії зубної емалі

рефлюксату та зміну фізико-хімічних властивостей слини.

Одним із перших клінічних сигналів є гіперестезія зубів. Унаслідок втрати захисного шару емалі та оголення дентину зуби стають надмірно чутливими до холодної, гарячої або кислої їжі. Крім того, за низького рН ротової рідини також ушкоджується слизова оболонка, що погіршує сприйняття смаку. Окремим патогенетичним вектором є зміни твердих тканин зубів. Відомо, що слина виконує важливу буферну та ремінералізуючу функцію, підтримуючи відносно стабільний рН ротової рідини, який у нормі коливається в межах 6,2-7,6. Ця здатність забезпечується іонами бікарбонату, фосфату та білками, які нейтралізують кислоти. Важливо розуміти динаміку мінерального насичення ротової рідини: за нормального рН (6,8) вона є перенасиченою кальцієм, що забезпечує міцність емалі. Проте вже при зниженні рН до 6,0 слина стає кальцій-дефіцитною, що запускає процеси демінералізації. Концентрація фосфору в слині (3,2 ммоль/л) зазвичай є удвічі вищою, ніж у сироватці крові, але постійна кислотна агресія порушує цей баланс. Коли рівень рН знижується до критичної позначки 5,5, гідроксиапатит емалі зубів починає стрімко розчинятися, формуючи кислотозалежні ерозії незалежно від бактеріального каріогенного процесу. Для таких ерозій характерна певна топографія: на ранніх етапах найчастіше уражаються піднебінні поверхні верхніх різців, а надалі – жувальні поверхні молярів і пришийкові ділянки зубів (рис. 1).

Саме ці фізико-хімічні зміни в ротовій порожнині можуть лежати в основі характерних скарг пацієнтів. Стійкий кислий або металевий присмак обумовлений зниженням рН ротової рідини та процесами демінералізації зубів. Відчуття гіркоти в роті пацієнти можуть описувати, якщо до складу рефлюксату входять компоненти дуоденального вмісту, насамперед жовчні кислоти. Останній прояв може свідчити про наявність у частині пацієнтів змішаного або дуоденогастроєзофагеального рефлюксу. Це спостерігають у хворих за умов порушення гастродуоденальної моторики, гепатобіліарної патології або після холецистектомії. Жовчні кислоти та лізолецитин у складі змішаного рефлюксату здатні посилювати ушкодження слизових оболонок верхніх відділів ШКТ.

Водночас механізми формування смакового відчуття можуть бути складнішими. Сучасні дослідження показали, що рецептори,

відповідальні за сприйняття смаку, експресуються не лише на язичку, а й у позаротових хемосенсорних клітинах, розташованих у ШКТ, дихальних шляхах та інших органах. Вважається, що ці клітини здатні брати участь у регуляції нейроімунних та запальних реакцій через взаємодію із цитокинами й аферентними волокнами блукаючого нерва. Існує навіть думка, що надмірне вироблення запальних цитокинів під час бактеріальних і вірусних інфекцій може зумовлювати анорексію та зниження споживання їжі. В разі системного запалення хемосенсорні клітини можуть взаємодіяти із прозапальними цитокинами, зокрема фактором некрозу пухлини (Tumor Necrosis Factor, TNF), який, за даними експериментальних досліджень, здатний модулювати сприйняття гіркої смаку. Оскільки при стеатозі печінки рівень системних цитокинів стабільно підвищений, це потенційно може впливати на сприйняття смаку навіть за відсутності прямого контакту ротової порожнини із жовчаними кислотами. Саме тому змінене смакове сприйняття в частині пацієнтів може відображати не лише локальний контакт із рефлюксатом, а й системні зміни гастроентестинальної та гепатобіліарної регуляції.

Із клінічного погляду першочергове значення мають час появи та умови виникнення гіркоти. При патології печінки та жовчовивідних шляхів вона найчастіше турбує пацієнтів уранці, після сну, а також провокується вживанням жирної їжі або переїданням. Таке порушення може супроводжуватися відчуттям тяжкості в правому підребер'ї та посилюватися під час фізичного навантаження. Натомість поява гіркоти після нахилу тулуба або практично після кожного прийому їжі може свідчити про залучення верхніх відділів ШКТ, зокрема про ГЕРХ зі змішаним рефлюксатом.

Короткочасні епізоди гіркоти можуть спостерігатися на тлі стресу чи прийому окремих лікарських засобів, тоді як її постійний присмак потребує ширшої клінічної оцінки з урахуванням можливої ГЕРХ і супутніх захворювань травної системи, насамперед печінки та жовчного міхура.

## Коли варто запідозрити ГЕРХ з огляду на зміни в ротовій порожнині?

- ерозії піднебінної поверхні верхніх різців;
- рецидивуючі ерозії емалі без очевидної стоматологічної причини;

- ранкова ксеростомія;
- галітоз без вираженого пародонтиту;
- гіперестезія без значного карієсу;
- відчуття кислоти, металевого присмаку чи гіркоти в роті;
- печіння язика;
- симптоми, які з'являються після переїдання або в горизонтальному положенні.

## Анатомо-функціональний ланцюг: гастродуоденальна моторика та формування змішаного рефлюксу

Розуміння взаємозв'язку між патологією гепатобіліарної системи та ГЕРХ потребує аналізу складної координації гастродуоденальної моторики. Стравохідно-шлунковий перехід є не просто механічним бар'єром, а багатокomпонентною антирефлюксною системою, де дистальна частина стравоходу, НСС і нижні діафрагми працюють у бездоганній координації. У фізіологічних умовах цей «замок» розкривається лише для пропуску їжі, реагуючи на пороговий тиск харчового болюсу, та миттєво відновлює свій тонус. Це забезпечує підтримання градієнта тиску між шлунком і стравоходом та запобігає ретроградному переміщенню шлункового вмісту.

В нормі природна перистальтична хвиля завершується в антральному відділі шлунка завдяки функціонуванню антрального сфінктера. В цей момент між антральним і пілоричним сфінктерами формується зона підвищеного тиску, яка забезпечує порційну евакуацію шлункового вмісту в дванадцятипалу кишку (ДПК). Умовно цей функційний простір розглядають як «антральну камеру», що дозволяє локалізувати внутрішньошлунковий тиск і мінімізувати його передачу на проксимальні відділи шлунка та НСС.

Ця природна узгодженість регулюється холецистокініном (ХЦК), який виробляється у ДПК у відповідь на їжу. ХЦК зумовлює розслаблення сфінктера Одді та скорочення жовчного міхура, а порція жовчі, що надходить до ДПК, за принципом негативного зворотного зв'язку відключає подальшу секрецію гормону. Проте при біліарній патології або після холецистектомії цей бездоганний механізм руйнується. Коли жовч надходить до ДПК безладно, пілоричний сфінктер втрачає свій тонус і залишається постійно розслабленим. Це спричиняє регулярне закидання вмісту ДПК до шлунка, отже, формування дуоденогастрального рефлюксу (ДГР). У таких умовах антральна камера просто не встигає сформуватися, а високий тиск, який мав би бути локалізованим, рівномірно поширюється всією порожниною шлунка. НСС опиняється в умовах тривалого та безперервного механічного перевантаження. Згодом це зумовлює виснаження антирефлюксного бар'єра та його подальшу декомпенсацію.

Ситуація ускладнюється тим, що при постійному надходженні жовчі до ДПК механізм вимкнення ХЦК припиняє працювати. Високий рівень цього гормону в крові після їди додатково

розслаблює НСС, провокуючи його т. зв. транзиторні розслаблення. У здорових осіб транзиторні розслаблення НСС супроводжуються евакуацією переважно газу зі шлунка. Однак за наявності ДГР, порушення евакуації шлункового вмісту чи підвищення внутрішньошлункового тиску до стравоходу може потрапляти змішаний рефлюксат, що містить не лише соляну кислоту та пепсин, а й компоненти дуоденального вмісту – жовчні кислоти, панкреатичні ферменти і лізолецитин жовчі (рис. 2). Саме такий змішаний ДГР сьогодні розглядають як один із важливих факторів ушкодження слизової оболонки стравоходу та розвитку позастравохідних проявів ГЕРХ. Додатковими чинниками, що можуть посилювати ДГР, є гастропарез, метеоризм, абдомінальне ожиріння та інфекція *Helicobacter pylori*, хоча роль останньої залишається неоднозначною.

Організм намагається компенсувати «лужний зсув» у шлунку. Стимуляція G-клітин спричиняє гіпергастринемію, яка, своєю чергою, активує парієтальні клітини до посиленого вироблення соляної кислоти. Проте ці компенсаторні зусилля організму ми часто нівелюємо призначенням інгібіторів протонної помпи (ІПП), не враховуючи «пастки» змішаного рефлюксу. В нормі кисле середовище шлунка певною мірою обмежує агресивність компонентів дуоденального вмісту. Підвищуючи рН за допомогою ІПП, ми створюємо умови для іонізації жовчних кислот та активації лізолецитину. В такому «олужненому» середовищі вони набувають максимальної цитотоксичності. І якщо соляна кислота – це пряма загроза для твердих тканин зубів, то змішаний рефлюксат стає агресивним реагентом насамперед для слизової оболонки стравоходу та ротової порожнини. Вважають, що жовчні кислоти і лізолецитин здатні підвищувати проникність слизового бар'єра, потенціювати ушкодження епітелію та підтримувати запалення. Саме тому в частки пацієнтів із біліарним компонентом рефлюксу монотерапія ІПП, попри ефективний контроль кислотного компонента, не забезпечує повного усунення симптомів і не профілактує ушкодження слизової оболонки.

Окремий інтерес зумовлює потенційний зв'язок між тривалим ДГР і неопластичними змінами стравоходу. Деякі дослідження демонструють асоціацію між біліарним рефлюксом, стравоходом Барретта та підвищеним ризиком аденокарциноми стравоходу, хоча механізми цього процесу продовжують активно вивчатися.

Отже, за маскою ГЕРХ часто приховується біліарний конфлікт, який потребує відповідної корекції.

### Коли варто думати про змішаний рефлюкс при ГЕРХ?

- гіркота в роті;
- недостатній ефект від монотерапії ІПП або рефрактерність до ІПП;
- нічні та/або постпрандіальні симптоми;
- поєднання ГЕРХ із диспепсією, нудотою або відчуттям переповнення;
- ДГР або жовч у шлунку при ЕГДС;
- стан після холецистектомії;
- супутня патологія гепатобіліарної системи;
- порушення гастродуоденальної моторики (дуоденостаз, гастропарез).

### Оральні прояви при хронічних захворюваннях печінки (ХЗП)

Сьогодні накопичено значну кількість даних, які підтверджують зв'язок між станом ротової порожнини та ХЗП. У таких пацієнтів часто виявляють множинні зміни слизової оболонки ротової порожнини, зубів і тканин пародонта. Ці прояви можуть бути безпосередньо пов'язані із захворюванням печінки, формуватися внаслідок нутритивних дефіцитів, медикаментозної терапії або відображати системне запалення та імунні порушення.

Одними з найчастіших є зміни слизової оболонки ротової порожнини, асоційовані з дефіцитом заліза, цинку, вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти, які нерідко супроводжують ХЗП. У пацієнтів із вірусним гепатитом С описано тісний зв'язок із червоним пласким лишаєм ротової порожнини. Також повідомлялося про

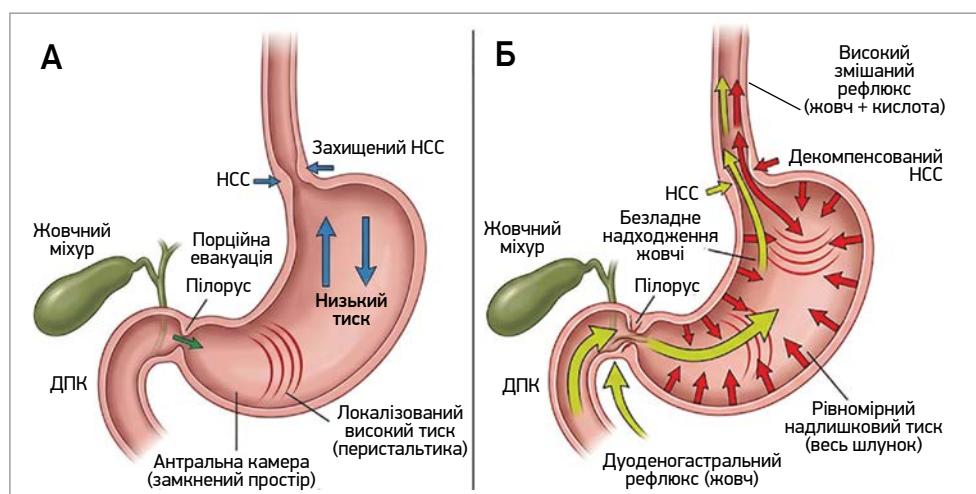


Рис. 2. Патогенетична модель формування високого змішаного рефлюксу при біліарній патології

А. Фізіологічна норма: ізоляція антральної камери забезпечує порційну евакуацію та захист НСС.  
Б. Неспроможність пілоруса призводить до ДГР та рівномірного розподілу надлишкового тиску по всій порожнині шлунка, що декомпенсує НСС.

розвиток ліхеноїдних уражень та лейкоплакії при невірусних захворюваннях печінки. Раннє розпізнавання таких змін має клінічне значення, оскільки частка уражень характеризується потенціалом до злоякісної трансформації.

Особливий інтерес становить асоціація первинного склерозуючого холангіту (ПСХ) із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК). У пацієнтів із ПСХ рецидивні афтозні виразки можуть передувати клінічній маніфестації ЗЗК на кілька років. Саме тому поява рецидивних болісних афтозних уражень слизової оболонки ротової порожнини має розглядатися як можливий ранній маркер кишкового запалення.

В пацієнтів із цирозом печінки значно частіше виявляють захворювання пародонта й апікальний пародонтит. Вважають, що при тяжких захворюваннях печінки формується характерний дисбіоз під'ясенної мікробіоти, який може бути наслідком імунних порушень та втрати контролю над умовно-патогенними мікроорганізмами. Поганий стоматологічний статус також асоціюється зі стеатотичною хворобою печінки, алкогольним ураженням печінки та тяжкістю перебігу ХЗП.

У дитячому віці окремі холестатичні захворювання, зокрема біліарна атрезія, можуть впливати на формування зубів. Гіпербілірубінемія здатна спричинити сірувато-зелене забарвлення дентину, а порушення мінералізації – гіпоплазію емалі.

Оральні прояви, які найчастіше асоціюються із ХЗП, наведені в таблиці.

Таблиця. Оральні прояви при ХЗП	
Оральні прояви	Асоційовані захворювання/стани
Червоний плаский лишай ротової порожнини	Вірусний гепатит С
Ліхеноїдні ураження, лейкоплакія	Невірусні ХЗП, ПБХ, ПСХ/ЗЗК
Рецидивні афтозні виразки слизової оболонки ротової порожнини	ПСХ/ЗЗК
Дифузна еритематозна гіперплазія ясен, пародонтит	ПСХ/ЗЗК
Захворювання пародонта, апікальний пародонтит	Стеатотична хвороба печінки, АХП, цироз печінки, тяжкий перебіг ХЗП
Гіпосалівація	ВГС, аутоімунний гепатит, ПБХ, ПСХ/ЗЗК
Петехії, телеангіектазії, кровоточивість ясен, гематоми, уповільнене загоєння ран	Печінкова недостатність
Сіалоаденіт, збільшення привушних залоз	АХП, ВГС
Глосит, атрофічний язик	АХП, нутритивні дефіцити
Язик із тріщинами, кандидоз, ангулярний хейліт	ВГС, ПБХ, ПСХ, прогресування невірусних ХЗП
Зміна кольору зубів, гіпоплазія емалі, затримка прорізування зубів	Біліарна атрезія, хронічний холестаза, нутритивні дефіцити
Карієс	АХП
Ерозія зубів	АХП, супутня ГЕРХ

Примітки: АХП – алкогольна хвороба печінки; ВГС – вірусний гепатит С; ПБХ – первинний біліарний холангіт.

### Оральні прояви виві: зворотний вплив ротової порожнини на печінку

Сучасна концепція міжорганних зв'язків переконає: взаємодія між ротовою порожниною та печінкою є двоспрямованою. Якщо ХЗП

здатні супроводжуватися змінами слизової оболонки ротової порожнини, порушенням саливації та ураженням пародонта, то персистуюча стоматологічна інфекція може бути прихованим, але потужним фактором системного запалення і прогресування фіброзу гепатитів.

Найбільшу увагу в цьому контексті привертає пародонтит. Запалений пародонт – це величезна за площею рана поверхня, через яку бактерії, ендотоксини та прозапальні медіатори із тканин пародонта можуть проникати до системного кровообігу, підтримуючи низькоінтенсивне запалення. Крім того, в патогенезі чітко простежується вісь «рот – кишечник – печінка». Під час ковтання слини мільярди пародонтопатогенів потрапляють до шлунка. За умов гіпоацидності (зокрема, спровокованої тривалим або безконтрольним прийомом ІПП) ці бактерії успішно долають шлунковий бар'єр, колонізують кишечник і змінюють склад кишкової мікробіоти. Це може супроводжуватися підвищенням проникності кишкового бар'єра, що відкриває шлях для масивної транслокації бактеріальних ліпополісахаридів (ЛПС) у портальний кровообіг, розвитку ендотоксемії та активації прозапальних сигнальних шляхів. ЛПС та інші патоген-асоційовані молекулярні патерни активують рецептори клітин Купфера й інших імунних клітин печінки, підтримуючи хронічне запалення, фіброгенез, а також прогресування печінкового ушкодження. У популяційних дослідженнях підвищений рівень сироваткового ЛПС асоціювався з вищим ризиком тяжких захворювань печінки, а при цирозі ендотоксемія пов'язана з декомпенсацією, інфекційними ускладненнями та розвитком печінкової недостатності.

Останніми роками дані метааналізів підтверджують асоціацію пародонтиту зі стеатозом, стеатогепатитом і цирозом печінки. У пацієнтів із пародонтитом частіше виявляють значний фіброз печінки та прогресуючий стеатогепатит. Одним із ключових патогенетичних чинників вважають *Porphyromonas gingivalis* – основний пародонтопатоген. Він має унікальну здатність проникати безпосередньо до паренхіми печінки. Під час біопсії печінки в пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом ДНК *Porphyromonas gingivalis* виявляють у >50% зразків, що корелює з підвищенням рівня аланінамінотрансферази. За даними тривалого фінського когортного дослідження, наявність тяжкого пародонтиту підвищує ризик розвитку термінальних уражень печінки (включаючи декомпенсацію цирозу, гепатоцелюлярну карциному та смерть) у 3,3-3,7 раза навіть після виключення всіх інших факторів ризику.

Отже, стан ротової порожнини сьогодні розглядають не лише як локальний стоматологічний маркер, а як потенційний компонент системного запального процесу, здатного впливати на перебіг гепатобіліарної патології. Це частково пояснює, чому в окремих пацієнтів контроль метаболічних порушень та санація ротової порожнини можуть розглядатися як важлива складова мультидисциплінарного ведення ХЗП.

### Практичні акценти

- Оральні зміни можуть бути раннім маркером ХЗП і жовчовивідних шляхів. Для

встановлення точного діагнозу може знадобитися біопсія слизової оболонки ротової порожнини.

- Рецидивні афтозні ураження в пацієнтів із ПСХ потребують настороженості щодо ЗЗК.
- Пацієнтів із червоним пласким лишаєм ротової порожнини доцільно обстежувати на ВГС.
- Пародонтит слід розглядати як потенційний фактор прогресування стеатотичної та алкогольної хвороби печінки.
- Корекція стоматологічного статусу та контроль хронічних вогнищ інфекції можуть бути важливою складовою ведення пацієнтів із ХЗП.

### Висновки: від симптому до системного підходу

Аналіз патогенетичних механізмів і клінічних паралелей переконає: ротова порожнина є не просто майданчиком для локальних стоматологічних проблем, а чутливим дзеркалом системного добробуту організму. Позастравохідні маски ГЕРХ, біліарний конфлікт і вісь «рот – кишечник – печінка» тісно переплітаються в складний вузол, який неможливо розв'язати в межах однієї вузької спеціальності.

Недооцінка оральних сигналів хвороби – від ерозій емалі до стійкої гіркоти або афту – спричиняє діагностичні помилки та терапевтичну неефективність. У значній частині пацієнтів за маскою «тихого» рефлюксу приховується глибока гепатобіліарна патологія, а несанована ротова порожнина стає постійним джерелом ендотоксичної агресії, що підриває здоров'я печінки.

Успішне ведення таких хворих потребує мультидисциплінарного підходу за участю як гастроентеролога, так і стоматолога. Лише системний погляд на проблему, що включає контроль гастродуоденальної моторики, корекцію біліарних порушень, метаболічну підтримку гепатотитів і ретельну санацію вогнищ хронічної інфекції у ротовій порожнині, дозволяє досягти стійкого клінічного ефекту та профілактувати тяжкі системні ускладнення.

### Пам'ятка для пацієнта: як захистити ротову порожнину при ГЕРХ і змішаному рефлюксі

Лікар має донести до пацієнта кілька критично важливих правил.

- Золоте правило «60 хв» (не чистити зуби відразу після рефлюксу або їди): соляна та жовчні кислоти розм'якшують гідроксиапатит емалі, роблячи її уразливою до механічних ушкоджень. Якщо почистити зуби щіткою відразу після нападу печії, відрижки або блювання, відбудеться «втирання» кислоти в дентин і буквально здирання захисного шару. Зуби можна чистити не раніше ніж через 45-60 хв після епізоду рефлюксу або прийому їжі.

- Екстрена допомога при закиді рефлюксату: одразу після епізоду рефлюксу або появи відчуття кислоти/гіркоти необхідно ретельно прополоскати рот значною кількістю звичайної води, слабким розчином питної соди (для нейтралізації кислоти) або спеціальним лужним мінеральним розчином.

- Правильний вибір засобів гігієни: пацієнтам із ГЕРХ категорично заборонено використовувати відбілюючі пасти з високим індексом абразивності (RDA) та жорсткі щітки. Пріоритет – м'які щітки (soft) та пасти з підвищеним вмістом фторидів, кальцію і фосфатів для стимуляції ремінералізації.

- Побутові та дієтичні обмеження: слід уникати вживання кислих соків, газованих напоїв і цитрусових, особливо натще та у вечірній час. Після прийому їжі не рекомендується відразу приймати горизонтальне положення або виконувати нахили тулуба протягом щонайменше 1,5-2 год.

- Жувальна гумка – лише без цукру та короткочасно: жування стимулює виділення слини, яка має природну лужну буферну ємність і нейтралізує кислоту в стравоході. Проте жувати її можна не більш ніж 10-15 хв після їди, щоб не спровокувати надмірне та марне виділення шлункового соку.

Список літератури знаходиться в редакції.

Д. де ла Іглесія, Х.Е. Домінгес-Муньйос, Іспанія; М. Вуясинович, Й.-М. Льор, Швеція

## Екзокринна недостатність підшлункової залози

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) є потенційно небезпечним для життя станом. Незалежно від етіології пацієнти з ЕНПЗ потребують перорального прийому препаратів панкреатичних ферментів – подібно до того, як хворі з ендокринною недостатністю підшлункової залози (ПЗ) залежать від інсулінотерапії. Оскільки ЕНПЗ зазвичай має незворотний характер, таким пацієнтам, як правило, необхідна довічна замісна терапія панкреатичними ферментами (ЗТПФ).

Принципово важливо своєчасно виявляти й коректно діагностувати ЕНПЗ не лише у пацієнтів із встановленими захворюваннями ПЗ, а й у ширшому клінічному контексті, де цей стан може залишатися нерозпізнаним. Основою цього огляду стали нещодавно опубліковані доказові європейські рекомендації (UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO та ESPCG) з діагностики та лікування ЕНПЗ [1].

### Історичний контекст

Після опису ПЗ як окремого органа, який, імовірно, належить Герофілу ще близько 300 р. до н. е., знадобилося майже тисячоліття, щоб були послідовно відкриті панкреатична протока – Вірсунгом у 1643 р., панкреатичний сік – Реньє де Граафом у 1664 р., а також його травна функція – Клодом Бернаром у 1856 р. [2].

У 1859 р. J. Rutgers уперше успішно застосував для лікування пацієнта з ЕНПЗ грубий екстракт подрібненої ПЗ теляти [3]. Відтоді, протягом понад 160 років, виробництво та лікарські форми препаратів панкреатичних ферментів – панкреатину – пройшли тривалий шлях удосконалення [4]. Сформований на цій основі клінічний консенсус щодо застосування панкреатину при хронічному панкреатиті (ХП) згодом трансформувалася у сучасні доказові рекомендації [5].

### Визначення та патофізіологія

У нещодавніх європейських мультидисциплінарних рекомендаціях підхід до визначення ЕНПЗ було зміщено в бік функціонального дефіциту панкреатичних ферментів. Інакше кажучи, ЕНПЗ може бути зумовлена не лише зниженням екзокринної секреції ПЗ, а й недостатньою внутрішньопросвітною активністю панкреатичних ферментів – тобто рівнем ферментної активності, нижчим за необхідний для нормального перетравлення нутрієнтів [1]. Обидва механізми можуть призводити до порушення травлення, що клінічно проявляється кишковими симптомами та/або нутритивними дефіцитами [1].

У більшості пацієнтів розвиток ЕНПЗ пояснюють трьома основними чинниками. Перший і ключовий – нездатність екзокринної частини ПЗ забезпечити надходження достатньої кількості ферментів у просвіт кишечника для нормального перетравлення їжі [6]. Зниження панкреатичної секреції може бути наслідком втрати паренхіми ПЗ, як це спостерігається при ХП, муковісцидозі (МВ), гострому некротизуючому панкреатиті або після хірургічної панкреатектомії. Іншим механізмом є обструкція головної панкреатичної протоки, яка часто виникає у пацієнтів із раком підшлункової залози (РПЗ) [7].

Додатковими чинниками розвитку ЕНПЗ є зниження постпрандіальної стимуляції панкреатичної секреції – як вагусної, тобто пов'язаної з автономною нервовою системою, так і гормональної, зокрема внаслідок недостатнього вивільнення холецистокініну (ХЦК) і секретину. Важливу роль також відіграє неадекватне змішування хімусу з травними ферментами. Ці механізми мають особливе значення у пацієнтів після панкреатодуоденектомії (ПДЕ), гастректомії або шунтування шлунка [8].

Концептуально ЕНПЗ доцільно розглядати не як ізольоване біохімічне відхилення, а як синдром клінічно значущого порушення травлення. Непрямі тести, зокрема визначення фекальної еластази-1 (ФЕ-1), дають змогу оцінити продукцію панкреатичних ферментів, але не вимірюють

безпосередньо травну здатність, а їхня кореляція з абсорбцією жирів є варіабельною. Тому знижені рівні ФЕ-1 можуть відображати зменшену секрецію, але не обов'язково свідчити про клінічно значущу мальабсорбцію.

Були запропоновані моделі стадіювання «екзокринної дисфункції ПЗ», покликані описати раннє зниження секреції [9], однак такі стадії можуть спостерігатися й у пацієнтів, які залишаються клінічно панкреатично достатніми та не потребують ЗТПФ. Відповідно, діагноз ЕНПЗ має ґрунтуватися насамперед на доказах порушення травлення – наявності сумісних клінічних симптомів та/або об'єктивних ознак нутритивного дефіциту, – а не лише на відхиленнях результатів тестів, що оцінюють секрецію.

### Епідеміологія

Оцінка поширеності ЕНПЗ при різних захворюваннях і клінічних станах значною мірою залежить від того, який саме тест функції ПЗ використовували в дослідженні. У багатьох роботах ЕНПЗ фактично визначали як зниження панкреатичної секреції, наприклад, за рівнем ФЕ-1. Однак тести, що оцінюють саме секрецію, можуть завищувати реальну поширеність клінічно значущої ЕНПЗ [10].

ЕНПЗ є частим ускладненням захворювань ПЗ та хірургічних втручань на ній (рис. 1). При ХП поширеність ЕНПЗ коливається від 20 до 90% залежно від тривалості, тяжкості та етіології захворювання [11]. У пацієнтів із хронічним кальцифікуючим панкреатитом ЕНПЗ виявляють у понад 80% випадків [12].

ЕНПЗ також часто розвивається після гострого панкреатиту (ГП): за даними тривалого спостереження, персистуюча ЕНПЗ зберігається у 27-35% пацієнтів, особливо за алкогольної етіології, а також після некротизуючих і тяжких форм захворювання [13]. За наявності поширеного РПЗ ЕНПЗ мають приблизно троє з чотирьох хворих. При цьому ризик її розвитку втричі вищий, якщо пухлина локалізована в голівці ПЗ, порівняно з ураженням тіла або хвоста органа [14].

У більшості пацієнтів із МВ і тяжкими біалельними мутаціями *CFTR* ЕНПЗ

Тест	Що оцінює	Переваги	Обмеження / потенційні помилки	Доступність і клінічне застосування
Коефіцієнт абсорбції жирів (CFA)	Кількісна оцінка перетравлення та всмоктування жирів під час 72-годинного збору калу на тлі дієти зі 100 г жиру на добу	Вважають золотим стандартом у клінічних дослідженнях; регуляторний референтний метод для оцінки ефективності ЗТПФ	Трудомісткий метод; низька прийнятність для пацієнта; залежить від дотримання дієти; високе лабораторне навантаження; непридатний для рутинної клінічної практики	Переважно дослідницьке застосування та реєстраційні дослідження
<sup>13</sup> С-дихальний тест зі змішаними тригліцеридами ( <sup>13</sup> С-MTG)	Активність ліпази, що відображається гідролізом жирів і подальшим виділенням <sup>13</sup> CO <sub>2</sub> з видихуваним повітрям	Висока чутливість і специфічність (>90% порівняно з CFA); неінвазивний; добре переноситься пацієнтами	Потребує збору зразків видихуваного повітря протягом 4-6 год; результати можуть змінюватися при порушеннях функції легень або печінки; обмежена доступність	Рекомендований у центрах, де доступний; поки що не має широкого впровадження
Фекальна еластаза-1 (ФЕ-1)	Концентрація панкреатичної еластази в калі (мкг/г)	Широко доступний; неінвазивний; потребує одного зразка калу; не залежить від прийому ЗТПФ	Концентраційний тест – хвилюючі результати можливі у водянистому калі; обмежена специфічність у діапазоні 100-200 мкг/г; не оцінює безпосередньо травну здатність	Тест першої лінії у клінічній практиці; за водянистого калу слід повторити; інтерпретувати з урахуванням передтестової ймовірності
Прямі тести функції ПЗ (секретина / ХЦК-стимуляція, ендоскопічні методи)	Виділення бікарбонату та/або ферментів після гормональної стимуляції	Фізіологічна оцінка; вважаються дослідницьким стандартом	Інвазивні, тривалі та дорогі; обмежена доступність; оцінюють переважно протокову, а не ацинарну функцію	Переважно для дослідницьких умов; не рекомендовані для рутинної діагностики ЕНПЗ
Сироваткові нутритивні маркери (жиророзчинні вітаміни, альбумін, мікронутрієнти)	Наслідки ЕНПЗ на рівні нутритивного статусу	Корисні для оцінки тягаря дефіцитів і визначення потреби в нутритивній корекції	Низька специфічність; дефіцити можуть мати багатофакторне походження; є пізніми індикаторами ЕНПЗ	Використовуються як допоміжні показники у діагностиці та подальшому спостереженні
Пробна ЗТПФ	Клінічна відповідь на ЗТПФ	Прагматичний, пацієнт-орієнтований підхід	Неспецифічна клінічна відповідь; можливий ефект плацебо; ризик надмірного лікування	Доцільна, коли діагностична невизначеність зберігається, особливо в умовах обмежених ресурсів

розвивається вже в ранньому віці, тоді як в інших хворих вона формується з часом, переважно через панкреатит [15]. Поширеність ЕНПЗ після операцій на ПЗ залежить насамперед від типу втручання та функціонального стану залози до операції. Після тотальної панкреатектомії та ПДЕ розвиток ЕНПЗ є закономірним, тоді як після дистальної панкреатектомії ризик варіює залежно від об'єму залишкової тканини ПЗ [16].

Субтотальна гастректомія супроводжується порушенням травлення та всмоктування жирів приблизно у двох третин

пацієнтів, особливо після реконструкції за Ру [17]. Водночас поширеність ЕНПЗ при інших станах – зокрема цукровому діабеті (ЦД), жировій інфільтрації та вікових змінах ПЗ – відповідно до нового визначення залишається невідомою [1].

### Діагностика

Оцінку щодо можливої ЕНПЗ слід проводити в пацієнтів із встановленими захворюваннями ПЗ – зокрема ХП, РПЗ або після резекції ПЗ, – а також в осіб з іншими станами, що підвищують ризик ЕНПЗ, наприклад після гастректомії. Крім того, обстеження доцільне у пацієнтів із нез'ясованими ознаками порушення травлення або нутритивної недостатності [1].

### Клінічні ознаки та нутритивна оцінка

Такі симптоми, як стеаторея, збільшення об'єму випорожнень, смердючі випорожнення, здуття живота, метеоризм, абдомінальний дискомфорт і зниження маси тіла, можуть свідчити про ЕНПЗ, однак вони не є ані достатньо чутливими, ані специфічними. Важливо, що симптоми можуть бути відсутніми в пацієнтів, які адаптували харчування, зменшивши споживання жирів [18]. Крім того, клінічні прояви ЕНПЗ часто перекриваються з іншими гастроінтестинальними захворюваннями, зокрема целіакією, синдромом подразненого кишечника (СПК) і синдромом надмірного бактеріального росту в тонкій кишці.

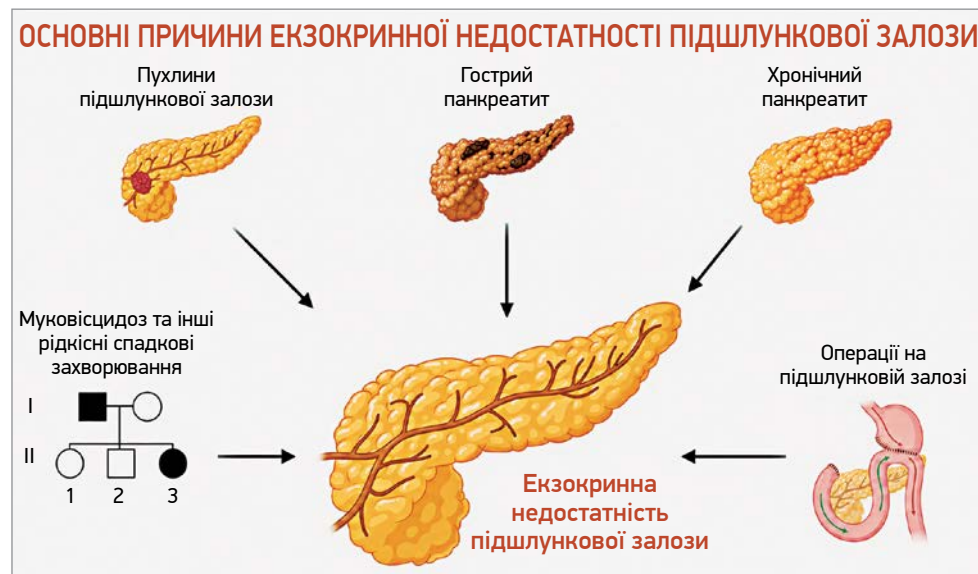


Рис. 1. Основні причини ЕНПЗ

Нутритивна оцінка є важливим компонентом діагностичного підходу, однак виявлені відхилення також не є специфічними. До клінічно значущих маркерів належать антропометричні показники – маса тіла, індекс маси тіла, неавмисна втрата маси, окружність середньої третини плеча та сила стиснення кисті, – а також біохімічні маркери: альбумін, гемоглобін, кількість лімфоцитів, білки плазми, жиророзчинні вітаміни та мікроелементи. Ці показники відображають тягар захворювання і можуть допомагати в підборі ферментної терапії, однак їх не слід використовувати ізольовано для встановлення діагнозу ЕНПЗ [1].

Окрім анамнезу та нутритивної оцінки, для кількісного визначення тягара симптомів можуть бути корисними валідовані опитувальники. Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire (PEI-Q) – це валідований інструмент оцінки результатів, про які повідомляє пацієнт; він призначений для фіксації симптомів та порушень якості життя, пов'язаних з ЕНПЗ [19]. PEI-Q не замінює об'єктивного тестування, проте може бути корисним для вихідної оцінки стану, моніторингу відповіді на ЗТПФ і забезпечення структурованого спостереження як у клінічній практиці, так і в дослідженнях.

**Діагностичні методи**

Різні методи діагностики ЕНПЗ узагальнено в таблиці 1.

**Тести травлення: коефіцієнт абсорбції жиру та <sup>13</sup>C-MTG дихальний тест.** Відповідно до сучасного визначення, функцію ПЗ для діагностики ЕНПЗ найкраще оцінювати за допомогою тестів травлення, якщо вони виконуються у належному клінічному контексті. До таких методів належать визначення коефіцієнта абсорбції жиру (coefficient of fat absorption, CFA) та <sup>13</sup>C-дихальний тест із міченими змішаними тригліцеридами (<sup>13</sup>C-mixed triglyceride, <sup>13</sup>C-MTG).

CFA залишається стандартною вимогою регуляторних органів США та Європи для оцінки ефективності ЗТПФ у клінічних дослідженнях [20]. Водночас цей метод має суттєві обмеження, які звужують його застосування в рутинній практиці. Пацієнт має протягом 5 днів дотримуватися дієти, що містить 100 г жиру на добу, а протягом останніх 3 днів цього періоду необхідно збирати весь кал. І дотримання такої дієти, і повний збір випорожнень є складними для пацієнта, а обробка фекальних зразків у лабораторії – трудомісткою та непріємною процедурою.

<sup>13</sup>C-MTG дихальний тест був розроблений як зручніший спосіб оцінки травлення жирів для діагностики ЕНПЗ і визначення ефективності ЗТПФ у таких пацієнтів [6]. Порівняно з CFA як референтним методом, <sup>13</sup>C-MTG дихальний тест має чутливість і специфічність понад 90% для діагностики ЕНПЗ [21]. Попри відносну зручність застосування в клінічній практиці, доступність цього тесту в багатьох країнах залишається обмеженою.

**Тести панкреатичної секреції: прямі інвазивні тести та визначення ФЕ.** Через обмежену практичну застосовність і доступність тестів травлення в клінічній практиці для оцінки екзокринної функції ПЗ при ЕНПЗ широко використовують тести панкреатичної секреції. Прямі інвазивні методи, зокрема секретин-ХЦК-тест, тест Лунда та ендоскопічний секретин-стимульований тест, не рекомендовані для діагностики ЕНПЗ через інвазивність і високу вартість [1].

Визначення ФЕ-1 є найчастіше використовуваним тестом функції ПЗ в рутинній клінічній практиці, оскільки він широко доступний і потребує лише невеликого зразка калу [22]. Водночас надійність цього методу має кілька важливих обмежень. Оскільки тест є концентраційним, рівні ФЕ-1 значною мірою залежать від консистенції випорожнень: у водянистому або рідкому калі показники часто бувають хибно заниженими, що може призводити до хибнопозитивної діагностики ЕНПЗ.

Крім того, ФЕ-1 не оцінює безпосередньо травну здатність, а радше відображає панкреатичну ферментну секрецію. Значення в проміжному діапазоні 100-200 мкг/г мають обмежену специфічність [10]. Тому низький результат ФЕ-1 завжди слід інтерпретувати з урахуванням передтестової ймовірності ЕНПЗ, нутритивного статусу пацієнта та інших клінічно значущих даних.

Ризик-стратифікований підхід до діагностики й лікування ЕНПЗ узагальнений на рисунку 2.

**Клінічні симптоми та природний перебіг ЕНПЗ**

ЕНПЗ характеризується широким спектром клінічних проявів, зумовлених насамперед порушенням перетравлення нутрієнтів, особливо жирів, білків і жиророзчинних вітамінів. Клінічна картина та вираженість симптомів можуть відрізнятися залежно від етіології ЕНПЗ, ступеня ферментного дефіциту та харчових звичок пацієнта.

Стеаторея, що проявляється об'ємними, світлими, масними випорожненнями, є найспецифічнішою ознакою ЕНПЗ, однак зазвичай виникає пізно – коли продукція ліпази знижується до менш ніж 10% від норми [23]. Смердючі випорожнення можуть бути ще специфічнішим симптомом, хоча трапляються рідко [24]. У багатьох пацієнтів першими проявами є неспецифічні симптоми, як-от абдомінальний біль, здуття, метеоризм і зміни характеру випорожнень [18]. Вони часто перекриваються з проявами інших гастроінтестинальних розладів, що ускладнює діагностику.

Однією з ключових клінічних проблем при ЕНПЗ є мальнутриція, яка нерідко передуює появі стеатореї [25]. Пацієнти можуть мати неавмисну втрату маси тіла, зменшення м'язової маси та втому [26]. Для ЕНПЗ також характерні дефіцити мікронутрієнтів, особливо жиророзчинних

вітамінів А, D, Е і К, які за відсутності лікування можуть призводити до різноманітних ускладнень [27]. Нелікована ЕНПЗ асоціюється з тяжкою мальнутрицією, підвищеним ризиком остеопорозу, саркопенії та серцево-судинних подій [28]. Крім того, мальнутриція при ЕНПЗ пов'язана зі зниженням якості життя, збільшенням частоти госпіталізацій і вищою смертністю [29].

ЕНПЗ впливає не лише на фізичний стан, а й на психосоціальне функціонування. Багато пацієнтів повідомляють про втому, зниження працездатності та обмежену соціальну активність [30]. За умови належного лікування ці порушення часто зменшуються [31].

У більшості клінічних ситуацій ЕНПЗ має прогресуючий і незворотний перебіг, хоча після ГП можливе часткове відновлення функції ПЗ. Розвиток і прогресування ЕНПЗ залежать, зокрема, від основного захворювання [32]. Розуміння таких хворобоспецифічних закономірностей має велике значення для належного спостереження за пацієнтами та своєчасного втручання.

Останні дослідження також привертають увагу до потенційної ролі кишкового мікробіому при ЕНПЗ [33]. У пацієнтів з ЕНПЗ описано зміни складу кишкової мікробіоти, які можуть сприяти порушенню травлення та розвитку гастроінтестинальних симптомів [34]. Зниження секреції панкреатичних ферментів може змінювати внутрішньопрохідне середовище кишечника, впливаючи на склад і функцію мікробіому. Водночас самі зміни мікробіому можуть позначатися на всмоктуванні та метаболізмі нутрієнтів. Це дає підстави розглядати модулювання кишкового мікробіому як потенційний терапевтичний напрям у веденні пацієнтів з ЕНПЗ [35].

**ЕНПЗ при хронічному панкреатиті**

ХП є однією з найчастіших причин ЕНПЗ (табл. 2). Розвиток ЕНПЗ при ХП зумовлений насамперед прогресуючим руйнуванням ацинарних клітин ПЗ та обструкцією

панкреатичних протоків, що призводить до зниження продукції та секреції ферментів [36]. Зазвичай цей процес має поступовий характер: у міру прогресування захворювання екзокринна функція знижується протягом років [37]. Водночас швидкість прогресування може суттєво відрізнятися в різних пацієнтів і залежить від етіології, генетичної схильності та чинників навколишнього середовища [38].

Алкогольна етіологія ХП асоціюється з вищим ризиком ЕНПЗ і швидшим її прогресуванням порівняно з іншими етіологічними варіантами [32]. Механізми цього підвищеного ризику можуть включати пряму токсичну дію алкоголю на ацинарні клітини ПЗ, посилення оксидативного стресу та зміни активації панкреатичних зірчастих клітин [39]. Важливо, що супутнє куріння додатково прискорює перебіг алкоголь-асоційованого ХП і підвищує ризик розвитку ЕНПЗ, що підкреслює синергійний шкідливий вплив цих факторів.

З підвищеним ризиком ХП пов'язані, зокрема, мутації генів *CFTR*, *SPINK1* і *PRSS1* [40]. Такі генетичні чинники можуть впливати на вік дебюту захворювання, темп його прогресування та тяжкість ЕНПЗ, що обґрунтовує доцільність генетичного тестування в окремих клінічних ситуаціях.

При ХП наявність ЕНПЗ незалежно асоціюється із системними ускладненнями, зокрема остеопорозом, саркопенією та серцево-судинними подіями [26, 28, 41], а також із підвищеною смертністю [29].

Зв'язок між ЕНПЗ і болем при ХП є двонаправленим. З одного боку, ЕНПЗ може сприяти формуванню болю через зміни взаємодії «кишечник – головний мозок» і порушення т. зв. нутрієнтного сенсінгу [42]. Крім того, мальдигестія, пов'язана з ЕНПЗ, може призводити до змін кишкової проникності, порушення секреції кишкових гормонів і активації вісцеральних ноцицепторів. З іншого боку, інтенсивний біль при ХП може зменшувати пероральне споживання їжі та поглиблювати мальнутрицію, пов'язану з ЕНПЗ [43].

Таблиця 2. Поширеність ЕНПЗ при різних захворюваннях і станах

Захворювання/стан	Повідомлена поширеність	Ключові детермінанти
Хронічний панкреатит	20-90%; кумулятивний ризик – 50% через 10 років і 80% через 20 років	Прогресуюче руйнування ацинарних клітин, обструкція протоків, фіброз; швидше прогресування при алкогольному ХП; генетичні мутації ( <i>CFTR</i> , <i>SPINK1</i> , <i>PRSS1</i> )
Гострий панкреатит	27-35%; до 62% під час первинної госпіталізації, із подальшим зниженням у процесі спостереження	Некроз, фіброз, тяжкість захворювання, алкогольна етіологія, інвазивні втручання (наприклад, некрсеквестрентомія)
Рак підшлункової залози	50-90%, залежно від локалізації пухлини та стадії захворювання	Обструкція протоків, втрата паренхіми, післяопераційні зміни
Муковісцидоз	75-90%; до 85% від народження при тяжких генотипах	Мутації <i>CFTR</i> , що спричиняють обструкцію протоків і втрату паренхіми
Автоімунний панкреатит	≈45% на момент встановлення діагнозу; ≈36% під час подальшого спостереження	Запально-опосередковане руйнування ацинарних клітин і обструкція протоків
Операції на ПЗ	80% після ПДЕ, ≈50% після дистальної панкреатектомії, 100% після тотальної панкреатектомії	Втрата маси ПЗ, змінені анатомія, зниження стимуляції
Цукровий діабет	10-50%; об'єднана поширеність при ЦД 2 типу – ≈22%	Зниження екзокринної секреції
Целиакія	≈13,5% загалом; 18% у нелікованих пацієнтів проти 7% у пацієнтів на лікуванні	Порушення вивільнення ХЦК/секретину
Запальні захворювання кишечника	Зниження секреції у 41% за даними секретин-церулейнового тесту; ФЕ-1 зазвичай нормальна	Переважно пов'язано з АІП 2 типу
Синдром подразненого кишечника	≈4,6% за об'єднаною оцінкою	Хибнопозитивні результати через діарею
Медикаментозно індукована ЕНПЗ	Аналоги соматостатину: стеаторея у ≈8%; інгібітори імунних контрольних точок: атрофія ПЗ у 7,7%	Гормональна супресія; імунно-опосередковане ушкодження ПЗ
Спадкові/генетичні синдроми	Синдром Швахмана – Даймонда: частота – 1:50 000; інші: синдроми Йогансона – Білларда, Пірсона, Штеера, агенезія ПЗ, мутації <i>HNF1B</i> , <i>CELA</i> , <i>CEL</i>	Вроджений дефіцит ферментів, порушення розвитку ацинарної/протокової тканини, генетичні дефекти
Жирова інфільтрація ПЗ	9-56% із низькою ФЕ-1	Жирова інфільтрація підшлункової залози
Старіння	11,5% із низькою ФЕ-1 у популяції віком ≥50 років	Зниження секреції ферментів і бікарбонату
ВІЛ-інфекція	20-50%	Мальнутриція, хронічна інфекція, вплив лікарських засобів
Інші системні захворювання	Хронічна хвороба нирок, серцева недостатність, синдром Шегрена; варіабельні показники, докази низької якості	Багатофакторні, недостатньо з'ясовані механізми

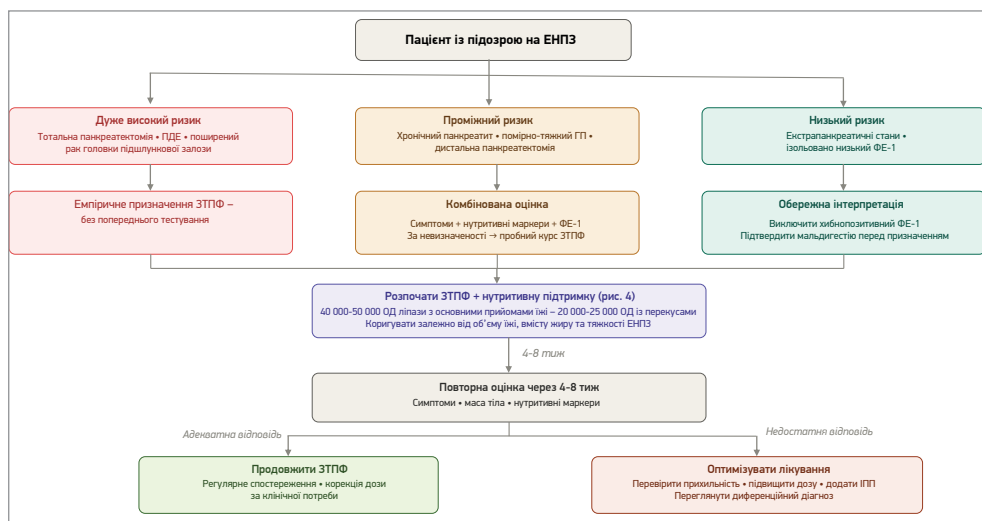


Рис. 2. Стратифікований за ризиком алгоритм діагностики і лікування ЕНПЗ

Продовження на стор. 16.

Д. де ла Іглесія, Х.Е. Домінгес-Муньйос, Іспанія; М. Вуясинович, Й.-М. Льор, Швеція

## Екзокринна недостатність підшлункової залози

Продовження. Початок на стор. 14.

Ці дані підкреслюють складну взаємодію між ЕНПЗ та іншими проявами ХП і вказують на потребу в комплексних стратегіях ведення, які одночасно враховують біль і нутритивну недостатність [30].

### ЕНПЗ при інших захворюваннях ПЗ

Окрім ХП, до розвитку ЕНПЗ можуть призводити й інші захворювання ПЗ, насамперед ГП, РПЗ, МВ, аутоімунний панкреатит (АІП), жирова інфільтрація підшлункової залози (ЖІПЗ), а також хірургічні втручання на ПЗ (табл. 2).

ЕНПЗ розвивається приблизно в третині пацієнтів після ГП, залежно від тяжкості початкового епізоду та методу, використаного для її діагностики. Під час первинної госпіталізації з приводу ГП поширеність ЕНПЗ може сягати 62%, однак надалі зменшується в процесі спостереження [13]. Традиційно розвиток ЕНПЗ після ГП пов'язували з обсягом панкреонекрозу та подальшого фіброзу, тяжкістю захворювання, алкогольною етіологією, а також інвазивними втручаннями, зокрема некрсеквестректомією, які можуть порушувати здатність органа продукувати й секретувати достатню кількість травних ферментів [13]. Водночас нещодавні проспективні дослідження показали, що клінічно значуща ЕНПЗ може виникати навіть після легкого ГП, зокрема за відсутності некрозу [44]. Ці дані підкреслюють потребу в систематичній оцінці екзокринної функції після кожного епізоду ГП. У пацієнтів після ГП ЕНПЗ може негативно впливати на функціональне відновлення, подовжувати тривалість госпіталізації та знижувати якість життя [45].

При РПЗ ЕНПЗ формується через кілька різних механізмів, які залежать від стадії захворювання та проведеного лікування. У доопераційному періоді обструкція головної панкреатичної протоки – особливо при пухлинах, локалізованих у голівці ПЗ [46], – призводить до атрофії тканини проксимальніше місця обструкції та порушення ферментної секреції. У пацієнтів після резекції додатковими чинниками екзокринної дисфункції стають втрата паренхіми та анатомічна перебудова травного тракту [47]. При поширеному нерезектабельному РПЗ пухлинне навантаження, кахексія, системне запалення та біліарна обструкція сприяють мальдигестії та прогресуючому нутритивному виснаженню.

Тяжка екзокринна дисфункція, що відображається значним зниженням рівнів ФЕ-1, в обсерваційних дослідженнях асоціювалася з гіршою виживаністю [48]. Хоча рандомізовані контрольовані дослідження відсутні, численні ретроспективні та проспективні когортні дослідження свідчать, що ЗТПФ може поліпшувати нутритивний статус, стабілізувати масу тіла, підвищувати переносимість системної терапії та потенційно впливати на виживаність [14]. Окрім можливого впливу на виживаність, дедалі більше уваги приділяють тягарю ЕНПЗ для якості життя пацієнтів із РПЗ: стеаторея, втрата маси тіла та втома істотно обмежують фізичне функціонування й загальне самопочуття [49]. Ці дані підкреслюють важливість раннього розпізнавання та системного ведення ЕНПЗ як складової комплексної онкологічної допомоги [50].

ЕНПЗ є однією з визначальних ознак МВ і трапляється у 75-90% пацієнтів [15]. Екзокринна недостатність при МВ зумовлена порушенням транспорту хлоридів унаслідок мутацій *CFTR*, що призводить до утворення густого в'язкого секрету, обструкції панкреатичних протоків і подальшої втрати паренхіми ПЗ [51]. На відміну від багатьох

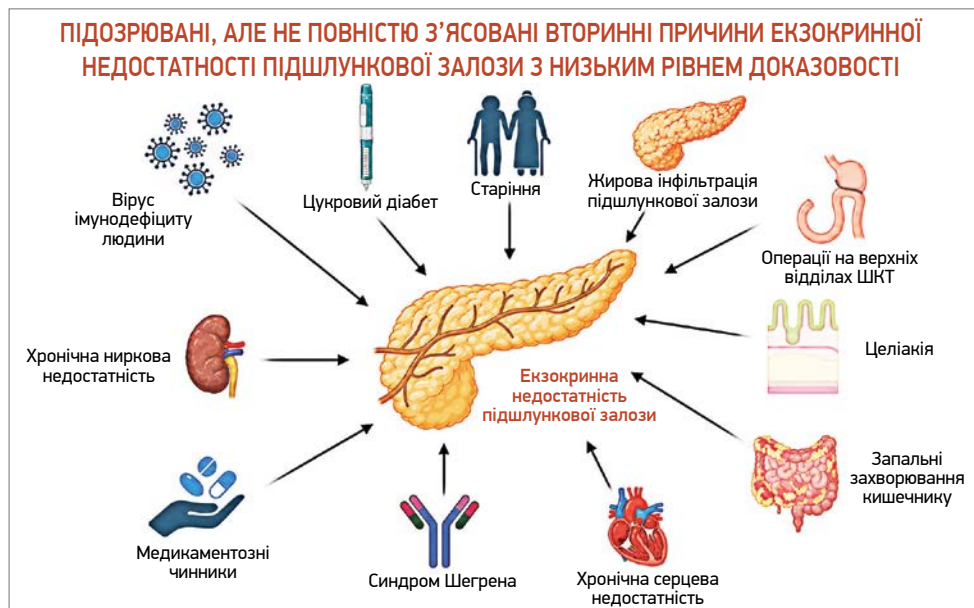


Рис. 3. Причини вторинної ЕНПЗ

інших причин, ЕНПЗ при МВ часто маніфестує вже в ранньому віці: до 85% пацієнтів мають ЕНПЗ від народження [52]. Генотип *CFTR* корелює з ризиком ЕНПЗ [53]; у пацієнтів із двома тяжкими біалельними мутаціями *CFTR* класів I, II, III або IV ЕНПЗ розвивається зазвичай у ранньому віці. Сучасні досягнення в лікуванні МВ, зокрема впровадження модулаторів *CFTR*, порушили питання про їхній вплив на функцію ПЗ. У маленьких дітей на тлі лікування івакафтором описано поліпшення панкреатичної секреції [54], однак довгостроковий вплив цих препаратів на ЕНПЗ при МВ ще потребує уточнення. Ведення ЕНПЗ при МВ передбачає мультидисциплінарну стратегію, що включає ЗТПФ, нутритивну підтримку та моніторинг. Дозування ЗТПФ слід індивідуалізувати з регулярною оцінкою нутритивного статусу [1].

Аутоімунний панкреатит є окремою формою панкреатиту, яка також може призводити до ЕНПЗ [55]. Механізми ЕНПЗ при АІП остаточно не з'ясовані, однак імовірно включають запальне ушкодження ацинарних клітин та обструкцію протоків. Перебіг ЕНПЗ при АІП може відрізнятися від інших захворювань ПЗ, оскільки за адекватного лікування кортикостероїдами вона може бути зворотною [56]. Це підкреслює важливість ранньої діагностики та лікування АІП для запобігання незворотному ушкодженню ПЗ.

Зв'язок між ЖІПЗ та ЕНПЗ залишається невизначеним [57]. МРТ-дослідження свідчать про зворотну асоціацію між вмістом жиру в ПЗ та рівнями ФЕ-1 [57]. Однак пацієнти із ЖІПЗ та низькими рівнями ФЕ-1 зазвичай не мають симптомів, демонструють нормальні результати <sup>13</sup>C-MTG дихального тесту та нормальні показники сироваткової нутритивної панелі [57]. Тому наявність ЖІПЗ слід інтерпретувати в ширшому клінічному й метаболічному контексті, а не розглядати як самостійний визначальний чинник мальдигестивної дисфункції [57].

ЕНПЗ є частим і нерідко недостатньо розпізнаним наслідком хірургічних втручань на ПЗ. Її поширеність і тяжкість значною мірою залежать від типу резекції, вихідної функції залози та післяопераційної анатомії [58].

Після тотальної панкреатектомії клінічно значуща ЕНПЗ є універсальною та постійною, тому додаткове діагностичне підтвердження не потрібне.

Після ПДЕ біохімічні ознаки екзокринної дисфункції дуже поширені, а в більшості пацієнтів розвивається клінічно значуща ЕНПЗ, хоча її тяжкість залежить від об'єму залишкової тканини ПЗ, передопераційної структури паренхіми, діаметра протоки та ад'ювантної терапії. Механізми

включають втрату паренхіми, порушення дуоденальної гормонально-опосередкованої стимуляції за участю ХЦК і секретину, постцибальну асинхронію та змінену евакуацію зі шлунка [59]. Важливо, що ЕНПЗ після ПДЕ може прогресувати з часом, відображаючи поступовий фіброз і функціональне виснаження залишкової частини ПЗ. Це обґрунтовує потребу в динамічній переоцінці, а не лише в одноразовому тестуванні.

Після дистальної панкреатектомії ризик ЕНПЗ корелює з об'ємом залишкової тканини ПЗ та наявністю попереднього захворювання органа. Пацієнти, оперовані з приводу РПЗ або ХП, мають вищий ризик, ніж ті, кому резекцію виконували з приводу доброякісних утворень.

Важливим обмеженням хірургічної літератури є те, що в багатьох дослідженнях ЕНПЗ визначають лише на підставі симптомів, тоді як інші роботи спираються виключно на вимірювання ФЕ-1 без підтвердження мальдигестії [58]. Оскільки після операційні гастроінтестинальні симптоми є поширеними й неспецифічними, а тести секреції не оцінюють безпосередньо травну здатність, такі підходи можуть неточно відображати клінічно значущу мальдигестію. Через це опубліковані оцінки поширеності ЕНПЗ після хірургічних втручань суттєво варіюють між дослідженнями.

Попри високу поширеність екзокринної дисфункції після резекції ПЗ, дані реальної клінічної практики стабільно демонструють значне недолікування. У великому популяційному дослідженні в США серед пацієнтів із РПЗ лише 21,9% отримали призначення ЗТПФ, а лише 5,5% – адекватну дозу [60]. Це свідчить про суттєвий розрив між рекомендаціями та реальною клінічною практикою.

З погляду довгострокового спостереження за пацієнтами після лікування нелікована ЕНПЗ може порушувати нутритивне відновлення, сприяти саркопенії, знижувати переносимість ад'ювантної хімотерапії та негативно впливати на якість життя [1]. Тому в хірургічних популяціях високого ризику – особливо після тотальної панкреатектомії або ПДЕ – доцільним є емпіричний початок ЗТПФ зі структурованою клінічною переоцінкою, навіть за відсутності формального тестування травної функції.

### ЕНПЗ при інших станах

Окрім захворювань ПЗ, ЕНПЗ пов'язують із низкою екстрапанкреатичних станів, хоча доказова база щодо цього залишається неоднорідною і часто ґрунтується на непрямих тестах, а не на підтвердженні справжньої мальдигестії (рис. 3). Повідомлені оцінки поширеності ЕНПЗ при цих станах узагальнено в таблиці 2.

Після операцій на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) можуть формуватися синдроми привідної та відвідної кишкової петлі. У поєднанні з прискоренням кишкового транзиту та колонізацією верхніх відділів ШКТ патогенними бактеріями це може призводити до недостатньої стимуляції та погано синхронізованої секреції панкреатичних ферментів – стану, відомого як постцибальна асинхронія [61]. Остання може спричинити ЕНПЗ через поєднання порушеної постпрандіальної стимуляції панкреатичної секреції та неузгодженості між евакуацією нутрієнтів зі шлунка і надходженням білопанкреатичного секрету.

Зниження екзокринної секреції, що відображається низькими рівнями ФЕ-1, частіше спостерігається в осіб із ЦД, ніж у здорових людей. За даними метааналізу, об'єднана поширеність такого стану при ЦД 2 типу становить 22% [62], хоча після виключення пацієнтів із супутнім ХП повідомляли про нижчі показники – близько 5% [63]. Попри підвищену частоту виявлення зниженої екзокринної секреції, рутинний скринінг ЕНПЗ при ЦД не рекомендований [1]. Натомість оцінку слід проводити у пацієнтів із симптомами мальдигестії або за підозри на ЦД типу 3с, коли цільове дослідження екзокринної функції є обґрунтованим.

Вікові зміни морфології та перфузії ПЗ добре відомі, однак їхній вплив на екзокринну функцію залишається невизначеним [64]. У найбільшому популяційному дослідженні, що включало 914 осіб віком 50-75 років, низькі рівні ФЕ-1 було виявлено в 11,5% учасників [65]. Клінічне значення цих результатів неясне, проте в разі діагностування ЕНПЗ у пацієнтів літнього віку її слід лікувати за тими самими принципами, що й у молодших пацієнтів.

При целиакії розвиток ЕНПЗ, імовірно, пов'язаний із порушенням вивільнення ХЦК і секретину, тоді як морфологія ПЗ та її власна функція здебільшого залишаються збереженими. За даними нещодавнього метааналізу, об'єднана поширеність ЕНПЗ при біопсійно підтвердженій целиакії становить 13,5%; при цьому в нелікованих пацієнтів вона є вищою – 18,2% порівняно з 6,9% серед осіб, які дотримуються безглютенової дієти [66]. Рутинне тестування функції ПЗ на етапі встановлення діагнозу целиакії не рекомендоване, однак оцінка ФЕ-1 може бути корисною у пацієнтів із персистуючими симптомами попри дотримання дієти [1].

Секретин-церулеїновий тест демонструє зниження панкреатичної секреції загалом у 41% пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) [1], тоді як у пацієнтів із хворобою Крона рівні ФЕ-1 часто залишаються нормальними. ЕНПЗ при ЗЗК, імовірно, насамперед пов'язана з АІП 2 типу: низькі рівні ФЕ-1 описано у 19% [67] і 31% [68] пацієнтів із поєднанням ЗЗК та АІП.

У пацієнтів із СПК повідомляли про поширеність ЕНПЗ на рівні 4,6% [69], однак цей показник, імовірно, є завищеним, оскільки в більшості досліджень не проводили візуалізацію ПЗ для виключення її структурної патології. У пацієнтів із діарейним варіантом СПК без ознак захворювання ПЗ слід враховувати можливість хибнопозитивних результатів ФЕ-1.

Описано також медикаментозно індуквану ЕНПЗ. Аналоги соматостатину істотно знижують секрецію панкреатичних ферментів і пригнічують вивільнення регуляторних гормонів [70]. Інгібітори імунних контрольних точок можуть спричинити атрофію ПЗ у 7,7% онкологічних пацієнтів; при цьому в 1,1% розвивається ЕНПЗ, чутлива до ЗТПФ [71].

Синдром Швахмана – Бодіана – Даймонда є другою за частотою спадковою причиною ЕНПЗ після МВ, із частотою приблизно 1:50 000. До інших генетичних станів належать синдроми Йогансона – Блізарда, Пірсона та Штеєра, агенезія ПЗ, мутації *HNFB*, ізольовані дефіцити ферментів, а також мутації генів *CELA/CEL*, що спричиняють поєднання діабету та екзокринної дисфункції [1].

Хронічна ВІЛ-інфекція асоціюється із симптомною ЕНПЗ у 20-50% пацієнтів [1], тоді як поширеність ЕНПЗ при бактеріальних і паразитарних інфекціях залишається недостатньо визначеною. ЕНПЗ також описували при хронічній хворобі нирок, хронічній серцевій недостатності та синдромі Шегрена [1].

## Терапевтичний підхід до ЕНПЗ

Незалежно від основного захворювання, після встановлення діагнозу ЕНПЗ цей стан завжди потребує лікування [1]. Двома ключовими складовими терапевтичного підходу є нутритивні рекомендації й підтримка, а також ЗТПФ. Користь ЗТПФ у пацієнтів з ЕНПЗ є багатокомпонентною: вона поліпшує всмоктування жирів і білків, що позитивно впливає на масу тіла, нутритивний статус, симптоми та якість життя [1].

Препарати панкреатичних ферментів, насамперед панкреатин, рекомендовані як терапія першої лінії при ЕНПЗ [1]. Комерційно доступні форми панкреатичних ферментів представлені переважно пелетами, таблетками або капсулами. Перевагу надають дрібнішим пелетам, оскільки їхня клінічна ефективність доведена: менший розмір частинок забезпечує краще змішування з їжею у шлунку та сприяє синхронному надходженню разом із хімузом зі шлунка до дванадцятипалої кишки [5]. Препарати для ЗТПФ відрізняються за активністю ліпази, амілази та протеази; маркування здійснюють відповідно до ліпазної активності.

Зазвичай препарати для ЗТПФ захищені від дії шлункової кислоти кишковородинною оболонкою. Це дає змогу ферментам зберігати активність до моменту потрапляння в дванадцятипалу кишку, де оболонка розчиняється за рН 5,5 або вище, забезпечуючи вивільнення ферментів [72]. Препарати, ефективність яких доведена, мають свиняче походження. Перед початком терапії пацієнтів слід інформувати про це, особливо якщо походження препарату має значення з огляду на спосіб

життя, харчові переконання – наприклад, веганство чи вегетаріанство – або релігійні міркування [1].

Початкова доза ЗТПФ залежить від віку пацієнта – дорослий чи дитина, тяжкості ЕНПЗ, зокрема клінічних симптомів і мальнутриції, а також калорійності та вмісту жиру в їжі.

Початкова доза ліпази має відповідати щонайменше 10% типової фізіологічної секреції [5]. Дані досліджень свідчать, що в дорослих пацієнтів ефективним є призначення щонайменше 40 000-50 000 ОД ліпази з основними прийомами їжі та приблизно половини цієї дози – 20 000-25 000 ОД – із перекусами [1] (рис. 4). У пацієнтів із тяжкою ЕНПЗ, зокрема після резекції ПЗ або при РПЗ, може бути доцільною вища стартова доза ЗТПФ [1].

Отже, дозу ЗТПФ слід індивідуалізувати з урахуванням тяжкості ЕНПЗ і харчових звичок пацієнта, включно з обсягом їжі, її калорійністю та вмістом жирів [1]. Для оптимізації ефективності препаратів ЗТПФ потрібно приймати разом з основними прийомами їжі та перекусами [1]. В окремих випадках може бути необхідним додавання інгібітора протонної помпи (ІПП), особливо за недостатньої відповіді на ЗТПФ, оскільки кислий внутрішньопросвітний рН кишки суттєво впливає на ефективність ферментної терапії [1].

Докази щодо відкриття капсул ЗТПФ і прийому пелет із кислими рідинами або напівтвердою їжею з рН <5,5 у пацієнтів після гастректомії залишаються обмеженими. Такий підхід потенційно може поліпшувати змішування пелет із їжею, однак потребує подальшого підтвердження [1].

У дітей початкову дозу ферментів можна розраховувати або за масою тіла – 500-2500 ОД ліпази/кг на прийом їжі, – або за вмістом жиру в раціоні – 500-4000 ОД ліпази на 1 г жиру на добу [1]. За відсутності специфічних даних початкову дозу ЗТПФ у немовлят зазвичай визначають на підставі експертного консенсусу. Загалом рекомендовано призначати 5000 ОД ліпази на одне грудне годування або на 100-120 мл дитячої суміші [1].

Відповідь на лікування слід оцінювати систематично. Успіх терапії визначають як зникнення симптомів, пов'язаних з ЕНПЗ, і корекцію нутритивних дефіцитів. Формальну клінічну та нутритивну переоцінку рекомендовано проводити через 4-8 тижнів після початку ЗТПФ у всіх групах ризику. Це створює структуровану можливість оцінити адекватність лікування, оптимізувати

дозування та переглянути діагноз, якщо відповідь відсутня або неповна [1].

У пацієнтів із недостатньою відповіддю перед ескалацією терапії слід насамперед перевірити прихильність до лікування та правильність приймання препарату. Наступними кроками можуть бути підвищення дози, а якщо ІПП ще не призначено – його додавання для поліпшення внутрішньопросвітнього рН-середовища, не обхідного для активності ферментів. Якщо симптоми зберігаються попри оптимізовану дозу ЗТПФ та кислотосупресивну терапію, слід послідовно виключити альтернативні або супутні стани, які можуть імітувати ЕНПЗ або поглиблювати її прояви, зокрема синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці, целиакію або мальабсорбцію жовчних кислот.

ЗТПФ загалом не асоціюється зі значущими небажаними явищами. Водночас застосування високих доз старіших препаратів панкреатичних ферментів у пацієнтів із МВ може підвищувати ризик фіброзуючої колонопатії. У дітей із МВ описано дозозалежну гіперурикозурію, яку пов'язують із високим вмістом пуринів у препараті. Відповідно, ЗТПФ слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із подагрою, гіперурикемією або порушенням функції нирок. Лікарських взаємодій не повідомляли; також немає даних про несприятливий вплив ЗТПФ під час вагітності або лактації.

Дослідження ефективності ЗТПФ переважно проводили в пацієнтів, які отримують пероральне харчування. Натомість доказів щодо пацієнтів з ЕНПЗ, які потребують ентерального харчування і введення ферментів через зонд, небагато [1]. У цьому контексті були розроблені картриджі з іммобілізованою ліпазою, які гідролізують жири безпосередньо в ентеральних сумішах до їх введення, оминаючи проблему збереження ферментів у ШКТ. Ранні дослідження при МВ і синдромі короткої кишки свідчать про практичну здійсненність такого підходу та поліпшення всмоктування жирів [73], однак його роль у рутинній клінічній практиці ще потребує визначення.

У пацієнтів із дисфагією проковтування капсул ЗТПФ може бути складним. Хоча доказів щодо цього питання небагато, консенсусна рекомендація передбачає можливість суспендування ЗТПФ у кислій пюреподібній їжі, якщо пацієнт не може проковтнути капсулу.

У пацієнтів з ЕНПЗ, які отримують адекватну ЗТПФ, обмеження жирів у раціоні зазвичай не потрібне [1]. За наявності мальнутриції надмірно рестриктивні дієти можуть бути контрпродуктивними. Тому пацієнтам з ЕНПЗ слід рекомендувати різноманітне збалансоване харчування за умов належно підбраної дози ЗТПФ. Крім того, пацієнти з ЕНПЗ повинні мати доступ до консультації дієтолога, який спеціалізується на захворюваннях ПЗ [1, 5].

## Препарати панкреатину

Вимоги до «ідеального» панкреатину були сформульовані ще у 1879 р.: він мав бути активним щодо трьох основних компонентів їжі – білків, жирів і вуглеводів;

витримувати дію шлункової кислоти; а також бути прийнятним для пацієнта [74].

За час свого розвитку ферментні препарати пройшли шлях від подрібненої тканини ПЗ до порошку – першої комерційної форми панкреатину, – таблеток і зрештою мінітаблеток, вкритих кислотостійкою оболонкою та поміщених у желатинові капсули (рис. 4). Загалом сучасні препарати панкреатину є порівнюваними між собою і фактично відображають найвищий етап еволюції препаратів природного походження. Водночас відмінності у розмірі частинки і стабільності кишковородинної оболонки в кислому середовищі можуть впливати на ефективність терапії [1].

Одним із новіших підходів, який поки що не отримав повної клінічної оцінки, є додавання бікарбонату для створення лужнішого мікросередовища поблизу панкреатину. З огляду на нещодавні повідомлення про екзогенні чинники, здатні впливати на безпечність і ефективність панкреатину, актуальним є пошук препаратів панкреатичних ферментів несвинячого походження [75]. Це питання є ще актуальнішим з огляду на періодичний дефіцит природної сировини для виробництва таких препаратів [76].

## Висновки

ЕНПЗ є клінічно значущим і часто недостатньо розпізнаним станом, який насамперед виникає в контексті захворювань ПЗ та хірургічних втручань на ній. Водночас накопичується дедалі більше даних про те, що зниження панкреатичної ферментної секреції може спостерігатися і за низки екстрапанкреатичних станів. Однак поширеність клінічно значущої мальдигестії в цих ситуаціях залишається невизначеною та потребує підтвердження за допомогою тестів, які оцінюють саме травлення. Відповідно, патологічні результати непрямих тестів секреції не слід автоматично трактувати як доказ клінічно значущої ЕНПЗ.

Розмежування біохімічної панкреатичної дисфункції та клінічно значущої мальдигестії має принципове значення, оскільки дає змогу уникнути як недостатньої діагностики, так і необґрунтованого лікування. За відсутності терапії ЕНПЗ сприяє прогресуванню мальнутриції, втраті маси тіла, саркопенії, дефіциту мікронутрієнтів, остеопорозу та погіршенню якості життя. В онкологічних пацієнтів вона також може знижувати переносимість системної терапії та потенційно асоціюватися зі скороченням виживаності.

Отже, підвищення клінічної настороженості, систематична оцінка ризику та своєчасний початок ЗТПФ у межах структурованого й тривалого спостереження є ключовими умовами оптимізації нутритивного статусу, якості життя та загальних клінічних наслідків у пацієнтів із ризиком ЕНПЗ.

Iglesia D., Vujasinovic M., Lohr J.M., Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic exocrine insufficiency. *EClinicalMedicine*. 2026 Apr 11; 94: 103880. doi: 10.1016/j.eclim.2026.103880. PMID: 42011215; PMCID: PMC13091941.

Скорочений переклад підготував Олексій Терещенко

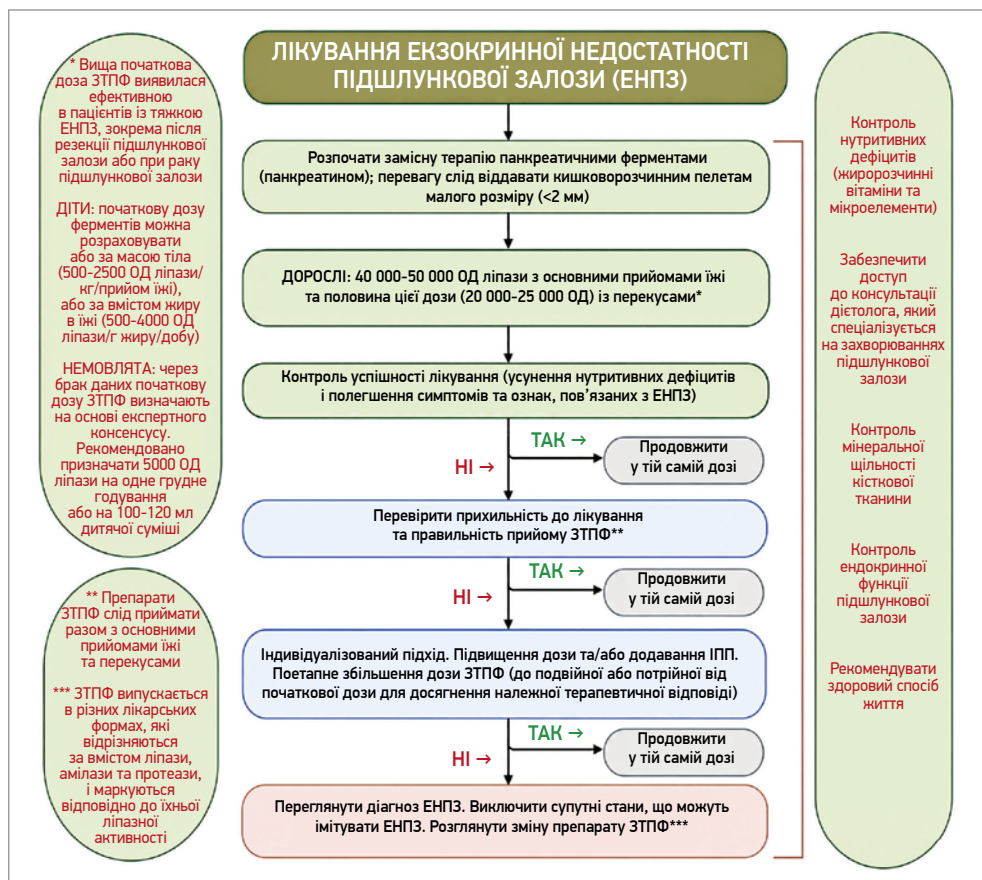


Рис. 4. Лікування ЕНПЗ

## ВІД РЕДАКЦІЇ

### Мезим® – ферментна терапія відповідно до європейських рекомендацій

Сучасні європейські настанови з лікування ЕНПЗ підкреслюють важливість застосування панкреатичних ферментів свинячого походження, які мають доведену клінічну ефективність. Саме такі препарати входять до лінійки **Мезим®** від компанії «Берлін-Хемі АГ», представлені кишковородинними таблетками та капсулами:

• **Мезим® капсули 10 000 та 25 000** – з мінітаблетками в кишковородинній оболонці, що забезпечує рівномірний розподіл ферментів у шлунково-кишковому тракті;

• **Мезим® форте 10 000 та 20 000** – у таблетованій формі для зручного дозування.

Інноваційна технологія Eurand Minitabs®, застосована в капсулах **Мезим®**, сприяє точному контролю вивільнення ферментів і їх ефективному змішуванню з їжею. Це дозволяє підібрати оптимальну схему замісної терапії, орієнтовану на індивідуальні потреби пацієнта.

**Мезим®** – європейська якість у лікуванні ЕНПЗ відповідно до сучасних міжнародних стандартів.

### Нові рекомендації ESMO щодо метастатичного колоректального раку

Оновлення рекомендацій Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо метастатичного колоректального раку (мКРР) відображає зміщення акценту в бік молекулярно орієнтованого та стратифікованого лікування. Однією з найбільш значущих змін стало впровадження нового стандарту першої лінії для пацієнтів із мутацією BRAF V600E. Комбінація FOLFOX з енкорafenібом та цетуксимабом, підтверджена дослідженням BREAKWATER, демонструє кращий контроль захворювання порівняно з попередніми підходами і формує нову парадигму терапії цієї прогностично несприятливої підгрупи.

У пацієнтів із мікросателітною нестабільністю високого рівня або дефіцитом системи репарації неспарених основ (MSI-H/dMMR) пріоритетною стратегією визначено подвійну імунотерапію іпіліумабом і ніволумабом. Водночас пембролізумаб розглядають як ефективну альтернативу із кращим профілем переносимості, що має значення для пацієнтів із підвищеним ризиком імуніопосередкованих ускладнень.

Принципово новим підходом стало включення трансплантації печінки до рекомендацій для ретельно відібраних пацієнтів з ізольованим ураженням печінки. Кандидати мають відповідати жорстким критеріям, зокрема це відсутність мутації BRAF, контрольований перебіг хвороби на фоні системної терапії та відсутність позапечінкових метастазів.

Розширено показання до локальних методів лікування метастазів, водночас тактика залежить від сукупності прогностичних факторів, серед них – молекулярні характеристики пухлини та клінічний перебіг захворювання. За сприятливих умов можливе раннє застосування локальних втручань без попередньої системної терапії, а в разі високого ризику рекомендовано початкову системну індукцію.

До важливих змін належить відмова від гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії (HIPEC) поза межами клінічних досліджень. У пацієнтів із перитонеальним карциноматозом перевагу надають повній циторедукції без додаткової HIPEC, що обґрунтовано результатами дослідження PRODIGE7.

У системній терапії підтверджено вищу ефективність інтенсивних режимів, зокрема FOLFOXIRI, однак їх застосування обмежено токсичністю. Натомість підтримувальна терапія після оксаліплатиновмісних схем офіційно стала стандартом, що дає змогу зменшити кумулятивну нейротоксичність без втрати контролю над хворобою. Стратегія лікування передбачає індукцію, подальшу деескалацію і повторне введення оксаліплатину у разі прогресування.

На пізніх лініях терапії оновлено стандарт: комбінація трифлуридину/типірацилу з бевацизумабом демонструє переваги над монотерапією. Також розширено спектр таргетних опцій для пацієнтів із рідкісними мутаціями (KRAS G12C, HER2, RET, NTRK), а перед повторним застосуванням анти-EGFR-терапії рекомендовано молекулярний контроль циркулюючої пухлинної ДНК. Сукупність усіх змін свідчить про перехід до більш точної онкології, де терапевтичні рішення визначені не лише стадією, а й біологічними особливостями пухлини.

Джерело: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practiceguidelinemetastatic-colorectal-cancer>

### Останні рекомендації AGA щодо рефрактерного закреп: хірургія має бути зваженим рішенням

Хронічний закреп – поширена клінічна проблема, що вражає 8-12% дорослого населення, однак лише невелика частка пацієнтів (близько 5%) має справді рефрактерний перебіг – відсутність відповіді на стандартні медикаментозні та немедикаментозні підходи. В оновлених рекомендаціях AGA, опублікованих у журналі Clinical Gastroenterology and Hepatology, наголошено на необхідності максимально виваженого підходу до хірургічного лікування таких пацієнтів.

Клінічний досвід і останні дані свідчать, що колектомія (видалення частини або всієї товстої кишки), яку часто розглядають як радикальне рішення у разі рефрактерного закреп, не гарантує полегшення симптомів і пов'язана з високим ризиком ускладнень. Серед найчастіших наслідків – кишкова непрохідність, хронічний абдомінальний біль, метеоризм, рецидив стану і збереження потреби у проносних засобах. Саме тому AGA гаголошує: оперативне втручання слід розглядати виключно як останній крок після ретельної диференційної діагностики.

Особлива увага в рекомендаціях приділена виключенню вторинних причин закреп. Медикаментозні побічні ефекти, неврологічні захворювання, ендокринні порушення і розлади акту дефекації можуть імітувати рефрактерний перебіг і потребують цільового лікування. Перед тим як вдатися до хірургічного втручання, пацієнт повинен пройти адекватні курси безрецептурних засобів, препаратів, схвалених регуляторними органами, а також немедикаментозні втручання разом із поведінковою терапією та технікою біологічного зворотного зв'язку.

Ключовим етапом відбору є підтвердження уповільненого транзиту товстою кишкою та обов'язкове виключення дисфункції тазового дна. Наявність супутньої дисмотильності верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, нелікованих психічних розладів або домінування болю і здуття у клінічній картині асоціюються із незадовільними результатами оперативного лікування, тож їх слід розглядати як відносно протипоказання.

Окремо йдеться про важливу роль психоемоційних чинників, які можуть суттєво впливати на сприйняття симптомів і післяопераційне відновлення. Передопераційне психологічне оцінювання у складних випадках здатне запобігти невиправданним втручанням. У ситуаціях діагностичної невизначеності тимчасову стому можна використовувати як прогностичний інструмент перед ухваленням рішення про остаточну операцію.

Отже, оновлені рекомендації AGA формують чіткий сигнал для клініцистів: рефрактерний закреп потребує індивідуалізованої та поетапної стратегії, а не автоматичного переходу до хірургії. Такий підхід здатен зменшити кількість необґрунтованих операцій, мінімізувати ускладнення та покращити довгострокові результати лікування пацієнтів із цією складною патологією.

Джерело: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(25\)00856-0/abstract](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(25)00856-0/abstract)

### Оновлені настанови AGA: фокус на ранній скринінг і стратифікацію ризиків гепатоцелюлярної карциноми

Американська гастроентерологічна асоціація (AGA) оприлюднила клінічні настанови щодо стратифікації ризику та нагляду за гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) – основною причиною смерті серед пацієнтів із цирозом. На ранніх стадіях цю онкопатологію можна лікувати, проте сьогодні вчасно діагностують лише 30-40% випадків.

Ситуація ускладнюється зміною епідеміологічного профілю: на зміну вірусним гепатитам поступово приходять стеатозна хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією (MASLD), і захворювання печінки, пов'язані з алкоголем (ALD). Хоча щорічна частота виникнення пухлин за цих нозологій є нижчою, стрімке масове зростання кількості таких хворих потребує перегляду підходів до моніторингу.

Експерти наголошують, що найкращою тактикою зниження захворюваності є запобігання цирозу через своєчасну терапію вірусних гепатитів, корекцію метаболічного синдрому та лікування розладів вживання алкоголю. Для пацієнтів, які вже належать до групи ризику, преференційним золотим стандартом залишається ультразвукове дослідження в комбінації з визначенням рівня альфа-фетопротеїну (AFP) кожні 6 міс. Доведено, що це достовірно покращує виявлення пухлинного процесу на ранніх стадіях і сприяє виживаності.

Критично важливим є правильний відбір хворих для скринінгу. Серед осіб без наявного цирозу регулярне спостереження показане винятково специфічній підгрупі із хронічним вірусним гепатитом В. Пацієнтам без цирозу будь-якої іншої етіології рутинний моніторинг не рекомендується. Під час призначення обстеження лікарям слід ретельно зважувати беззаперечно клінічну користь і можливу психологічну або фінансову шкоду від діагностичних процедур.

Що стосується новітніх інструментів, зокрема шкали GALAD та інших радіологічних маркерів, то наявна доказова база поки що не дозволяє інтегрувати їх у практику замість УЗД і AFP. Асоціація категорично не рекомендує застосовувати мультиракові панелі крові для скринінгу ГЦК. Для прогнозування ризиків у пацієнтів із хронічним гепатитом В без цирозу ефективними визнано шкали PAGE-B і REAL-B, тоді як абсолютна більшість інструментів стратифікації для хворих на цироз усе ще потребує клінічної валідації.

Представлені дані чітко демонструють необхідність переходу від неселективного скринінгу до прецизійної стратифікації ризиків на тлі зміни епідеміології хвороб печінки. Очікується, що подальша валідація інноваційних біомаркерів та алгоритмів машинного навчання (наприклад, SMART-HCC) найближчим часом дозволить диференційовано визначати інтенсивність моніторингу для різних груп пацієнтів. Реальна цінність настанов AGA полягає у чіткій оптимізації діагностичного пошуку: фахівці застерігають лікарів від використання неефективних мультиракових тестів і гіпердіагностики, фокусуючи увагу на доведених стандартах.

Джерело: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(26\)00243-X/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(26)00243-X/fulltext)

### Тенофовір алафенамід як оптимальна стратегія тривалого контролю хронічного гепатиту В

Хронічна інфекція вірусу гепатиту В (HBV) залишається однією із провідних причин цирозу та ГЦК, особливо в регіонах із високою ендемічністю. Попри зниження частоти нових випадків, загальна смертність продовжує зростати, що пов'язують зі старінням інфікованої популяції та перервами в лікуванні під час пандемії COVID-19. У цих умовах ключовим завданням є забезпечення тривалого протівірусної супресії з мінімальними ризиками для пацієнта.

Базою сучасної терапії залишаються нуклеозидні аналоги, серед яких провідне місце посідають тенофовір дизопроксил фумарат (TDF) і тенофовір алафенамід (TAF). Обидва препарати є проліками тенофовіру, який після внутрішньоклітинної активації інгібує ДНК-полімеразу HBV, блокуючи реплікацію вірусу. Відмінність полягає у фармакокінетиці: TAF є стабільнішим у плазмі та забезпечує вищу концентрацію активного метаболіту в гепатоцитах за нижчого системного навантаження, що зменшує нефротоксичність і втрату кісткової маси – ключові обмеження TDF за довгочасного застосування.

Дані тривалих клінічних спостережень, зокрема 8-річного аналізу в китайській когорті пацієнтів із хронічним гепатитом В, підтверджують стабільність протівірусного ефекту TAF. Більшість пацієнтів досягали стійкого пригнічення вірусного навантаження, а показники нормалізації аланінамінотрансферази залишалися високими незалежно від попередньої терапії. Серологічна відповідь поступово зростала із часом, що свідчить про потенціал імунологічного контролю інфекції за довготривалого лікування.

Особливу увагу привертає профіль безпеки. В пацієнтів, які від початку отримували TAF, функція нирок і мінеральна щільність кісткової тканини залишалися стабільними протягом усього періоду спостереження. Натомість у хворих, переведених із TDF, спостерігалось часткове відновлення цих показників, що свідчить про зворотність небажаних ефектів попередньої терапії. Важливою є також відсутність виявленої резистентності до TAF навіть за тривалого застосування, що критично для хронічних інфекцій.

До впровадження TAF основною альтернативою залишався TDF, ефективний у контролі віремії, але обмежений ризиками нефропатії та остеопенії, особливо в пацієнтів старшого віку або з коморбідною патологією. Інші протівірусні засоби, як-от ентекавір, також застосовуються, проте мають власні обмеження щодо резистентності та вибору в окремих клінічних ситуаціях.

Сукупність отриманих даних формує підґрунтя для перегляду довгострокової стратегії лікування HBV на користь TAF як препарату першої лінії. Очікується, що оновлення китайських медичних рекомендацій і ширше застосування препарату дозволить зменшити частоту ускладнень, пов'язаних як із самим захворюванням, так і з терапією.

Джерело: <https://www.xiahepublishing.com/2310-8819/JCTH-2025-00438>

## Профілактика стрес-індукованих виразок і шлунково-кишкових кровотеч: фокус на пантопразол

**Пацієнтам у критично тяжкому стані, які лікуються у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), властивий високий ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) через стресові виразки. Для профілактики цих кровотеч застосовують кислотосупресивні препарати (Krag M. et al., 2026).**

Формування зумовлених стресом виразкових змін слизової оболонки шлунка і верхніх відділів тонкого кишечника є наслідком гіперперфузії та реперфузійного ушкодження, які часто спостерігаються в тяжких пацієнтів ВІТ (MacLaren R. et al., 2024). Факторами ризику ШКК у таких хворих є коагулопатія, шок і наявність хронічних захворювань печінки. Водночас штучна вентиляція легень, яку історично вважали фактором ризику, не є ним сама собою, а лише відображає тяжкість основного захворювання (Krag M. et al., 2026).

Незважаючи на удосконалення діагностично-лікувальних методів, поширеність клінічно значущих ШКК протягом останніх трьох десятиліть залишається незмінною. За нещодавніми даними, ризик цього ускладнення становить 1,0-2,5% у пацієнтів, які отримують кислотосупресивні препарати, та 3,5-4,2% у хворих, котрі їх не отримують. Близько 50% випадків ШКК зумовлюють стресові виразки. Попри це, статистичні дані свідчать, що під час перебування у ВІТ кислотосупресивні препарати призначають лише 75% пацієнтів (Krag M. et al., 2026).

Раніше з метою профілактики стресових виразок і зумовлених ними ШКК використовували антациди та сукральфат, однак у 1970-х рр. були впроваджені H<sub>2</sub>-гістаміноблокатори (H<sub>2</sub>-ГБ), а в середині 1980-х рр. – інгібітори протонної помпи (ІПП). На відміну від сукральфату й антацидів, які можна застосовувати лише перорально, як H<sub>2</sub>-ГБ, так й ІПП можуть вводитися внутрішньовенно, що забезпечує їхню доступність для критично хворих пацієнтів із порушеною функцією шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Протягом останніх років перевагу однозначно віддають ІПП (Krag M. et al., 2026).

За даними систематичного огляду й метааналізу Y. Wang і співавт. (2024), застосування ІПП зумовлювало зниження ризику клінічно значущих кровотеч із верхніх відділів ШКТ та майже не впливало на смертність, поширеність пневмоній, а також імовірність кластридальних інфекцій.

Так, у багатоцентровому дослідженні REVISE, яке включало 68 медичних закладів із 8 країн, було продемонстровано, що застосування пантопразолу (40 мг/добу) в дорослих пацієнтів ВІТ, яким

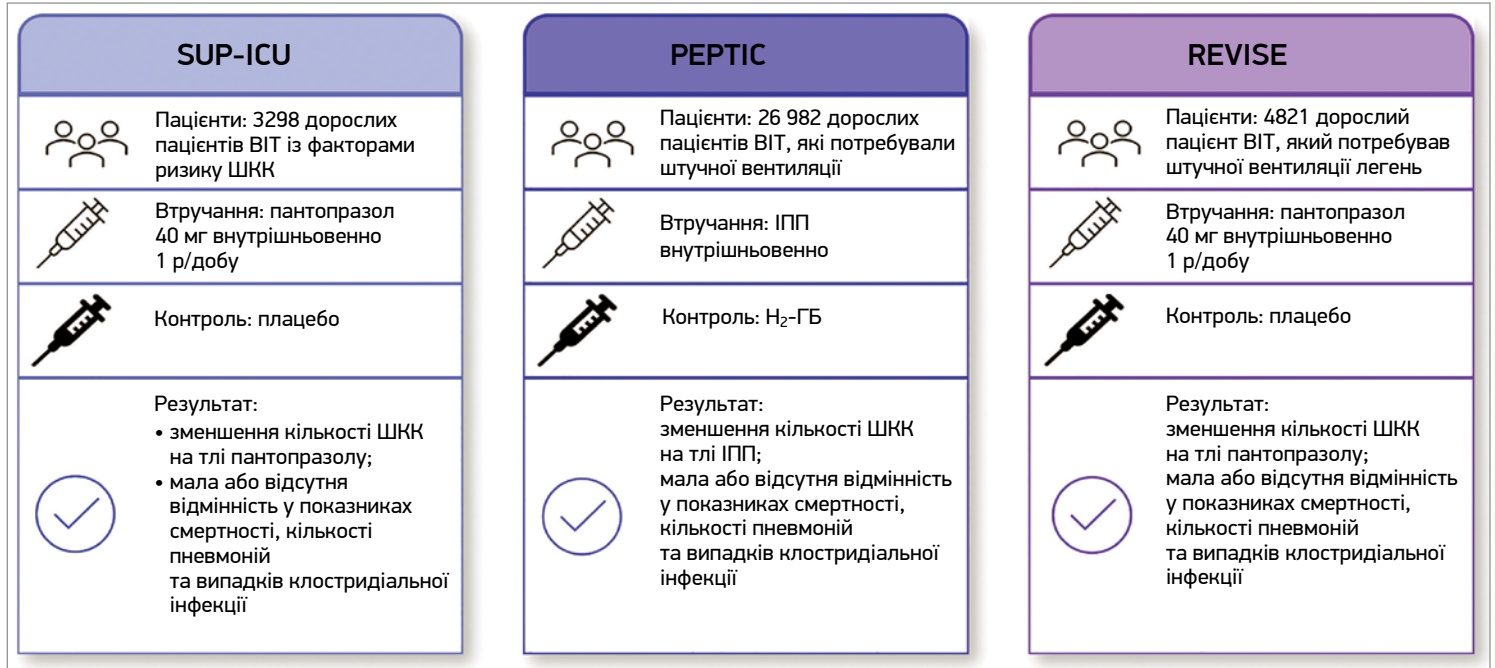


Рис. 2. Доказова база внутрішньовенних ІПП, зокрема пантопразолу, як засобу для профілактики ШКК у пацієнтів у критично тяжкому стані

проводилася штучна вентиляція легень, достовірно зменшувало ймовірність клінічно значущих кровотеч із верхніх відділів ШКТ порівняно із плацебо. Такі кровотечі спостерігалися в 1,0% пацієнтів групи пантопразолу та в 3,5% осіб групи плацебо (відношення ризиків (ВР) 0,30; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,19-0,47; p<0,001) (табл.).

В середньому пантопразол призначався протягом 5 днів. Важливо, що на ефективність пантопразолу не впливали такі характеристики пацієнта, як попереднє застосування кислотосупресивних препаратів, оцінка за шкалою АРАСНЕ II (≥25 чи <25 балів) і причина госпіталізації до ВІТ (рис. 1).

Аналогічно в групі пантопразолу рідше спостерігалися ШКК, які вважали значущими самі пацієнти: 1,5 проти 4,2% у групі плацебо (ВР 0,36; 95% ДІ 0,25-0,53; p<0,001). Показники смертності, поширеності вентилятор-асоційованих пневмоній та кластридальних інфекцій, а також тривалості лікування у ВІТ у групах дослідження не відрізнялися (Cook D. et al., 2024).

Дані дослідження REVISE також були проаналізовані щодо фармакоеконімічної доцільності застосування внутрішньовенного пантопразолу для профілактики ШКК у пацієнтів на штучній вентиляції легень. Автори підрахували, що середні додаткові витрати на лікування одного пацієнта без застосування пантопразолу становили 4597 дол. США. Отже, стратегія призначення пантопразолу для профілактики стресових виразок і ШКК є ефективнішою й менш затратною у фінансовому плані. Пантопразол забезпечує і клінічні, і фармакоеконімічні переваги порівняно із плацебо (Xie F. et al., 2025).

Результати дослідження REVISE відповідали отриманим раніше даним багатоцентрового дослідження SUP-ICU, яке включало дорослих пацієнтів, госпіталізованих до ВІТ із гострим патологічним станом, із ризиком ШКК. Учасників дослідження розподіляли на групу внутрішньовенного пантопразолу (40 мг) і групу плацебо. Засоби вводилися щодня протягом перебування у ВІТ. У групі пантопразолу клінічно значущі ШКК спостерігалися в 2,5% пацієнтів, а в групі плацебо – в 4,2%. Кількість пацієнтів з інфекціями або серйозними побічними реакціями, а також показники смертності в групах дослідження достовірно не відрізнялися (Krag M. et al., 2018).

За допомогою дослідження PEPTIC, яке включало майже 27 тис. пацієнтів ВІТ, виявлено, що ІПП

знижували ризик клінічно значущих ШКК навіть порівняно з H<sub>2</sub>-ГБ, а не лише порівняно із плацебо (рис. 2) (Wang Y. et al., 2020).

Отже, існують переконливі докази того, що ІПП, зокрема пантопразол, знижують ризик кровотеч із верхніх відділів ШКТ при майже повній відсутності впливу на смертність та нозокоміальні інфекції. Особливо доцільною є профілактика стресових виразок у пацієнтів ВІТ із коагулопатією, шоком і хронічними захворюваннями печінки. Припиняти профілактику доцільно за умови зникнення факторів ризику та не пізніше моменту виписки з ВІТ (Krag M. et al., 2026).

Підготувала Лариса Стрільчук

Таблиця. Ефективність та безпека пантопразолу порівняно із плацебо

Показник	Пантопразол	Плацебо	ВР	Відмінність
Ефективність (% розвитку ШКК)	1,0%	3,5%	0,30	достовірна
Безпека (смертність протягом 90-денного періоду)	29,1%	30,9%	0,94	недостовірна

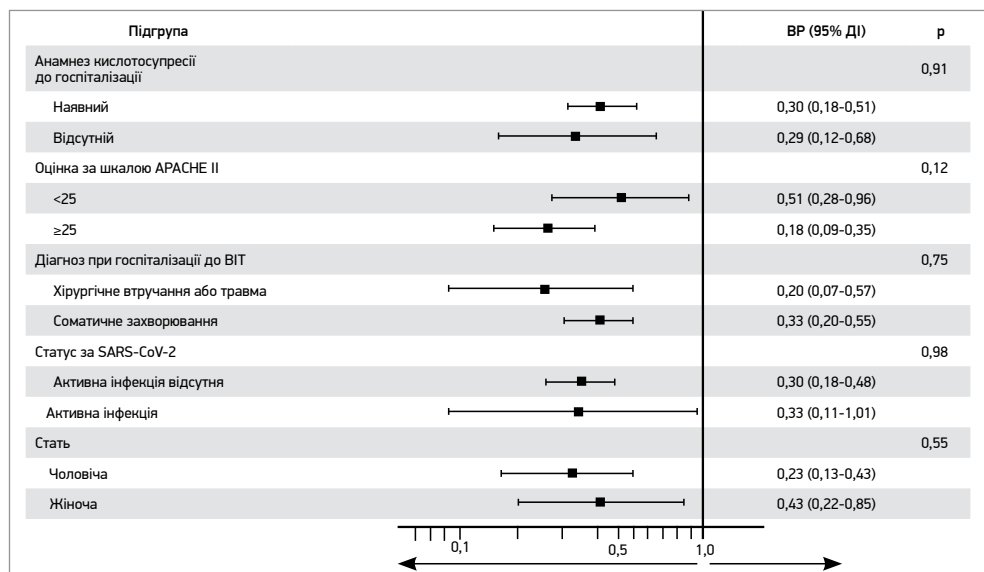


Рис. 1. Поширеність клінічно значущих ШКК у групах пантопразолу та плацебо залежно від додаткових клінічних характеристик пацієнта

# Пантасан

## 40 мг ін'єкції



- Потужний ІПП\*
- Мінімальний ризик взаємодії з іншими ліками у пацієнтів, що отримують декілька препаратів\*
- Не потребує корекції дози у пацієнтів з помірною нирковою та печінковою недостатністю\*

**Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПАНТАСАН®**

**Склад:** діюча речовина: пантопразол; 1 флакон містить пантопразолу натрію оксидованого еквівалентно пантопразолу 40 мг. **Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкції. **Основні фармакологічні властивості:** ліофілізована маса білого або майже білого кольору. **Фармакодинамічна група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастрофюкозальної рефлюксної хвороби. **Інгібітори протонної помпи.** Код АТХ A02B C02. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Пантопразол – діюча речовина лікарського засобу – пригнічує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічного впливу на протонний насос парієтальних клітин.

**Клінічні характеристики.**  
**Показання.** Рефлюкс-езофагіт. Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки. Синдром Золлінгера – Елісона та інші гіперсекреторні патології шлунка.  
**Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини, а також до похідних бензimidазолу.  
**Побічні реакції.** Відносна чутливість до активної речовини, а також до похідних бензimidазолу. Найчастіша побічна реакція – тромбоцитопенія у місці введення. Діарея і головний біль виникали у близько 3% пацієнтів. Небачені ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 і < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 і < 1/100), рідко (≥ 1/10000 і < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (частота не визначена за наявними даними). Для всіх побічних реакцій, про які повідомлялося під час постмаркетингового періоду, неможливо визначити частоту, тому вони зазначаються з частотою «невідомо». В межах кожної частоти побічні реакції зазначені в порядку зменшення серйозності. З боку крові та лімфатичної системи. Рідко: агранулоцитоз. Дуже рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія. З боку імунної системи. Рідко: реакції гіперчутливості (включючи анафілактичні реакції, анафілактичний шок). **Метаболізм та розподіл об'єму речовин.** Рідко: гіперліпідемія і підвищення рівня ліпідів (тригліцериди, холестерин), зміни маси тіла. Невідомо: гіпотригліцеридія, гіпокальціємія, гіпокальціємія. **Лікарські розлади.** Нечасто: розлади очей. Рідко: диплопія (в тому числі загострення). Дуже рідко: дезорієнтація (в тому числі загострення). Невідомо: галюцинації, сплутаність свідомості (особливо у пацієнтів із сильними розладами, а також загострення цих симптомів у разі їх попереднього існування). З боку нервової системи. Нечасто: головний біль, запаморочення. Рідко: розлади смаку. Невідомо: парестезія. З боку органів зору. Рідко: порушення зору/затуманення зору. З боку травного тракту. Часто: поліп та фундальний запал (доброякісний). Нечасто: діарея, нудота, блювання, метеоризм, запор, сухість у роті, абдоминальний біль і дискомфорт. Невідомо: мікрокопічний коліт. З боку гепатобілярної системи. Нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів (трансамінази, гамма-глутамілтрансферази). Рідко: підвищення рівня білірубину. Невідомо: ураження гепатити, жовтяниця, гепатолоюлярна недостатність. З боку шкіри висипи, екзантема, свербіж. Рідко: кропив'янка, ангіоневротичний набряк. Невідомо: синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайєля, мультиформна еритема, фоточутливість, підострий шкірний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»). З боку ниркової системи та сполучної тканини. Нечасто: перебіг ниркової недостатності. Нечасто: інтерстиціальний нефрит (з можливим розвитком ниркової недостатності). З боку репродуктивної системи та молочних залоз. Рідко: гінекомастія. **Загальні розлади.** Часто: тромбоцитопенія у місці введення. Нечасто: астена, підвищена втомлюваність, нездужання. Рідко: підвищення температури тіла, периферичні набряки. **Гіпокальціємія** одночасно з гіпомагнемією. Спазм м'язів внаслідок порушення балансу електролітів. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сін Фармасьютикалс Індустрі Лтд. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Барода Хайвей, Халол, Гуджарат, 389350, Індія. **Наказ Міністерства охорони здоров'я в Україні № 2374.** Реєстраційне посвідчення № UA/3400/01/01. **Дата складання проважчого матеріалу 17.07.2025р.**

**I.M. Скрипник**, д.м.н., професор, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету, президент Української гастроентерологічної асоціації

## Оновлені Римські критерії V: новий погляд на патогенез і терапію функціональної диспепсії

**Функціональна диспепсія (ФД) залишається однією з найпоширеніших патологій у гастроентерології, що суттєво знижує якість життя пацієнтів і потребує оновлення терапевтичних підходів. Довгоочікуваний перегляд Римських критеріїв V (2026) офіційно змінив парадигму, перейменувавши функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) на порушення взаємодії «кишечник – мозок» (disorders of gut-brain interaction) та змістивши фокус на порушення цієї осі й роль мікробіому в патогенезі.**

Згідно з результатами Глобального епідеміологічного дослідження Римського фонду (RFGES), поширеність ФД у світі становить 7,2% (Sperber et al., 2021). Оновлені Римські критерії V забезпечують точнішу систематизацію гастроуденальних станів, визначаючи ФД як окрему категорію в межах розладів взаємодії між кишечником і головним мозком (DGBI).

Хоча термін «ФД» залишається загальним, у сучасній клінічній практиці рекомендовано застосовувати підгрупу термінологію:

- ♦ постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС);
- ♦ синдром епігастрального болю (СЕБ);
- ♦ або їхнє поєднання.

Такий підхід надає змогу чіткіше окреслювати клінічні фенотипи й оптимізувати стратегії ведення пацієнтів.

### Діагностичні критерії та концептуальна еволюція підтипів

Діагностика ФД, згідно з оновленими Римськими критеріями V, базується на наявності  $\geq 1$  обтяжливих симптомів (постпрандіального переповнення, раннього насичення, епігастрального болю чи печіння) за відсутності структурних, системних або метаболічних захворювань, які могли б їх пояснити. Зберігаючи спадкоємність із Римськими критеріями IV, нова класифікація вимагає, щоб зазначені ознаки тривали протягом останніх 3 міс із початком маніфестації не менш ніж за 6 міс до встановлення діагнозу. Головна концептуальна еволюція Римських критеріїв V полягає у зміні підходів до диференціації та фенотипування двох основних підтипів ФД.

При ПДС ключовими кардинальними симптомами залишаються обтяжливе постпрандіальне переповнення (таке виражене, що впливає на звичну активність) та/або раннє насичення (яке перешкоджає завершенню звичайного прийому їжі), що спостерігаються щонайменше 2 дні на тиждень. Зв'язок симптомів із прийомом їжі має бути чітким: доведено, що асоційовані з їжею ознаки виникають або посилюються суворо протягом перших 2 год після її вживання (Carbone et al., 2020). Симптоми, що з'являються пізніше, ймовірно, мають інше патофізіологічне підґрунтя (Vanheel et al., 2013).

Важливою інновацією Римських критеріїв V, на відміну від IV, стало розширення поняття ПДС: тепер у його межах можуть співіснувати інші симптоми внаслідок прийому їжі, зокрема постпрандіальний епігастральний біль чи печіння, здуття в епігастрії, надмірна відрижка та нудота, яка є переважно постпрандіальною. Це рішення зумовлене клінічними дослідженнями, результати котрих довели, що пов'язаний з їжею епігастральний біль у структурі ПДС має схожу позитивну відповідь на терапію прокінетиками, а також те, що пацієнти із ПДС незалежно від наявності чи відсутності постпрандіального болю демонструють аналогічну користь від лікування (Carbone et al., 2022). Натомість домінуюча нудота чи стійке рецидивне блювання (особливо за відсутності обтяжливих ознак ПДС) є суворим критерієм виключення, що потребує розгляду альтернативних діагнозів, як-от синдром хронічної нудоти та блювання або гастропарез (Schol et al., 2025; 2021; Wauters et al., 2021).

Діагностичні критерії СЕБ у редакції Римських критеріїв V зазнали найсуттєвіших змін, спрямованих на ліквідацію штучного діагностичного перекриття (overlap) із ПДС. Наразі СЕБ установлюється за наявності обтяжливого епігастрального болю або печіння щонайменше 1 день на тиждень, які чітко локалізовані

в центральній/верхній ділянці живота (вище пупка), щоб уникнути помилкової діагностики печії або кишкових розладів (якщо біль полегшується після дефекації, слід запідозрити кишковий розлад). У Римських критеріях IV існував розподіл СЕБ на постпрандіальний (якщо біль посилювався після їди в  $\geq 50\%$  випадків) і непостпрандіальний, що створювало значну плутанину. В Римських критеріях V цей розподіл скасовано, а будь-який епігастральний біль, чітко асоційований із прийомом їжі в перші 2 год, автоматично класифікується як складова ПДС.

За відсутності симптомів ПДС не весь епігастральний біль є незалежним від прийому їжі. Нещодавні спостереження в 4 когортах за участю  $>1300$  пацієнтів із ФД (з яких 21% мали СЕБ за Римськими критеріями IV) показали таке: хоча більшість респондентів повідомляла про епігастральний біль, не пов'язаний з їжею, значна частка спостерігала біль, що провокувався або посилювався прийомом їжі (Van de Bruaene et al., 2025). Отже, комітет визнає, що групу пацієнтів із СЕБ за відсутності ПДС можна додатково підрозділити на СЕБ, пов'язаний з прийомом їжі, та СЕБ, не пов'язаний із ним. Така класифікація потребує подальших досліджень для чіткішого визначення характеристик цих пацієнтів, їхньої патофізіології та терапевтичних підходів; із цією метою були розроблені попередні критерії.

Діагноз ПДС або СЕБ може бути підтверджений з упевненістю лише після виключення структурних, системних чи метаболічних захворювань, здатних пояснити симптоматику. Водночас діагностична цінність ендоскопії є низькою в пацієнтів із типовими симптомами та за відсутності симптомів тривоги чи факторів ризику (Nasseri-Moghaddam et al., 2023). Саме тому в стандартній клінічній практиці достатньо рутинних лабораторних досліджень, включно з тестуванням на *Helicobacter pylori*, тоді як проведення верхньої ендоскопії не є обов'язковим у пацієнтів без ризикових чи тривожних ознак. Для наукових досліджень, навпаки, підтвердження діагнозу потребує нормальних результатів верхньої ендоскопії.

### Нові ланки патофізіології ФД

Сучасні уявлення про патофізіологію ФД, які отримали значне розширення та уточнення в Римських критеріях V порівняно з IV, підтверджують гетерогенний і багатфакторний характер цього розладу. В генерації симптомів задіяно численні взаємопов'язані механізми. Хоча ПДС нині досліджений ґрунтовніше, ніж СЕБ, точний ступінь відмінностей між їхніми патофізіологічними профілями досі залишається предметом дискусій (Vanheel et al., 2017).

### Порушення моторики та вісцеральна гіперчутливість

Серед моторних розладів шлунка провідне місце посідає зниження його здатності до акомодатії, яке виявляється в майже 40% пацієнтів із ФД (Task et al., 1998). Це зумовлює порушення нормального розподілу харчової грудки з її аномальним зміщенням у дистальні відділи шлунка (Tronson et al., 1994), що клінічно маніфестує раннім насиченням, обтяжливим постпрандіальним переповненням і неавмисною втратою маси тіла (Task et al., 2001). Крім того, в  $\approx 30\%$  випадків реєструється затримка випорожнення шлунка, яка чітко корелює з вираженою тяжкістю симптомів верхніх відділів ШКТ, зокрема з нудотою, блюванням і відчуттям переповнення (Wauters et al., 2021). Певну роль у цих процесах може відігравати і зміна вивільнення шлунково-кишкових пептидів, що впливають на гастроуденальну



I.M. Скрипник

моторику (Van den Houte et al., 2020). Водночас до 30% пацієнтів мають підвищену вісцеральну чутливість (Keohane et al., 2006). Якщо раніше, в епоху Римських критеріїв IV, вісцеральну гіперчутливість пов'язували переважно з епігастральним болем і фенотипом СЕБ (Task et al., 2001), наразі доведено її пряму асоціацію із загальною тяжкістю симптомів, індукованих їжею (Farré et al., 2013). Хімічні стимули, як-от кислотність у просвіті (Samsom et al., 1999), нутрієнти (Hammer et al., 2008) та ліпіди (Feinle et al., 2001), можуть впливати на вісцеральну чутливість.

### Дуоденальні зміни та мікробіоценоз

Принциповим досягненням епохи Римських критеріїв V стало визнання ключової ролі дванадцятипалої кишки як тригера диспепсії. Порушення дуоденального бар'єра безпосередньо пов'язані з підвищенням проникності слизової оболонки та локальною імунною активацією (Ceulemans et al., 2022; Taki et al., 2019; Vanheel et al., 2014). Метааналіз досліджень продемонстрував значне підвищення кількості еозинофілів і мастоцитів у дванадцятипалій кишці пацієнтів із ФД, що є найвираженішим при постінфекційному варіанті розладу, проте немає суттєвих відмінностей між клінічними підтипами ПДС та СЕБ (Shah et al., 2022). Патогенетичну роль цього процесу підтверджує той факт, що медикаментозне зниження кількості дуоденальних еозинофілів за допомогою топічного кортикостероїду будесоніду чітко корелювало зі зменшенням вираженості постпрандіального переповнення та раннього насичення (Talley et al., 2021). Аналогічно застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) продемонструвало здатність зменшувати інфільтрацію еозинофілами та мастоцитами, покращувати бар'єрну функцію слизової та знижувати тяжкість клінічних проявів (Wauters et al., 2021).

### Змінені мікробіота

В біоптатах дванадцятипалої кишки пацієнтів із ФД виявлено відмінності у відносній кількості представників бактеріальних типів *Firmicutes*, *Fusobacteriota* та *Patescibacteria* порівняно з контрольною групою. Водночас слід враховувати можливі фактори змішування, зокрема супутній синдром подразненого кишечника і застосування ІПП (Shanahan et al., 2023).

### Склад жовчних солей

У пацієнтів із ФД співвідношення між первинними та вторинними жовчними солями натще було знижене порівняно зі здоровими особами, причому концентрація жовчних солей корелювала з порушенням проникності слизової дванадцятипалої кишки (Van den Houte et al., 2025). Крім того, в пацієнтів із ФД спостерігали підвищену експресію рецептора вітаміну D, який є сенсором жовчних кислот і відіграє ключову роль у підтриманні їхнього гомеостазу. В іншому дослідженні виявлено обернену кореляцію між швидкістю шлункового випорожнення та концентрацією жовчних солей у дванадцятипалій кишці (Wauters et al., 2021).

### Небажані реакції на нутрієнти

Більшість пацієнтів із ФД повідомляє про провокацію чи посилення симптомів після прийому їжі. Виключення ферментованих оліго-, ди-, моносахаридів і поліолів показало позитивний ефект на симптоми та покращення бар'єрної функції слизової дванадцятипалої кишки (Van den Houte et al., 2025). Конфокальна лазерна ендомікроскопія продемонструвала, що їжа може індукувати гострі імунні реакції, включно з еозинофілами в слизовій дванадцятипалої кишки при DGBI, зокрема ФД (Frieling et al., 2023; Fritscher-Ravens et al., 2014; Gjini et al., 2023). Також описано користь дієти з виключенням шести продуктів (Schol et al., 2022).

### Нейрональна дисфункція

Встановлено зв'язок між незначним запаленням і нейроімунною дисрегуляцією: мастоцити в пацієнтів із ФД розташовувалися ближче до нервових закінчень підслизового шару, що корелювало з більшою кількістю симптомів та наявністю епігастрального болю (Giancola et al., 2020). Кількість еозинофілів і мастоцитів у підслизовому сплетенні також асоціювалася зі структурними та функціональними ушкодженнями нейронів (Cirillo et al., 2015).

### Стрес

Існують дані, що підтверджують дисрегуляцію сигналізації дуоденальної гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі при ФД (Bruce et al., 2022).

### Змінена обробка вісцеральних сигналів у мозку

Виявлено чіткі асоціації між психологічними коморбідностями та ФД (Esterita et al., 2021; Van Oudenhove et al., 2013; Trindade et al., 2024). Виразність симптомів і втрата маси тіла корелюють із психосоціальними чинниками та соматизацією (Van Oudenhove et al., 2008), а насильство в анамнезі – зі змінами сенсомоторної функції шлунка та симптомами ПДС (Geeraerts et al., 2009). Пацієнти із ФД схильні сприймати життєві події як більш стресові (Van Oudenhove et al., 2013), причому взаємодія симптомів із психічними коморбідностями має двоспрямований характер у часі (Koloski et al., 2020).

### Генетика

ФД має слабку спадковість (Garcia-Etxebarria et al., 2009). Результати метааналізів не виявили асоціацій з конкретними однонуклеотидними поліморфізмами (Du et al., 2019), а результати щодо генів-кандидатів залишаються суперечливими (Kourikou et al., 2015).

### Роль патогенів та інфекції

Гострі гастроентерити бактеріальної, вірусної чи паразитарної етіології суттєво підвищують ризик розвитку ФД (Futagami et al., 2015). Постінфекційний варіант ФД клінічно частіше асоціюється з раннім насиченням і втратою маси тіла (Tack et al., 2002), а гістологічно характеризується значно вищим рівнем інфільтрації дуоденальної слизової еозинофілами порівняно як зі здоровим контролем, так і з пацієнтами з ідіопатичною ФД (Shah et al., 2022). Окреме місце посідає хронічна інфекція *H. pylori*, яка спричиняє специфічний гастрит із характерними ендоскопічними та гістологічними змінами (відповідно до класифікації Кіото), котрі потребують першочергової терапевтичної оцінки. Відповідно до сучасних консенсусів, наявність гастриту, зумовленого *H. pylori* (Zhao et al., 2014), слід розглядати як органічне захворювання. В пацієнтів із симптомами ФД ерадикаційна терапія *H. pylori* є ефективною в ≈30% випадків, при цьому кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати (NNT), становить 15 (Zhao et al., 2014). Якщо ремісія симптомів зберігається протягом ≥6 міс після ерадикації, диспепсія розглядається як зумовлена інфекцією *H. pylori*, а стан діагностується як *H. pylori*-асоційована диспепсія.

### Клінічна оцінка та діагностичний алгоритм

Стратегія ведення пацієнтів із ФД, згідно з Римськими критеріями V, має базуватися винятково на ретельному аналізі даних анамнезу, де першочерговим кроком є оцінка наявності тривожних ознак («червоних прапорців»). Важлива практична відмінність оновлених консенсусних рішень від підходів Римських критеріїв IV – вимога щодо обов'язкової попередньої ревізії медикаментозного анамнезу пацієнта: за відсутності загрозливих симптомів будь-які непотрібні лікарські засоби та дієтичні добавки, які потенційно можуть бути відповідальними за виникнення диспепсії, необхідно відмінити до початку розгортання подальшого діагностичного тестування.

Водночас Римські критерії V уніфікують підхід до лабораторно-інструментального мінімуму. Визначення статусу інфекції *H. pylori* залишається рутинним і обов'язковим для кожного пацієнта з диспептичними скаргами (Wauters et al., 2014; Carmona-Sanchez et al., 2017; Miwa et al., 2021; Moayyedi et al., 2017). Проте, порівняно з Римськими критеріями IV, нові настанови демонструють рестриктивніший характер щодо інших досліджень. Зокрема, рутинне розширене лабораторне тестування, включно із серологічною діагностикою целиакії, більше не рекомендується через його вкрай низьку діагностичну цінність у цієї

категорії хворих (Singh et al., 2022). Крім того, жоден сучасний міжнародний консенсус не підтримує рутинного взяття дуоденальних біопсій при первинному обстеженні (Wauters et al., 2014; Carmona-Sanchez et al., 2017; Miwa et al., 2021; Moayyedi et al., 2017), що зміщує цей метод винятково в площину наукових пошуків або специфічних клінічних ситуацій.

У стандартній клінічній практиці ведення пацієнтів із необстеженою диспепсією за відсутності тривожних симптомів тепер офіційно може здійснюватися без проведення верхньої ендоскопії (Wauters et al., 2014; Carmona-Sanchez et al., 2017; Miwa et al., 2021; Moayyedi et al., 2017), що стало головним кроком до деескалації інвазивної діагностики порівняно із жорсткішими ранніми версіями Римських критеріїв IV. Проте в пацієнтів із наявними «червоними прапорцями», а також у випадках, коли диспептичні симптоми рееструються в межах клінічних або механістичних випробувань, проведення ендоскопії верхніх відділів ШКТ залишається обов'язковим.

Наявні дані не підтверджують доцільності рутинного використання методів візуалізації у діагностичному алгоритмі пацієнтів із симптомами, сумісними із ФД (Wauters et al., 2014; Carmona-Sanchez et al., 2017; Miwa et al., 2021; Moayyedi et al., 2017). Водночас у випадках патологічних знахідок під час клінічного огляду або неефективності лікування слід індивідуально розглядати необхідність додаткових досліджень. Загальноприйнято, що включення досліджень моторної функції до стандартної діагностики ФД не рекомендується.

### Лікування ФД

Терапія ФД – це покроковий процес. Головною концептуальною відмінністю алгоритмів лікування в Римських критеріях V порівняно з IV став перехід від загального емпіричного лікування функціональних захворювань ШКТ до таргетної, фенотип-орієнтованої терапії розладів взаємодії між віссю «кишечник – мозок». Це дозволило чіткіше розподілити вектори терапевтичного впливу залежно від домінуючого клінічного підтипу (ПДС або СЕБ), а також офіційно розширити терапевтичний арсенал.

### Дієта, спосіб життя й антисекреторна терапія

Рівень доказовості на користь дієти як самостійної терапевтичної стратегії при ФД залишається низьким, проте в практичній діяльності доцільно рекомендувати пацієнтам часті прийоми їжі невеликими порціями й уникати продуктів із високим вмістом жиру. Інфекція *H. pylori* може вважатися першопричиною симптомів ФД лише в тому випадку, якщо її ерадикація асоціюється зі стійким і тривалим клінічним покращенням (Sugano et al., 2015; Agreus et al., 2016; Malfertheiner et al., 2017).

ППП загалом рекомендуються як терапія першої лінії у пацієнтів із ФД, які залишаються симптомними після ерадикації *H. pylori* або мають негативний статус щодо неї (Wauters et al., 2014; Miwa et al., 2021; Moayyedi et al., 2017). Рекомендовано стандартну дозу ІППІ 1 раз на добу протягом 4-8 тиж із припиненням лікування в разі недостатнього ефекту, без стратегії підвищення дози (Moayyedi et al., 2017; NICE, 2015). ІППІ ефективніші за плацебо в зменшенні загальних симптомів ФД (Pinto-Sanchez et al., 2017). Водночас більшість досліджень визначали ФД як епігастральний біль чи печію, не завжди виключаючи гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. Докази щодо ефективності ІППІ у підгрупах ФД обмежені, а дані для великої групи перекриття ЕПС-ПДС відсутні (Tack et al., 2013); при ПДС ІППІ можуть бути менш результативними (Stanghellini et al., 2016).

### Прокінетики

Це гетерогенна група препаратів із переважно антиеметичними властивостями (антагоністи D2-рецепторів) або прокінетичною активністю через агонізм 5-НТ4-рецепторів, інгібування холінергези й інші механізми. Метааналіз показав значний ефект прокінетиків у зменшенні симптомів диспепсії (Pittayanon et al., 2019). Серед 5-НТ4-агоністів тегасерод продемонстрував користь у жінок із ФД (Tack et al., 2002). Ітоприд, що поєднує антагонізм D2 та інгібування холінергези, показав більше респондентів за глобальною оцінкою ефективності та шкалою Leuven у пацієнтів із перекриттям ПДС-СЕБ (Carbone et al., 2022). Акотіамід, інгібітор холінергези й антагоніст пресинаптичних M1/M2-рецепторів, покращує акомодацию шлунка та швидкість його випорожнення, добре переноситься і є найефективнішим у разі ПДС (Altan et al., 2012; Ford et al., 2017).

### Нейромодулятори

Нейромодулятори центральної дії – високоефективний метод лікування ФД. Однак у Римських критеріях V підкреслюється, що цей позитивний ефект обмежується трициклічними антидепресантами й антипсихотиками із прокінетичною активністю, як-от левосультірид (Ford et al., 2017). Максимальна тривалість терапії, визначена в дослідженнях, становила 12 тиж, тоді як довгострокова ефективність нейромодуляторів при ФД залишається невідомою. Водночас кількість небажаних явищ і випадків передчасної відміни лікування через побічні ефекти була значно вищою серед осіб, які приймали психотропні препарати (Ford et al., 2017).

У Римських критеріях V чіткіше проведено диференціацію психофармакотерапії порівняно із Римськими критеріями IV:

- ♦ вплив амітриптиліну на больові рецептори визнано потенційно кориснішим саме при фенотипі СЕБ (Talley et al., 2015);

- ♦ результати досліджень селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну при ФД виявилися остаточно негативними (Talley et al., 2015; Tan et al., 2012);

- ♦ міртазапін спроможний покращувати показники раннього насичення та толерантності до їжі порівняно із плацебо, що асоціювалося зі значним відновленням втраченої маси тіла, покращенням якості життя, зниженням рівня специфічної шлунково-кишкової тривожності (Tack et al., 2016) і регресом загальних симптомів ФД (Jiang et al., 2016);

- ♦ тандоспірону цитрат (агоніст 5-НТ1А-рецепторів) достовірно покращує загальний індекс абдомінальних симптомів (Miwa et al., 2009), загальну тяжкість диспепсії та окремі прояви, як-от постпрандіальне переповнення, ранне насичення і здуття у верхній ділянці живота, суттєво збільшуючи акомодацию шлунка й сповільнюючи випорожнення для рідкої їжі (Tack et al., 2012).

Отже, метааналіз показав, що пацієнти із ФД, які отримували агоністи 5-НТ4 або 5-НТ1А, демонстрували значно кращу динаміку симптомів порівняно із групою плацебо (Jin et al., 2019).

### Фітотерапія

Комбіновані рослинні препарати STW 5 та STW 5-II, а також поєднання олії м'яти перцевої й кмину показали перевагу над плацебо в лікуванні ФД (Chey et al., 2019; Rich et al., 2017; Annahaz et al., 2025). Японський засіб Rikkunshito продемонстрував ефективність і безпеку (Hoshino et al., 2019). Препарат ZhiZhu KuangZhong зменшував симптоми при ПДС (Xiao et al., 2019), а гранули Biling Weitong були ефективнішими за плацебо в зниженні вираженості епігастрального болю при СЕБ (Wen et al., 2020).

### Пробіотики

У Римських критеріях IV пробіотики розглядалися переважно як засоби для лікування розладів нижніх відділів ШКТ (наприклад, СПК). У Римських критеріях V визнано важливість нормалізації мікробиоти дуоденальної зони та відновлення щільних контактів слизової оболонки для зниження локальної імунної активності. Клінічні дані свідчать, що щоденний прийом *Lactobacillus gasseri* протягом 3 міс забезпечував покращення симптомів при ПДС, але не при СЕБ (Ohtsu et al., 2017), тоді як комбінація штамів *Bacillus subtilis* і *Bacillus coagulans* продемонструвала позитивний вплив на ключові симптоми ФД (Wauters et al., 2021). Огляд літератури узагальнює ефекти пробіотиків у цьому контексті (Magasco et al., 2025). Отже, сучасні пробіотичні комбінації, що містять *Bacillus coagulans* і *Bacillus subtilis*, відповідають даним останніх досліджень і можуть розглядатися як актуальний напрям у клінічній практиці.

### Висновки

Отже, прийняття Римських критеріїв V (2026) стало важливим етапом у переосмисленні ФД. Фокус змістився від моторних порушень до багатофакторних механізмів, де провідну роль відіграють дуоденальні зміни – мікрозапалення, порушення бар'єрної функції та модифікація мікробиоти. Поряд із традиційними для ведення ФД ІППІ і прокінетиками в Римських критеріях V згадуються пробіотики. Сучасна стратегія передбачає застосування специфічних штамів із доведеною синергічною дією. Монотерапія окремими лактобактеріями має обмежену ефективність, натомість комбінація споруотворювальних бактерій *Bacillus subtilis* і *Bacillus coagulans* продемонструвала позитивний вплив на окремі ключові симптоми диспепсії.

# Фізіологічні антикоагулянти в організмі людини та механізм їхньої дії

Кров являє собою найважливішу інтегративну систему, яка забезпечує обмін метаболітами та інформацією між клітинами і тканинами. Протікаючи замкнутим контуром, вона виконує пластичну та захисну функцію, контактує з усіма органами, доставляючи кисень та поживні речовини. При ушкодженні кровоносної судини утворюються згустки, які зупиняють кровотік. Система гемостазу потребує балансу між утворенням та розчиненням фібрину для запобігання вільному кровотоку в місцях ушкодження і для забезпечення перфузії крові через тканини. Занадто низьке згортання призводить до кровотечі, тоді як занадто високе може сприяти утворенню тромбів.

У місці ушкодження судин швидко відбуваються генерація тромбіну та утворення фібрину. З початком коагуляції інші речовини в крові (фізіологічні антикоагулянти) діють як гальмівні механізми, обмежуючи згортання в певній ділянці ушкодження, тим самим вони запобігають утворенню згустків (досить великих, щоб перешкоджати нормальному кровотоку).

Регуляція згортання проявляється на різних рівнях – або шляхом інгібування ферментів, або шляхом модуляції активності кофакторів. Найважливішими фізіологічними антикоагулянтами є антитромбін III (АТ), протеїн С (РС), протеїн S (PS), тромбомодулін (ТМ), кофактор гепарину II (КГII), інгібітор тканинного шляху згортання (ТАFI), гепарин тощо [1, 2] (табл.).

## Антитромбін III

На початку ХХ ст. завдяки дослідницьким роботам С. Contanjan, Р. Morawitz і W. Howell виявлено, що такий фермент, як тромбін, поступово втрачає свою активність при його додаванні до дефібринованої плазми або сироватки [3-5]. Грунтуючись на цьому факті, було висловлено припущення, що специфічним інактиватором цього ферменту в плазмі за нормальних фізіологічних умов може бути АТ. У 1916 р. J. McLean виділив гепарин із печінки та серця і продемонстрував його потужну антикоагулянтну дію [6]. Докази щодо його інгібувальної дії на очищені прокоагулянти надали в 1939 р. К. Brinkhous і співавт., які показали, що гепарин ефективний як антикоагулянт тільки за наявності одного з компонентів плазми, що отримав назву КГ або АТ [7]. У роботах Waugh та співавт. і Monkhouse та співавт. [8, 9] відзначено тісний зв'язок між активністю АТ та гепарину в плазмі. Ці дослідники припустили, що гепарин прискорює у 50-100 разів швидкість, з якою АТ нейтралізує тромбін. У 1968 р. ця гіпотеза була остаточно підтверджена U. Abilgaard [10, 11].

## Характеристика АТ III

АТ III синтезується в печінці та являє собою глікопротеїн із молекулярною масою 58 кДа, що складається з одного амінокислотного ланцюга (432 амінокислоти, на яких розташовані 4 N-глікозильовані

олігосахаридні ланцюги). Нормальна концентрація рівня АТ у плазмі крові людини становить  $\approx 0,12$  мг/мл, що відповідає молярній концентрації 2,3 мкмоль з періодом напіврозпаду  $\approx 3$  днів. АТ III являє собою інгібітор серинової протеази (SERine Protease INhibitors, SERPIN), який діє як псевдосубстрат для інгібування факторів IIa (тромбін), IXa, Xa, XIa, XIIa, а також калікреїну та плазміну за допомогою ковалентного зв'язування з активним центром серинової протеази. У плазмі циркулюють дві ізоформи АТ, а саме форми  $\alpha$  і  $\beta$ , що не відрізняються одна від одної за ефектом інгібування тромбіну, проте вони різняться за своєю спорідненістю до гепарину. В нормальних умовах 85-95% циркулювального АТ є глікозильованими за 4 молекулами аспарагінової кислоти (належать до  $\alpha$ -ізоформи). Інші 5-15% представлені  $\beta$ -ізоформою і мають більшу спорідненість до гепарину.

## Механізм дії АТ III

Інактивація тромбіну АТ III відбувається шляхом утворення ковалентного зв'язку, внаслідок чого утворюється неактивний стехіометричний комплекс (1:1) між ними, що включає взаємодію активного серину тромбіну та реактивної ділянки аргініну на АТ. Швидкість нейтралізації серинових протеаз під дією АТ протікає повільно без гепарину, але значно прискорюється за його наявності. Оскільки терапевтичний антитромботичний ефект гепарину опосередкований АТ, гепарин *in vivo* є неефективним за відсутності або майже відсутності АТ. У хворих зі спадковою недостатністю АТ після його введення він тимчасово замінює відсутній.

Мінімальною структурою, що забезпечує активацію АТ гепарином, є пентасахарид, що містить 4 специфічно розташовані сульфогрупи [12]. Активувальна дія такого пентасахариду зумовлена впливом на четвертинну структуру АТ, а саме на положення петлі, що містить реактивний центр (рис. 1).

Гепарин із високою спорідненістю зв'язується з АТ через пентасахаридну послідовність, у результаті чого відбувається зміна його конформаційної структури, що призводить до прискорення взаємодії АТ із тромбіном (фактор IIa) або фактором Xa. Зміна рН

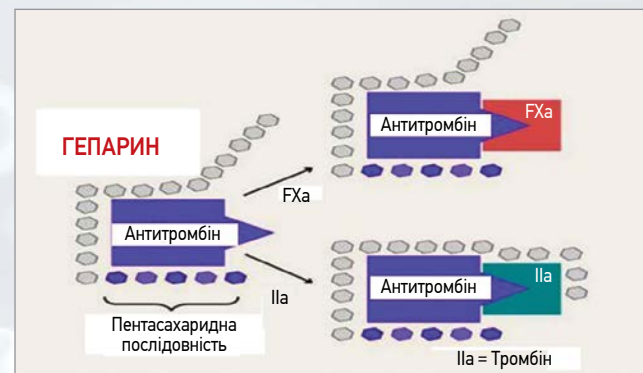


Рис. 1. Механізм антикоагулянтної дії АТ III

та іонної сили значно впливає на результат цієї взаємодії, що свідчить про електростатичну природу зв'язування [13]. Активація АТ, яка забезпечується пентасахаридним фрагментом, що містить у певних положеннях сульфогрупи, є дуже важливим, але не єдиним механізмом, котрий визначає антикоагулянтну дію гепарину. Висока швидкість інгібування тромбіну (приблизно на порядок перевищує швидкість інгібування фактора Xa) обумовлена тим, що в цій реакції гепарин не тільки активує АТ, а й завдяки зв'язуванню із тромбіном виконує роль матриці, забезпечуючи в такий спосіб ефективну взаємодію протеази з інгібітором.

Отже, для ефективного пригнічення протеаз АТ необхідний гепарин, який синтезується опосередковано клітинами. У стінці судин та на люмінальній поверхні ендотелію наявна значна кількість глікозаміногліканів і глікопротеїнів, вуглеводні ланцюги яких мають гепаринові структури, що беруть участь в активації АТ, а також нейтралізації тромбіну.

## Дефіцит АТ III

Дефіцит АТ може бути набутим або спадковим. Набутий дефіцит АТ виникає у результаті різних механізмів:

- посилення екскреції: ниркова недостатність, пов'язана з протеїнурією, нефротичний синдром, сильна крововтрата;
- зниження синтезу: синдром недостатності харчування, захворювання печінки, неонатальний період;
- збільшення споживання: ДВЗ-синдром, венооклюзійна хвороба, оперативне втручання, прееклампсія, тяжка травма;
- застосування лікарських препаратів: оральні естрогени, L-аспарагіназа, гепарин.

Причини набутого дефіциту АТ III виявити легше, ніж спадковий дефіцит [14, 15].

Спадковий дефіцит АТ III – це генетичне захворювання, що спричиняє згортання крові більше, ніж зазвичай. Належить до автосомно-домінантного розладу, за якого людина успадковує одну копію гена SERPINC1 на хромосомі 1q25.1, котрий кодує АТ. Цей стан призводить до підвищеного ризику венозних та артеріальних тромбозів із проявом клінічних симптомів зазвичай в юнацькому віці. Спадковий дефіцит АТ виникає тоді, коли людина отримує одну аномальну копію гена АТ III одного з батьків. Залежно від того, яка з функцій АТ порушена розрізняють кілька типів спадкового дефіциту: тип I характеризується тим, що приблизно однаково знижено функціональну активність АТ та його концентрацію. Це класичний та найпоширеніший тип дефіциту; тип II – в пацієнтів концентрація АТ перебуває у межах норми, однак його властивості змінені.

Оскільки сам собою дефіцит АТ не обов'язково спричиняє розвиток тромбозів (носії можуть дожити до глибокої старості, не маючи тромботичних ускладнень), лікування слід рекомендувати за розвитку тромбозу або в разі наявності додаткових факторів ризику.

Таблиця. Основні первинні фізіологічні антикоагулянти

Антикоагулянт	Механізм дії
АТ III	Прогресивно діючий інгібітор тромбіну, фактора Xa та меншою мірою інших факторів згортання. Плазматичний КГ
РС	Вітамін-К-залежний інгібітор факторів Va і VIIIa. Активується комплексом тромбін-ТМ
PS	Вітамін-К-залежний кофактор РС
ТМ	Рецепторний білок, що блокує тромбін, у комплексі з яким активує РС та PS
КГII	Утворює комплекс із гепарином. Особливо активний у плазмі, позбавлений АТ III
ТАFI	Інгібітор комплексу ТФ-VIIa-Xa-Ca <sup>2+</sup>
Гепарини	Утворюють комплекси з АТ III, перетворюючи його на антикоагулянт
Анексин V	Один із мембранозв'язаних глікопротеїнів, що інгібує взаємодію ферментних факторів згортання крові між собою на фосфоліпідних мембранах клітин
$\alpha_2$ -макрोगлобулін, $\alpha_1$ -антитрипсин	Інгібітори лейкоцитарних протеаз. Слабкі інгібітори тромбіну, фактора XIa, калікреїну
$\beta_2$ -глікопротеїн-1	Глікопротеїн, вбудований у фосфоліпідні мембрани клітин. Неспецифічний інгібітор факторів X та II
Контактні інгібітори	Порушують активацію факторів XII та XI
Інгібітор комплементу-1	Слабкий інгібітор факторів XIa, XIIa, калікреїну, C <sub>1</sub> -компонента комплементу
Інгібітори полімеризації фібрин-мономерів	Гальмують утворення фібрину. Значення в регуляції гемостазу не встановлено

**Показання щодо АТ III-тестування:**

- ☑ скринінг та діагностика дефіциту АТ;
  - ☑ рецидивні тромбоемболічні явища;
  - ☑ підозра на спадкову недостатність АТ;
  - ☑ підозра на набутий дефіцит АТ;
  - ☑ моніторинг при замісній терапії;
  - ☑ відсутність відповіді терапією на гепарин.
- Референсні значення АТ III: 83-128%.

**Інтерпретація значень показників АТ III (% активності)**

Підвищення значень: запальні процеси, гострий гепатит, холестаза, дефіцит вітаміну К, прийом антикоагулянтів, тяжкий панкреатит, рак підшлункової залози, менструація, лікування анаболічними препаратами.

Зниження значень (<70%): вроджений дефіцит, останній триместр вагітності, післяопераційний період, захворювання печінки (хронічний гепатит, цироз), гострий ДВЗ-синдром, хронічна печінкова недостатність, тромбоемболія, сепсис, уведення гепарину, прийом пероральних контрацептивів.

**Протеїн С**

РС – вітамін-К-залежний неактивний попередник серинової протеази, яка є ключовим компонентом у фізіологічно важливій природній антикоагулянтній системі.

**Структура та функціональні аспекти**

РС синтезується в печінці у вигляді довгої одноланцюгової послідовності, що містить 461 амінокислоту. До секреції він перетворюється на дволанцюговий поліпептид, що містить один легкий (155 амінокислот) і один важкий (262 амінокислоти) ланцюги, пов'язані дисульфідними зв'язками. Молекулярна маса зрілого білка становить ≈62 кДа. Циркулює у плазмі людини в концентрації 3-5 мкг/мл із періодом напіввиведення 6-8 год [16].

**Активация РС**

РС перетворюється на активну серинову протеазу, яка є фізіологічно функціональною. N-кінцевий легкий ланцюг РС містить 9 γ-карбоксілованих залишків Glu (Gla-домени) і 2 домени, схожі на епідермальний фактор росту (EGF). Активация протеїну людини відбувається шляхом ферментативного видалення невеликого пептиду від важкого ланцюга [17]. У природних умовах активация опосередковується комплексом тромбін-ТМ [18, 19], а *in vitro* досягається з використанням тромбіну, трипсину або протеаз різних зміїних отрут [20-22].

**Тромбін-ТМ**

Активация РС лише тромбіном відбувається повільно та не має фізіологічної функції. Однак, коли тромбін зв'язується з інтегральним мембранним білком ТМ, наявним у судинах ендотелію, це призводить до збільшення швидкості у 20 000 разів, з якою тромбін активує РС [23]. Іони  $Ca^{2+}$  є важливим регулятором, які посилюють активацию РС за рахунок комплексу тромбін-ТМ та інгібують активацию тромбіну [24]. Тромбін, що надходить до мікроциркуляції, швидко зв'язується з ТМ і сприяє активации РС (рис. 2).

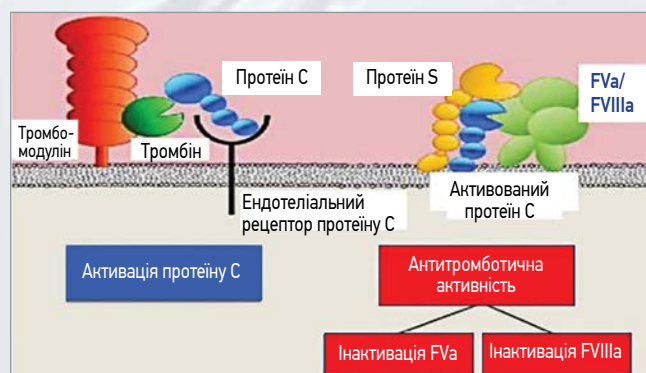


Рис. 2. Активация РС при зв'язуванні тромбіну із ТМ

**Зміїні отрути**

Відомо кілька зміїних отрут, які можуть активувати РС, зокрема з роду отруйних змій *Agkistrodon* (щитомордник). Три серинові протеази були виділені й охарактеризовані з отрут цього сімейства, що включає види *A. bilineatus*, *A. h. halys* та *A. s. contortrix*, ферменти яких є специфічними активаторами РС швидкої дії.

**Функція активованого РС**

Доведено антикоагулянтну функцію активованого РС (АРС) за рахунок подовження протромбінового часу та активованого часткового тромбoplastинового часу. АРС розщеплює й інактивує 2 мембранозв'язані прокоагулянтні білки – фактор Va і фактор VIIIa, що зумовлює зниження утворення тромбіну (рис. 3).

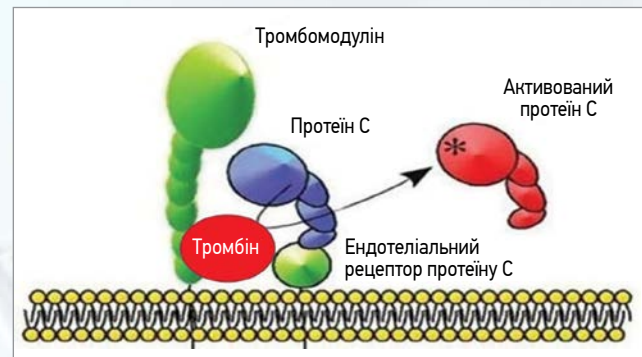


Рис. 3. Активований РС розщеплює й інактивує 2 мембранозв'язані прокоагулянтні білки – фактор Va і фактор VIIIa

**Кофактори АРС**

Молекулярні механізми, що беруть участь в антикоагулянтній системі РС, є дуже складними та досі не зовсім зрозумілими. Однак доведеними для прояву максимальної каталітичної ефективності АРС є кофактори, до яких належать PS і фактор V [25].

**Протеїн S**

PS – вітамін-К-залежний білок плазми, який є також і кофактором АРС; пов'язує регуляторний білок гострої фази системи комплементу C4bBP і опосередковує його приєднання до фосфоліпідів [26]. Приблизно 60% PS у плазмі зв'язується із C4bBP. Тільки вільна форма PS має функцію кофактора АРС. PS посилює зв'язування АРС із фосфоліпідами тромбоцитів та ендотеліальними клітинами.

**Фактор V**

Нещодавні дослідження показали можливу антикоагулянтну роль фактора V. АРС за наявності фактора V та PS ефективно розщеплює свої субстрати, тоді як АРС окремо або разом із фактором V не є ефективним. Вважається, що PS і фактор V функціонують як синергетичні кофактори для АРС у мультимолекулярному комплексі на поверхні мембрани.

**Інгібітори АРС**

АРС інгібується відносно повільно, щонайменше трьома інгібіторами протеаз у плазмі, включаючи інгібітор РС (відомий як PAI-3), інгібітор трипсину та  $\alpha_2$ -макроглобулін.

**Дефіцит РС**

Венозний тромбоз – серйозна медична проблема. Патогенез захворювання, найімовірніше, є багатфакторним і пов'язаний як із непрямыми, так і зі спадковими чинниками ризику. Важливість виявлення патології, що лежить в основі генетичної причини, очевидна, оскільки до 40% пацієнтів із тромбозом мають позитивну сімейну історію.

**Спадковий дефіцит протеїну**

Актуальність оцінки рівня РС у плазмі пацієнтів стала очевидною з 1981 р., коли про перший випадок спадкового дефіциту РС, пов'язаного із тромботичною хворобою, повідомили Griffin і співавт. [27]. Подальші дослідження це підтвердили. Було показано, що в осіб із ізольованим дефіцитом РС ризик венозного тромбозу може збільшуватися в 6-9 разів [28, 29]. Спадковий дефіцит РС успадковується як автосомно-домінантна ознака. Гетерозиготи з дефіцитом РС мають активність лише на рівні від 30 до 70% від норми. В гомозигот із легким дефектом РС рівні знаходяться в межах 10-24%, а із сильним дефектом (компаунд-гетерозиготи) цей показник становить <1%.

**Нормальні рівні РС**

Нормальний рівень РС у дорослих дорівнює від 70 до 130%.

**Поширеність дефіциту РС**

Поширеність дефіциту РС становить 2-5% у пацієнтів із тромбоемболією. Окремі групи хворих із тромбозом, що з'явився в молодому віці, зазвичай мають вищу поширеність (до 10-15%).

**Клінічні особливості**

Найчастішим клінічним проявом симптоматичного гетерозиготного дефіциту РС є тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок. Перша тромботична подія зазвичай відбувається після статевого дозрівання. Серед груп пацієнтів (50-80%) виявляється у віці до 30-45 років. До важливих непрямих факторів ризику, пов'язаних з виникненням тромбозу, належать хірургічне втручання, іммобілізація, вагітність та прийом оральних контрацептивів. Однак ≈50% усіх перших тромботичних подій та 65% рецидивів виникають спонтанно без видимої причини. На відміну від гетерозиготного стану, який сам собою є відносно слабким фактором ризику тромбозу, пацієнти з гомозиготним дефіцитом РС зазвичай страждають від тяжких і фатальних тромбозів у ранньому віці. Клінічна картина проявляється у вигляді блискавичної пурпури, тромбозу головного мозку та ДВЗ-синдрому. Гомозиготний дефіцит РС трапляється дуже рідко (1 на 500 000 народжень).

**Стани та препарати, пов'язані зі зміною рівня РС**

Знижені рівні: ДВЗ-синдром, тромбоз глибоких вен, легенева емболія, захворювання печінки, післяопераційні пацієнти, інфекційні захворювання, рак, L-аспарагізна терапія, респіраторний дистрес-синдром, гемолітичний уремичний синдром, тромботична тромбоцитопенічна пурпура, неонатальний період. Підвищені рівні: діабет, нефротичний синдром, пізня вагітність, оральні контрацептиви.

**Протеїн S**

У 1977 р. при очищенні РС із бичачої плазми дослідники виявили новий білок, що містить γ-карбоксіглютамат (Gla), який вони назвали PS на честь Seattle (міста його винайдення) [30]. У наступні роки PS був визнаний білком із широким набором функцій.

Білок S – це вітамін-К-залежний глікопротеїн плазми. PS секретується переважно ендотеліальними клітинами, мегакаріоцитами, гепатоцитами і клітинами Лейдіга [31]. Ці клітини спочатку синтезують PS у вигляді білка-посередника, що має 676 амінокислот [32], який після свого розщеплення та розщеплення пропептидів перетворюється на білок зі 635 амінокислотами з молекулярною масою 70 кДа, що складається з N-кінцевого домену Gla, тромбонечутливої ділянки (TSR), чотирьох епідермальних ростових факторів (EGF-подібних доменів) і глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG). PS циркулює у крові в концентрації 350 нмоль з періодом напіврозпаду 42 год. Близько 60% PS пов'язані з компонентом комплементу C4bBP, інші 40% є вільними [33]. Переважно біологічну активність виявляє лише вільна форма PS.

**Антикоагулянтна функція PS**

PS відомий як кофактор антикоагулянтної та профібринолітичної активності РС. Разом із РС і мембранним рецептором до РС становить т. зв. систему РС, яка забезпечує інгібування факторів згортання, як-от Va і VIIIa. Крім того, PS чинить і незалежну від АРС антикоагулянтну дію як кофактор TAFI, що інгібує комплекс тканинного фактора (VIIa-TF), отже, активацию фактора X [34].

**Коферментна функція PS**

Оскільки PS є кофактором АРС і TFPI, це виявляється в посиленні функції АРС у 3-10 разів, а TFPI – у 3-5 разів [35] (рис. 4).

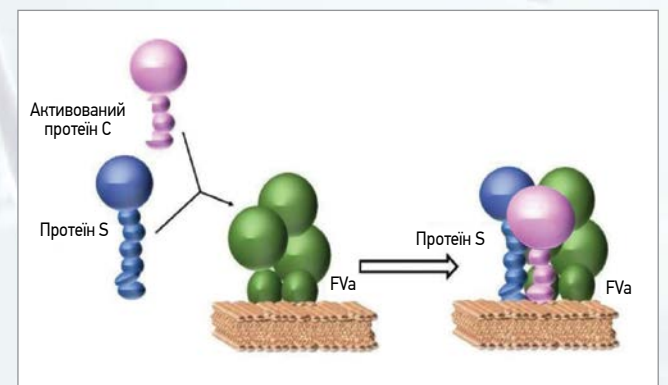


Рис. 4. Молекулярний механізм, що демонструє участь PS з активаним РС для інактивації фактора Va

Продовження на стор. 28.

## Ефективність мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції щодо венозних симптомів та ознак у пацієнтів з усіма стадіями хронічної венозної хвороби: систематичний огляд і метааналіз

**Хронічні захворювання вен (ХЗВ) нижніх кінцівок характеризуються поступовим і невпинним прогресуванням, що робить ранню діагностику та своєчасну терапію критично важливими. Відсутність належного втручання сприяє розвитку тяжкої венозної недостатності та її найбільш інвалідного прояву – трофічних виразок. У цьому контексті особливого значення набувають сучасні дані доказової медицини, представлені в нещодавньому метааналізі A. Nicolaides і співавт. (2025), що охопив оцінку впливу мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції (МОФФ) як на венозні симптоми, так і на клінічні ознаки.**

ХЗВ становлять одну з найпоширеніших патологій судинної системи, що супроводжується значним соціально-економічним тягарем і відчутним впливом на систему охорони здоров'я. За сучасними оцінками, поширеність ХЗВ у світі сягає  $\approx 67\%$  і продовжує зростати в умовах старіння населення (Lurie et al., 2020). Клінічні прояви варіюють залежно від тяжкості перебігу та класифікуються відповідно до системи CEAP (Clinical, Etiology, Anatomy, Pathophysiology) (Perrin et al., 2016; Bradbury et al., 2000).

Найчастішими симптомами, які суттєво знижують якість життя пацієнтів, є відчуття втоми та тяжкості в ногах, біль, набряки й нічні судороги. Хоча взаємозв'язок між інтенсивністю симптомів і стадією захворювання залишається предметом дискусій, доведено, що поєднання кількох симптомів одночасно спричиняє зниження працездатності та погіршення показників якості життя (QoL) (Perrin et al., 2016). Важливою характеристикою ХЗВ є їхній поступовий перебіг, що супроводжується наростанням системних ризиків.

Щорічна швидкість переходу ХЗВ у тяжчі клінічні стадії становить 4-5% (Lee et al., 2015; Rabe et al., 2010). Сучасні епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик смертності та серцево-судинних подій, який виникає уже на ранніх етапах ХЗВ і зростає разом із тяжкістю перебігу (Prochaska et al., 2021; Singh et al., 2022). Це підтверджує тісний взаємозв'язок між артеріальною та венозною патологіями в межах єдиного кардіоваскулярного континууму і підкреслює необхідність своєчасного втручання (Hamburg et al., 2021).

### Стратегії лікування та роль веноактивних препаратів (ВАП)

Основними цілями терапії ХЗВ є усунення симптомів, зменшення вираженості клінічних ознак, покращення якості життя пацієнтів та запобігання прогресуванню захворювання (Nicolaides et al., 2018).

Консервативне лікування передбачає:

- ✓ корекцію способу життя (регулярна фізична активність, уникнення тривалого перебування в положенні стоячи або сидячи);
- ✓ компресійну терапію;
- ✓ застосування ВАП.

Серед ВАП золотим стандартом вважається МОФФ, що містить 90% діосміну та 10% інших активних флавоноїдів (діосметин, гесперидин, лінарин, ізоройфолін). Завдяки доведеній клінічній ефективності в міжнародних настановах рекомендують застосування МОФФ на всіх стадіях ХЗВ як ключового компонента комплексної терапії (Nicolaides et al., 2020; De Maeseneer et al., 2022; Lurie et al., 2023).

Попри доведену ефективність, бракувало узагальненого аналізу, що охоплював би всі клінічні класи CEAP (C0s-C6) та різні типи досліджень. Для заповнення цієї прогалини A. Nicolaides і співавт. (2025) провели масштабний систематичний огляд та метааналіз, що містив як рандомізовані контрольовані, так і обсерваційні дослідження.



Рис. 1. Вплив МОФФ на первинні кінцеві точки (адаптовано за Nicolaides A. et al., 2025)

Результати представлено в двох частинах (Nicolaides et al., 2025):

- частина I: вплив МОФФ на симптоми ХЗВ;
- частина II: ефекти лікування щодо клінічних ознак.

### Вплив МОФФ на симптоми ХЗВ Первинні кінцеві точки

Систематичний огляд і метааналіз 51 дослідження засвідчили таке: щоденне застосування МОФФ у дозі 1000 мг достовірно зменшує широкий спектр симптомів ХЗВ (рис. 1).

Насамперед біль у ногах значно знижувався: за даними 24 досліджень (15 210 пацієнтів), стандартизовані середні зміни (SMC) становили  $-1,5$  ( $p < 0,001$ ), а в  $>76\%$  хворих симптоми зникли повністю (Mansilha et al., 2022; Lishov et al., 2016). Схожа тенденція

спостерігалася і щодо відчуття тяжкості, яке оцінювали у 18 дослідженнях (11 451 пацієнт). Лікування МОФФ асоціювалося зі зменшенням тяжкості ( $SMC -1,7$ ;  $p < 0,001$ ), при цьому в 61,5% хворих симптоми повністю регресували (Mansilha et al., 2022; Lishov et al., 2016).

Не менш показовими були результати щодо судом нижніх кінцівок. У 13 дослідженнях (9483 пацієнти) інтенсивність судом зменшувалася ( $SMC -1,2$ ;  $p < 0,001$ ), а у 80,5% хворих вони зникли повністю (Gilly et al., 1994; Voccalon et al., 1996; Cospite et al., 1989; Blume et al., 1992; Pinjala et al., 2004). Схожий ефект спостерігався як у рандомізованих, так і в нерандомізованих дослідженнях.

Ще вираженіше покращення спостерігалось при оцінці дискомфорту в ногах. За даними 12 досліджень (6922 пацієнти), МОФФ забезпечила зменшення інтенсивності дискомфорту

( $SMC -2,1$ ;  $p < 0,001$ ), а в майже 70% хворих симптоми зникли повністю (Guillot et al., 1989; Henriot et al., 1989; Peker et al., 1988).

Важливим також є вплив на відчуття набрякості. У 13 дослідженнях (5870 пацієнтів) лікування асоціювалося зі зменшенням інтенсивності цього симптому ( $SMC -1,5$ ;  $p < 0,001$ ), а в понад половину хворих (58,4%) він зник повністю (Gilly et al., 1994; Planchon, 1990; Cesarone et al., 2006; Cospite et al., 2006; Blume et al., 1992).

Окремо слід зауважити щодо ефекту стосовно відчуття печіння. У 6 дослідженнях (4514 пацієнтів) МОФФ достовірно зменшувала інтенсивність печіння ( $SMC -0,8$ ;  $p < 0,001$ ), а в 67,2% хворих симптоми зникли повністю (Gilly et al., 1994; Cospite et al., 1989; Gildeeva et al., 2020).

### Вторинні кінцеві точки

Крім основних симптомів, метааналіз дозволив оцінити вплив МОФФ на низку додаткових показників, що також мають значення для якості життя пацієнтів із ХЗВ (рис. 2).

За даними 5 нерандомізованих досліджень (6709 пацієнтів), лікування МОФФ у дозі 1000 мг щодня асоціювалося зі зменшенням інтенсивності свербіжів ( $SMC -0,6$ ;  $p < 0,001$ ). У 2 дослідженнях було зафіксовано повне зникнення симптомів у 93,1% пацієнтів (Peker et al., 1988; Elbaz et al., 1989; Pitsch et al., 2011; Bogachev et al., 2018, 2022).

Хоча даних було менше, 1 дослідження із застосуванням оцінки за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) показало зниження середнього показника з 1,9 до 0,4 бала після лікування МОФФ (Saveljev et al., 2008). У 3 інших дослідженнях (128 пацієнтів) повне зникнення втоми ніг спостерігалось у 83,7% випадків (Tsukanov et al., 2016, 2017; Zubarev et al., 2014).

Результати 6 досліджень (7337 хворих) підтвердили значне зменшення інтенсивності парестезій ( $SMC -0,9$ ;  $p < 0,001$ ) (Elbaz et al., 1989; Cospite et al., 1989; Gilly et al., 1994; Peker

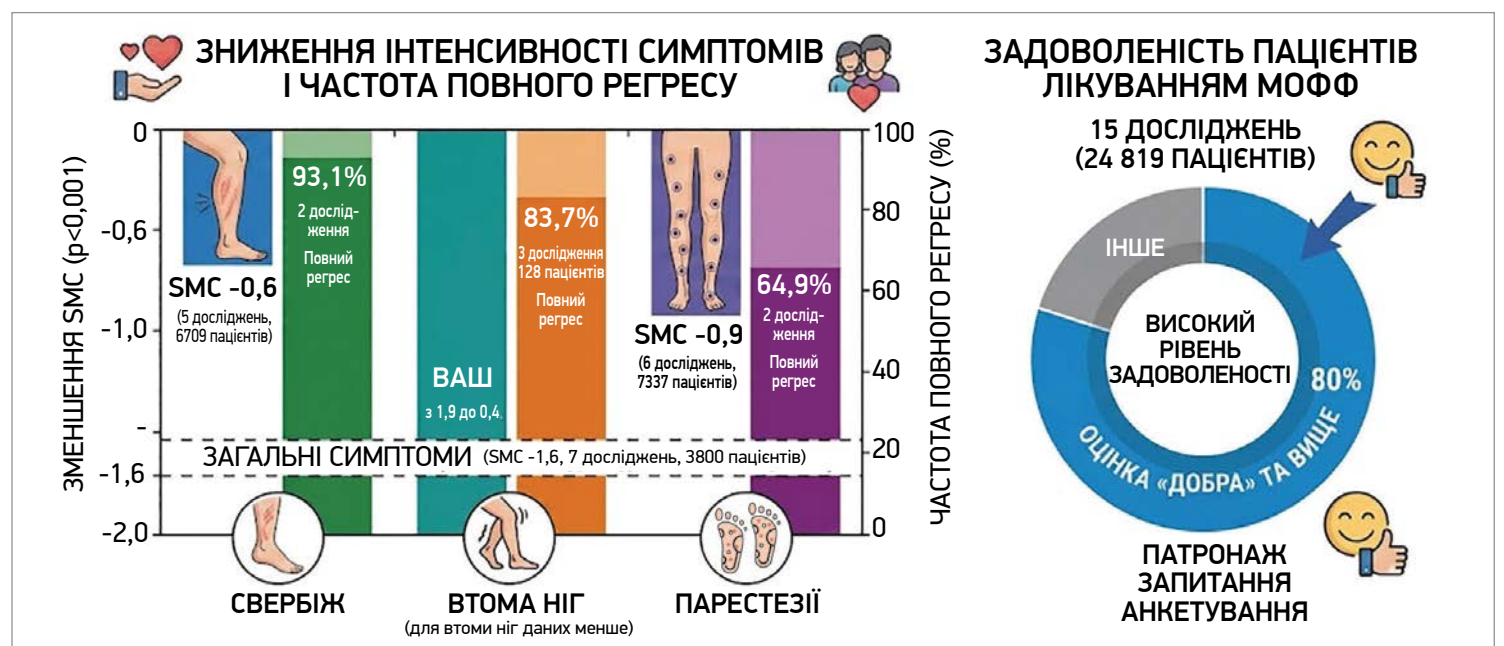


Рис. 2. Вплив МОФФ на вторинні кінцеві точки (адаптовано за Nicolaides A. et al., 2025)

et al., 1988; Pitsch et al., 2011). Повне зникнення цього симптому було зафіксовано в 2 дослідженнях, де 64,9% пацієнтів повідомили про повне регресування (Peker et al., 1988).

У 7 дослідженнях (3800 пацієнтів) МОФФ забезпечила достовірне зменшення комплексного показника загальних симптомів (SMC -1,6;  $p < 0,001$ ), що свідчить про системний позитивний ефект препарату (Cesarone et al., 1993).

Важливим доповненням є дані 15 досліджень (24 819 хворих), які оцінювали рівень задоволеності лікуванням. У більшості випадків пацієнти характеризували терапію МОФФ як «хорошу» або висловлювали високий рівень задоволеності за результатами анкетування (Oganov et al., 2006; Jantet et al., 2002).

### Вплив МОФФ на клінічні ознаки ХЗВ

Учасники 56 досліджень, котрі оцінювали симптоми й ознаки хронічної венозної хвороби, переважно були жінками (84,1%) середнього віку ( $\approx 49$  років) і мали надмірну масу тіла. Найчастіше пацієнти належали до класів СЕАР С2-С6. У низці досліджень застосовувалася компресійна терапія як допоміжний метод лікування (рис. 3).

МОФФ достовірно зменшувала показники набряку нижніх кінцівок. У 17 дослідженнях за участю  $>18$  тис. пацієнтів окружність щиколотки зменшувалася в середньому на 7,6 мм. Аналогічний ефект спостерігався для окружності гомілки: в 12 дослідженнях ( $>3$  тис. хворих) середнє зменшення становило 8 мм. У 3 дослідженнях із вимірюванням об'єму ноги було зафіксовано зниження на 137 мл, що також підтверджує ефективність МОФФ у зменшенні набряку (Laurent et al., 1988; Planchon, 1990; Gilly et al., 1994).

У 8 дослідженнях (979 пацієнтів) частка повного загоєння венозних виразок становила майже 49%. Водночас у рандомізованих дослідженнях цей показник виявився вищим –  $>60\%$ , тоді як у нерандомізованих –  $\approx 29\%$ . Додатково результати 3 досліджень показали покращення загоєння в 74,6% пацієнтів протягом 8 тиж лікування (Glinski et al., 1999; Roztocil et al., 2003; Saveljev et al., 2002; Bogachev et al., 2015).

МОФФ також позитивно впливала на інші клінічні прояви. У 6 дослідженнях (4187 пацієнтів) було зафіксовано зниження показника почервоніння шкіри на 0,4 бала за 4-бальною шкалою (Planchon, 1990; Gilly et al., 1994; Cospite et al., 1989). У 3 дослідженнях (3501 пацієнт) покращення цього симптому спостерігалось в  $>72\%$  випадків (Planchon, 1990; Henriot, 1989; Roux et al., 1990).

У 7 дослідженнях (916 хворих) лікування МОФФ асоціювалося зі зниженням VCSS в середньому на 2,2 бала (Navratilova, 2010; Bogachev, 2022; Khrushchyanovich et al., 2021). Ефект підтверджувався як у рандомізованих, так і в нерандомізованих дослідженнях, що свідчить про стабільність результатів у різних умовах.

### Обговорення

Представлений систематичний огляд та метааналіз A. Nicolaidis і співавт. (2025) розподілено на два етапи: частина I присвячувалася оцінці впливу МОФФ на венозні симптоми нижніх кінцівок, тоді як частина II – аналізу ефектів лікування на клінічні ознаки ХЗВ.

Аналіз показав достовірне зниження інтенсивності основних симптомів – болю, тяжкості, судом, дискомфорту, набряку, печіння, свербіж та парестезій. У значній частині пацієнтів симптоми зникли повністю (наприклад, біль – 76,2%, тяжкість – 61,5%, судоми – 80,5%, дискомфорт – 69,8%, печіння – 67,2%). Важливо, що ефект підтверджувався як у рандомізованих контрольованих дослідженнях, так і в реальних клінічних умовах.

Додатково було проаналізовано задоволеність пацієнтів лікуванням МОФФ, яка в більшості досліджень становила  $\approx 90\%$ . Ці результати узгоджуються з оглядом Mansilha та співавт. (2022), де МОФФ показала позитивний вплив на біль, тяжкість, дискомфорт, судоми та набряки, а також із метааналізом Kakkos і співавт. (2018), який підтвердив ефективність МОФФ порівняно із плацебо.

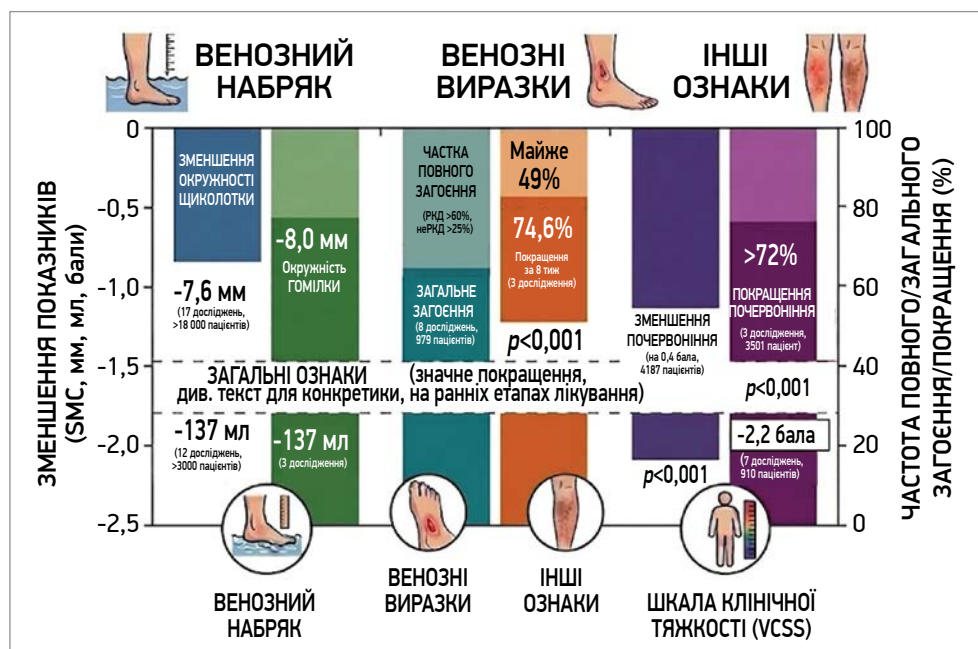


Рис. 3. Вплив МОФФ на клінічні ознаки (адаптовано за Nicolaidis A. et al., 2025)

Телангіектазії / ретикулярні вени (C1) та варикозне розширення вен (C2) є першими ознаками ХЗВ, що становлять  $>70\%$  випадків, причому частіше зустрічаються в жінок (Vuylsteke et al., 2015; Brand et al., 1988; Mezalek et al., 2023). Для покращення косметичного вигляду та уповільнення прогресування застосовуються як мінімально інвазивні методи (лазерна абляція), так і більш інвазивні втручання (стрипінг, флебектомія). У цьому контексті Mansilha та співавт. (2019) показали, що МОФФ може бути корисною як додаткова терапія після хірургічного чи ендовенозного лікування, зменшуючи післяпроцедурний біль, кровотечу і специфічні симптоми ХЗВ.

У метааналізі кінцеві точки, як-от біль, тяжкість, судоми та відчуття набряку, мали достатньо даних для аналізу в підгрупі пацієнтів після втручань. Виявлено, що МОФФ полегшує симптоми незалежно від того, чи проходили пацієнти інтервенційне лікування, що свідчить про її ефективність як у консервативній терапії, так і як доповнення до процедур.

Важливо враховувати, що симптоми нижніх кінцівок не є специфічними лише для венозної патології (Van der Velden et al., 2014), тому при діагностиці необхідна комплексна клінічна оцінка. Оскільки ХЗВ є частиною ширшого серцево-судинного континууму, оптимізація ведення хвороби потребує мультидисциплінарного підходу.

З огляду на певні невідповідності в термінології у 2007 році було започатковано проєкт VEIN-TERM, а в 2016 – консенсус SYM Vein, що уточнили визначення та стандартизували оцінку симптомів (Eklof et al., 2009; Perrin et al., 2016). Більшість досліджень з поточного аналізу були проведені до цих ініціатив, що частково пояснює різницю в звітності.

Відомо, що з патофізіологічного погляду первинне ХЗВ може бути наслідком структурних і біохімічних аномалій венозної стінки (Meissner et al., 2007). Ключовими механізмами розвитку симптомів є венозна гіпертензія та запалення, які активують ендотелій і ноцицептори (Bouskela et al., 2022; Ulloa, 2023; Vital et al., 2010). У цьому контексті протизапальні та венотонічні властивості МОФФ (Bogachev et al., 2018; Takase et al., 2000) пояснюють її здатність зменшувати клінічні прояви та покращувати якість життя пацієнтів. Вважається, що ефекти МОФФ реалізуються саме через вплив на ключовий патофізіологічний шлях, де запалення є провідним чинником прогресування хвороби.

Експериментальні моделі показали, що МОФФ, пригнічуючи молекули адгезії, зменшує каскад запальних реакцій на судинному рівні (Cyrino et al., 2021; de Souza et al., 2016; Paysant et al., 2008). Ці дані узгоджуються із клінічними спостереженнями: лікування МОФФ протягом 60 днів знижувало концентрацію ICAM-1 у плазмі на 32% та VCAM – на 29% у пацієнтів із ХЗВ стадії С2-С5. У пацієнтів зі шкірними змінами (C4) терапія також зменшувала рівень VEGF на 42% (Shoab et al., 1999).

Отже, отримані результати свідчать, що МОФФ не лише зменшує запалення, а й підтримує ендотеліальну стабільність, позитивно впливаючи на процеси, які сприяють розвитку ХЗВ. Це включає зниження судинної проникності, модифікацію ремоделювання клапанів і стінок вен, що в комплексі забезпечує клінічне покращення перебігу захворювання.

### Висновки

Масштабний систематичний огляд і метааналіз рандомізованих та нерандомізованих досліджень, присвячених оцінці ефективності МОФФ при ХЗВ, підтверджують таке: щоденне застосування препарату в дозі 1000 мг у поєднанні зі стандартною терапією забезпечує суттєве покращення клінічних ознак. Установлено достовірне зменшення набряку нижніх кінцівок, регрес шкірних змін і прискорення загоєння венозних виразок.

Окрім того, високий рівень задоволеності пацієнтів лікуванням (щонайменше 90%) підкреслює клінічну значущість МОФФ у реальній практиці. Отримані дані узагальнюють її ефективність у широкому спектрі профілів пацієнтів і на всіх стадіях ХЗВ, охоплюючи як результати рандомізованих контрольованих випробувань, так і дані реальних клінічних досліджень.

Отже, МОФФ слід розглядати як ключовий компонент комплексної терапії пацієнтів із ХЗВ, що сприяє зменшенню тяжкості перебігу захворювання, покращенню симптомів і підвищенню якості життя.

За матеріалами: Nicolaidis A., Lobastov K., Mansilha A. et al. Effectiveness of micronized purified flavonoid fraction on venous symptoms and signs in patients at all stages of chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis. Part I: symptoms. *Int Angiol.* 2025 Dec; 44 (6): 445-468. Part II: signs. *Int Angiol.* 2025 Dec; 44 (6): 469-485.

Підготувала Людмила Суржко

### ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку представлений препарат **Нормовен 1000** (АТ «Київський вітамінний завод»), одна таблетка якого містить 1000 мг **МОФФ**. **Нормовен 1000** чинить венотонічну й ангіопротекторну дію, зменшує розтяжність вен і веностаз, покращує мікроциркуляцію, знижує проникність капілярів, підвищує їхню резистентність, поліпшує лімфатичний дренаж шляхом збільшення лімфатичного відтоку. **МОФФ** (**Нормовен 1000**) має найвищий ступінь та клас доказовості серед веноактивних засобів. Це дозволяє успішно застосовувати **Нормовен 1000** для усунення симптомів венолімфатичної недостатності. Рекомендована доза для пацієнтів із ХЗВ – 1 таблетка/добу зранку під час їди; тривалість терапії визначає лікар залежно від перебігу захворювання.

## Нормовен 1000



### Турбується про судини!

- ЛІКВИДУЄ ВЕНОЗНИЙ СТАЗ
- ЗАБЕЗПЕЧУЄ НЕОБХІДНУ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЮ
- ПОЛІПШУЄ ЛІМФАТИЧНИЙ ДРЕНАЖ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу «Нормовен 1000» РП. UA/19787/01/01 від 15.12.2022. Склад діючої речовини: мікронізована очищена флавоноїдна фракція/МОФФ. 1 таблетка містить 1000 мг мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, у вигляді діюсміни і гесперидину (під назвою гесперидину мають на увазі суміш флавоноїдів: гесперидину, зорофілну, лімарину, діосметину) у співвідношенні 9:1; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, желатин, магнію стеарат, натрію крохмалігліколят (тип А), тальк, вода очищена; оболонка: натрію лаурилсульфат; гліцерин; суміш для плівкового покриття Опрафу II Оплаге: гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), лактоза, моногідрат, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь (макрогол); заліза оксид жовтий (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172). Показання. Симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності (важкість у ногах, біль, нічні судоми, набряки, трофічні порушення, включаючи варикозні виразки). Симптоматичне лікування геморою. Побічні реакції. При застосуванні мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції спостерігалися побічні ефекти помірної інтенсивності, головним чином з боку кишково-шлункового тракту (діарея, диспепсія, нудота, блювання). Повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ );  $< 1/10000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (неможливо визначити за наявною інформацією). З боку нервової системи: рідко: запаморочення, головний біль, нездужання. З боку шлунково-кишкового тракту: часто: діарея, диспепсія, нудота, блювання; нечасто: колік; частота невідома\*: біль в абдомінальній ділянці. З боку шкіри та підшкірної клітковини: рідко: свербіж, висипання, кропив'янка; частота невідома\*: вольовий набряк обличчя, губ, повік, у виняткових випадках – набряк кінцівок. Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після рестрикції лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконадглядом за позначаннями. Призначати дорослим пацієнтам. Венолімфатична недостатність. Рекомендована доза лікарського засобу становить 1 таблетку на добу вранці під час їди. Гемороїдальна хвороба. Лікування епізоду гострого геморою: по 3 таблетки на добу упродовж 4 днів, потім по 2 таблетки на добу протягом наступних 3 днів. Приймає під час їди. Добова кількість



Нормовен 1000  
МІКРОНІЗОВАНА ФРАКЦІЯ

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якісно без компромісів!

Таблетку розділити на 2-3 прийоми. Підтримуюча терапія – 1 таблетка на добу. Курс лікування. Тривалість терапії визначає лікар залежно від показання до застосування та перебігу захворювання. Діти. Дані щодо застосування лікарського засобу Нормовен 1000 дітям відсутні. Виробник, АТ «КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомитися з повним текстом чинної інструкції до лікарського засобу.

# Заліза сульфат проти заліза (III) гідроксиду полімальтозату в жінок із низькими запасами заліза: рандомізоване контрольоване дослідження

**Дефіцит заліза (ДЗ) є поширеним у світі станом, який впливає на низку важливих процесів: утворення еритроцитів, транспорт кисню, клітинне дихання, синтез ДНК і нейромедіаторів [1]. Попри дискусії щодо точних діагностичних порогових значень, ДЗ визначають як стан, що характеризується виснаженням запасів заліза та зниженням ефективності його транспорту [2].**

ДЗ достовірно частіше зустрічається в жінок: за оцінками, у світі через нього страждають ≈13-30% жінок репродуктивного віку [2]. Циклічні та регулярні втрати заліза під час менструацій – основна причина цих статевих відмінностей. ДЗ частіше виникає у жінок із рясними менструальними кровотечами [3], тоді як менопауза має захисний ефект за рахунок підвищення рівня феритину в 2-3 рази [4]. Ще вищу поширеність ДЗ спостерігають серед фізично активних жінок: його діагностують у 24-47% спортсменок [5]. Це переважно пов'язано з підвищеними втратами заліза під час фізичних навантажень (посилена потовиділення, гемоліз, мікрокровотечі зі шлунково-кишкового тракту) та зростанням рівня гемосидину на тлі навантажень, що порушує всмоктування заліза після тренувань і його реутилізацію [6].

Доступною та безпечною стратегією лікування ДЗ є пероральна терапія препаратами заліза. Найчастіше використовують сульфат двовалентного заліза ( $Fe^{2+}$ ) як ефективний засіб для відновлення запасів заліза протягом 8-12 тиж [7, 8]. Однак, попри високу ефективність, прийом препаратів сульфату  $Fe^{2+}$  супроводжується підвищеною частотою виникнення гастроінтестинальних (ГІ) побічних ефектів, зокрема закреп, нудоти та діареї [9]. Ці особливості зумовлені наявністю невосмоктаного заліза в просвіті кишечника, яке може порушувати цілісність ГІ-епітелію та сприяти розвитку оксидативного стресу [10]. Висока частота побічних дій знижує прихильність до лікування в 30-70% випадків [9]. Отже, частка жінок або змушена терпіти неприємні побічні ефекти пероральних препаратів заліза, або взагалі уникає лікування.

Як альтернативу використовують полімальтозні комплекси гідроксиду заліза (ПКГЗ), які дещо покращують переносимість. ПКГЗ – комплекси тривалентного заліза ( $Fe^{3+}$ ) з полісахаридом, у яких іони заліза зв'язані з полімальтозою. Всмоктування таких засобів відбувається після відновлення  $Fe^{3+}$  до  $Fe^{2+}$  [11] або шляхом ендцитозу інтактного комплексу через слизову оболонку кишечника [12]. Хоча механізми абсорбції ще недостатньо вивчені, вважають, що вони дозволяють мінімізувати кількість вільного циркулюючого заліза, знизити активність оксидативного стресу [11] та, ймовірно, покращити ГІ-переносимість [13]. Докази ефективності ПКГЗ залишаються суперечливими: деякі дослідження демонструють зіставний зі сульфатом  $Fe^{2+}$  вплив на гематологічні показники [14], тоді як інші свідчать про нижчу результативність [15]. Результати метааналізу, заснованого на даних 6 досліджень, проведених за участю дорослих (n=557; з яких 319 осіб отримували ПКГЗ, 238 – сульфат  $Fe^{2+}$ ), констатували зіставне зростання рівня гемоглобіну при застосуванні обох препаратів [13]. Однак лише в 3 дослідженнях оцінювали рівень феритину як кінцеву точку; саме в них повідомлялося про менш ефективне відновлення запасів заліза на тлі застосування ПКГЗ. Окрім того, більшість досліджень ПКГЗ проведена в специфічних популяціях (діти, вагітні, амбулаторні пацієнти [13]), що утруднює поширення отриманих даних на загальну популяцію із ДЗ.

Хоча прийом ПКГЗ асоційований з меншою частотою побічних ефектів, властивих препаратам сульфату  $Fe^{2+}$ , здатність ПКГЗ ефективно відновлювати запаси заліза та покращувати його обмін залишається остаточно невизначеною, особливо в здорових жінок. Мета цього дослідження полягала в оцінці ефективності та переносимості 12-тижневої терапії сульфатом  $Fe^{2+}$  і ПКГЗ у змішаній когорті жінок із різним ризиком розвитку ДЗ, а також субоптимальними запасами заліза.

## Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь жінки, які відповідали таким критеріям включення:

- жінки-спортсменки командних або витривалих видів спорту віком 18-45 років;
- жінки репродуктивного віку (менопаузальні) віком 18-45 років, які підтримують рекомендований дорослим

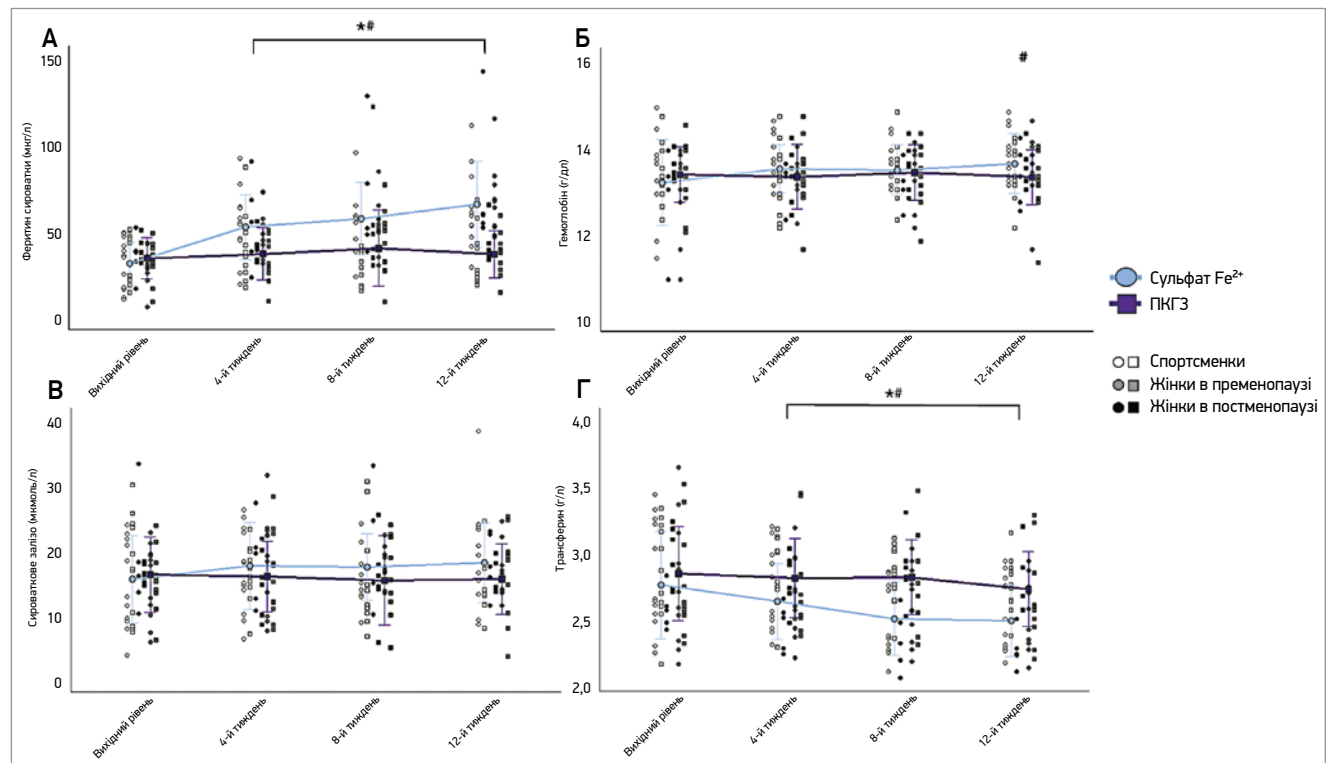


Рис. 1. Рівні сироваткового феритину (А), гемоглобіну (Б), сироваткового заліза (В) та трансферину (Г) у групах сульфату  $Fe^{2+}$  та ПКГЗ після 12-тижневого лікування. Дані наведені як середні значення ± стандартне відхилення

рівень фізичної активності (>150 хв помірної інтенсивності протягом тижня [16]);

- постменопаузальні жінки (віком >40 років), які також дотримуються зазначеного рівня фізичної активності.

Критерії виключення: вагітність, використання засобів гормональної контрацепції або гормональна замісна терапія, хронічні захворювання (цукровий діабет, онкологічна патологія, серцево-судинні захворювання), а також нещодавнє внутрішньовенне введення препаратів заліза (протягом 12 тиж до залучення в дослідження).

Порівнювали ефективність двох пероральних препаратів заліза:

- сульфату  $Fe^{2+}$  з вітаміном С, який призначали щодня по 1 таблетці, яка містила 325 мг сульфату  $Fe^{2+}$  (що еквівалентно 105 мг елементарного заліза) та аскорбат натрію (що еквівалентно 500 мг вітаміну С);
- комплексу заліза (III) гідроксиду полімальтозату, препарат приймали щодня по 1 таблетці, яка містить 370 мг заліза полімальтозату (що еквівалентно 100 мг елементарного заліза).

Первинною кінцевою точкою вважали сироваткову концентрацію феритину після 12 тиж прийому препаратів. Вторинними кінцевими точками були рівень гемоглобіну, сироваткове залізо, трансферин, частота і вираженість ГІ-симптомів протягом 12 тиж.

Отримані результати зазнали ретельного статистичного аналізу. Статистично значущими вважали відмінності за умови  $p \leq 0,05$ .

## Результати

Із 63 жінок, залучених до дослідження, 57 повністю завершили всі його етапи; їхні дані були включені в аналіз. Причинами вибуття з дослідження стали перехід на внутрішньовенне введення заліза (n=2, група ПКГЗ), виражені ГІ-симптоми (n=2, група сульфату  $Fe^{2+}$ ) та втрата для подальшого спостереження (по 1 учасниці в кожній групі).

## Прихильність до лікування

Рівень прихильності до прийому препаратів становив 94,9% (діапазон: 74,8-100%) у групі сульфату  $Fe^{2+}$  та 94,4% (діапазон: 78,6-100%) у групі ПКГЗ (міжгрупова різниця статистично недостовірна:  $p=0,764$ ). Учасниці приймали сульфат  $Fe^{2+}$  та ПКГЗ майже в однаковий ранковий час: 09:58±3 год 38 хв і 09:49±4 год 11 хв ( $p=0,935$ ). Більшість учасниць приймали ліки протягом 30 хв після їди (сульфату  $Fe^{2+}$  – 55,0%; ПКГЗ – 56,8%;  $p=0,254$ ), однак жінки, які отримували сульфат  $Fe^{2+}$ , частіше приймали препарат натще порівняно із ПКГЗ (31 vs 27%;  $p=0,011$ ).

## Первинна кінцева точка

Щодо рівня феритину спостерігався статистично значущий взаємозв'язок між типом препарату та часом ( $p<0,001$ ) (рис. 1). На початковому етапі достовірні міжгрупові відмінності у вмісті феритину не спостерігали ( $p=0,306$ ), але вони виявилися та стали значущими через 4 тиж лікування та зберігалися на 8-му та 12-му тижні лікування ( $p=0,002$ ;  $p<0,001$  та  $p<0,001$  відповідно). Прийом сульфату  $Fe^{2+}$  протягом 12 тиж забезпечував значно краще відновлення запасів заліза (+109%) порівняно із ПКГЗ (+7%). Схожий результат ( $p<0,001$ ) отримано при визначенні скоригованого рівня феритину за методом BRINDA (з урахуванням впливу запалення): в групі сульфату  $Fe^{2+}$  рівень зріс на 115% ( $p<0,001$ ), тоді як у групі ПКГЗ зміни не досягли статистичної значущості (+6%;  $p=0,496$ ).

## Вторинні кінцеві точки

**Біомаркери, пов'язані зі статусом заліза.** Показники обміну заліза та параметри червоної крові наведено на рисунку 1. Щодо рівня гемоглобіну спостерігалася статистично значуща взаємодія між типом препарату та часом ( $p=0,010$ ): через 12 тиж у групі сульфату  $Fe^{2+}$  спостерігали зростання вмісту гемоглобіну (3,0%;  $p<0,001$ ), тоді як у групі ПКГЗ змін цього показника не було (-0,7%;  $p=0,888$ ). Схожий зв'язок між препаратом і часом зафіксований для трансферину ( $p=0,004$ ); на початковому етапі достовірних міжгрупових відмінностей не спостерігали ( $p=0,236$ ), однак вони з'явилися через 4, 8 та 12 тиж ( $p=0,049$ ,  $p<0,001$  та  $p=0,003$  відповідно) лікування. Так, у групі сульфату  $Fe^{2+}$  рівень трансферину знизився (-9,9%;  $p<0,001$ ), тоді як у групі ПКГЗ значущих змін не виявлено (-4,3%;  $p=0,058$ ). Ефект взаємодії також спостерігався для гематокриту ( $p=0,037$ ): у групі сульфату  $Fe^{2+}$  показники залишалися стабільними протягом 12 тиж (-1,0%;  $p=0,887$ ), тоді як у групі ПКГЗ спостерігали його зниження (-4,5%;  $p<0,001$ ). Не виявлено статистично значущих відмінностей між трьома когортами учасниць (спортсменки, жінки репродуктивного та постменопаузального віку) для більшості показників обміну заліза, зокрема сироваткового феритину ( $p=0,270$ ), гемоглобіну ( $p=0,681$ ), сироваткового заліза ( $p=0,769$ ) та трансферину ( $p=0,713$ ).

**ГІ-симптоматика.** ГІ-симптоми реєстрували в більшій частці днів у групі сульфату  $Fe^{2+}$  (27±21%) порівняно із ПКГЗ (21±20%) ( $\chi^2=25,78$ ;  $p<0,001$ ). У групі ПКГЗ також спостерігали нижчу частоту виникнення ГІ-симптомів протягом доби (28%) порівняно із групою сульфату  $Fe^{2+}$  (33%;  $p<0,001$ ). Виявлено статистично значущі відмінності між когортами в частоті появи ГІ-симптомів: найчастіше вони турбували жінок репродуктивного віку (42%), дещо рідше – спортсменок (28%), найрідше – постменопаузальних жінок (10%;  $p<0,001$ ). Вираженість симптомів відрізнялася між групами ( $p=0,003$ ): у групі сульфату  $Fe^{2+}$  ймовірність

виникнення легких симптомів була вищою в 1,21 раза (1,01-1,43;  $p=0,034$ ), помірно виражених – у 1,40 раза (1,14-1,72;  $p=0,001$ ), тяжких – у 2,55 раза (1,65-4,03;  $p<0,001$ ) порівняно із ПКГЗ. Загалом у групі сульфату  $Fe^{2+}$  частіше спостерігали більш рідкі випорожнення порівняно із ПКГЗ ( $4\pm 1$  vs  $3\pm 1$  умовних одиниць;  $p=0,029$ ); із часом цей показник не змінювався ( $p=0,803$ ).

Розподіл симптомів відрізнявся між групами. Частота печії ( $p=0,186$ ) та абдомінального болю ( $p=0,534$ ) була схожою в обох групах. У групі сульфату  $Fe^{2+}$  частіше спостерігали здуття ( $p<0,001$ ), закреп ( $p<0,001$ ) та інші симптоми ( $p=0,014$ ) порівняно із ПКГЗ, тоді як нудоту частіше реєстрували в групі ПКГЗ ( $p<0,001$ ). До категорії «інші симптоми» належали головний біль, біль у попереку, втома, подразнення кишечника, метеоризм.

**Тренувальне навантаження.** Протягом 12-тижневого лікування учасниці групи сульфату  $Fe^{2+}$  частіше виконували фізичні навантаження (68,4% днів) порівняно із групою ПКГЗ (61,6%;  $p<0,001$ ) (рис. 2).

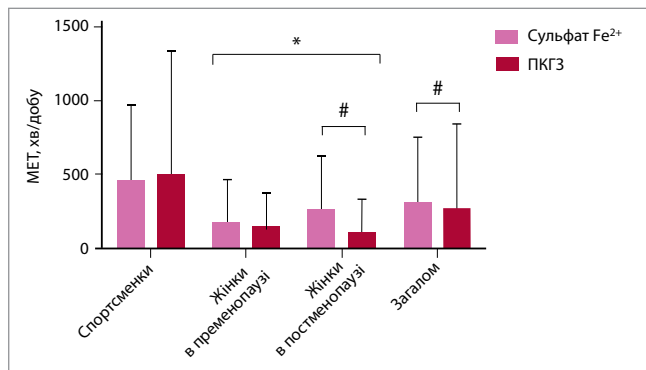


Рис. 2. Середня кількість MET хв/добу на тлі лікування сульфатом  $Fe^{2+}$  та ПКГЗ у різних когортах. Дані наведені як середні значення  $\pm$  стандартне відхилення

Учасниці групи сульфату  $Fe^{2+}$  виконували в середньому 5,2 тренувальні сесії на тиждень (середня тривалість 77,9 хв), тоді як у групі ПКГЗ цей показник становив 4,5 сесії на тиждень (середня тривалість 69,3 хв). Попри відсутність статистично значущих міжгрупових відмінностей у загальній тривалості фізичного навантаження ( $p=0,117$ ), у групі сульфату  $Fe^{2+}$  кількість MET хв/добу достовірно перевищувала таку в групі ПКГЗ ( $p=0,001$ ).

**Прогнозування ефективності терапії.** Для прогнозування ефективності терапії, яку оцінювали за динамікою рівня феритину (%), використали множинну лінійну регресію для аналізу впливу таких факторів: прихильність до лікування, ГІ-симптоматика, тип призначеного препарату, когорта, споживання заліза з їжею, менструальний статус, початкові показники обміну заліза та MET хвилини.

Після покрокового виключення менш значущих факторів сформована фінальна модель, яка була статистично значущою ( $p<0,001$ ) та пояснювала 48,1% варіабельності результатів лікування.

- Були визнані статистично значущими лише два фактори:
  - початковий рівень феритину ( $p<0,001$ ) – його низькі початкові значення асоціювалися з вираженішим зростанням феритину;
  - призначений препарат заліза ( $p<0,001$ ) – застосування сульфату  $Fe^{2+}$  забезпечувало суттєвіше збільшення рівня феритину порівняно із ПКГЗ.

Жоден інший фактор не чинив статистично значущого впливу на ступінь відновлення запасів заліза при пероральній терапії ( $p>0,05$ ).

### Обговорення

Це 12-тижневе дослідження показало, що прийом сульфату  $Fe^{2+}$  є ефективнішим у відновленні запасів заліза в крові (подвоєння рівня феритину та деяке підвищення гемоглобіну) в жінок із ДЗ, ніж ПКГЗ. Водночас застосування ПКГЗ асоційоване з меншою кількістю та меншою вираженістю ГІ-симптомів. Відмінностей у відповіді на терапію між спортсменками, жінками репродуктивного та постменопаузального віку не зафіксовано. Отримані результати свідчать, що сульфат  $Fe^{2+}$  має залишатися препаратом вибору для корекції ДЗ, а наявні рекомендації можна застосовувати для практично здорових жінок. Водночас необхідно шукати додаткові підходи до зменшення побічних дій з метою посилення прихильності до терапії сульфатом  $Fe^{2+}$ .

Хоча доступні різні пероральні препарати тривалентного заліза ( $Fe^{3+}$ ), зокрема цитрат заліза та пірофосфат заліза, ПКГЗ залишаються однією з найчастіше призначуваних форм у світі. Їхня популярність пов'язана з даними про меншу частоту ГІ-симптомів порівняно із сульфатом  $Fe^{2+}$  [13], що може потенційно покращувати прихильність до лікування. Це підтверджується й нашими результатами: в групі ПКГЗ спостерігали меншу вираженість та меншу загальну кількість ГІ-симптомів порівняно із групою сульфату  $Fe^{2+}$ .

Однак, хоча переносимість терапії є важливою, особливо з огляду на прихильність до лікування, вона не має переважати ефективність. Отримані нами дані чітко демонструють, що 12-тижневий прийом сульфату  $Fe^{2+}$  забезпечує підвищення

рівнів феритину та гемоглобіну, тоді як ПКГЗ чинить мінімальний вплив на ці показники. Обидві групи демонстрували схожий рівень прихильності до лікування та приймали препарати в схожих умовах (разом з їжею, в однакові години), що виключає ці фактори як причину відмінностей у результатах.

### Висновки

У жінок зі зниженими запасами заліза 12-тижневий прийом сульфату  $Fe^{2+}$ , що містить вітамін С, забезпечував більш значуще відновлення сироваткового рівня феритину порівняно із ПКГЗ, однак супроводжувався вищою частотою та більшою вираженістю ГІ-симптомів. Терапія ПКГЗ краще переносилася, але виявилася переважно неефективною для відновлення запасів заліза в цій популяції. Отримані результати підтверджують рекомендації ВООЗ щодо подальшого використання двовалентного заліза ( $Fe^{2+}$ ) (передусім сульфату, фумарату або глюконату заліза) для лікування ДЗ [39]; наші дані водночас підкреслюють клінічно значущу різницю між ефективністю та переносимістю при виборі пероральних форм заліза. Низька переносимість сульфату  $Fe^{2+}$  може зумовлювати зниження прихильності до терапії, отже, й гірші результати, тому лікування ДЗ потребує індивідуалізованого підходу з урахуванням уподобань пацієнтки та співвідношення користь/ризик; можливе застосування внутрішньовенних форм заліза за клінічними показаннями.

Стаття друкується в скороченні.

McKay A. et al. Oral ferrous sulphate supplementation has greater efficacy, but lower tolerance than iron (III)-hydroxide polymaltose complexes in exercising women with low iron stores. Clin Nutr. 2026; 58: 106594. doi: 10.1016/j.clnu.2026.106594.

Переклала з англ. Тетяна Можина

### ДОВІДКА «ЗУ»

Сорбіфер Дурулес (компанія Egis) – пероральний препарат, кожна таблетка якого містить 320 мг заліза сульфату (що відповідає 100 заліза двовалентного) у поєднанні з 60 мг аскорбінової кислоти (вітамін С). Сульфат  $Fe^{2+}$  характеризується високою біодоступністю та залишається терапією першої лінії при ДЗ, тоді як вітамін С підвищує його розчинність і сприяє ефективнішому всмоктуванню.

З огляду на дані про високу ефективність сульфату  $Fe^{2+}$ , але обмежену переносимість особливу увагу привертають лікарські форми, що дозволяють модифікувати профіль вивільнення заліза та зменшити частоту виникнення та тяжкість ГІ-симптомів. Технологія Durules®, що застосовується у виробництві Сорбіфер Дурулес, забезпечує контрольоване вивільнення заліза з полімерної матриці. Зазначена технологічна особливість має клінічно важливе значення: завдяки цьому зменшуються пікові концентрації вільного заліза в просвіті кишечника, що є одним із ключових факторів розвитку побічних ГІ-ефектів. Рівномірніше вивільнення заліза створює передумови для кращої переносимості терапії без втрати ефективності.

Сорбіфер Дурулес застосовують для лікування і профілактики ДЗ, зокрема в жінок репродуктивного та постменопаузального віку, в інших осіб із підвищеною потребою в залізі.

**Сорбіфер Дурулес**  
Заліза сульфат / кислота аскорбінова

Віт. С 60 мг  
Fe<sup>2+</sup> 100 мг

1-2 рази на добу

Сорбіфер Дурулес  
Sorbifer® Durules®  
Заліза сульфат, кислота аскорбінова

Сорбіфер Дурулес  
Sorbifer® Durules®  
Заліза сульфат, кислота аскорбінова

Сорбіфер Дурулес  
Заліза сульфат, кислота аскорбінова

Віт. С 60 mg

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.  
Склад: 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової; Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. Показання: профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, стеноз стравоходу, диспепсія, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Код АТХ В03А Е10. Р.Л. № ІА/0498/01/01. Умови відпуску. За рецептом. Виробник: ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування. Контакти представництва виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-1. Тел.: +38 (044) 496 05 38, факс: +38 (044) 496 05 38. ІА\_СОРБ\_25/26\_Р\_1

О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

## Фізіологічні антикоагулянти в організмі людини та механізм їхньої дії

Продовження. Початок на стор. 22.

### Кофактор для APC

Спостерігається слабка протеолітична активність APC за відсутності взаємодії з PS. Дослідження показали необхідність участі таких доменів PS, як TSR, EGF1 та EGF2 для APC [36-38].

### Взаємодія PS із FV, FVa та FXa

Цікаво, що зимогенна форма FV може діяти як антикоагулянт, утворюючи комплекс із PS для посилення PS-APC-опосередкованої протеолітичної інактивації FVa.

### Генна регуляція та PS

Ген PS розташований на третій хромосомі 3q11.2 і складається з 15 екзонів, 14 інтронів [39, 40]. 5'-промоторна ділянка гена PS містить сайти зв'язування факторів транскрипції, як-от Sp1, рецептор естрогену (ER), ізоформа прогестерону B (PR-B), FOXA2, CRE/ATF, NFY, STAT3 і C/EBPβ. PS також регулюється гормонами – прогестероном та естрогеном [41]. Прогестерон сприяє експресії PS на 25%, тоді як естроген пригнічує її.

### Референтні значення

Вміст PS залежить від статі, гормонального фону; змінюється з віком. Нормальні рівні в плазмі – 65-135%. Отже, PS відіграє важливу роль у запобіганні утворенню тромбів. За його дефіциту баланс у системі згортання крові зсувається в бік гіперкоагуляції.

### Недостатність PS

Недостатність PS може мати набутий чи спадковий характер.

### Зниження PS

**Набутий дефіцит.** Зниження концентрації у плазмі вільного PS може відбуватися при аутоімунних, гострих запальних захворюваннях або хронічних загостреннях. Це пояснюється збільшенням рівня C4-компонента комплементу, отже, й C4b-білка C4bBP. Частина пов'язаного з ним PS збільшується, а вільного – знижується. В разі хвороб нирок, що супроводжуються нефротичним синдромом, також порушується співвідношення між вільною та загальною формами PS через втрату вільної. Тяжкі ураження печінки, гіповітаміноз вітаміну K, терапія варфарином призводять до порушення вітамін-K-залежного синтезу PS. Рівень PS може також знижуватися за вагітності, ДВЗ-синдрому, деяких системних захворювань (червоний вовчак), лікування L-аспарагіназою, прийому естрогенів (оральних контрацептивів). Ступінь збільшення ризику тромботичних ускладнень при набутому дефіциті невідомий.

**Спадковий дефіцит.** Серйозніше клінічне значення має спадковий дефіцит PS. Ген, що кодує цей білок, знаходиться на третій хромосомі. Наразі описано ≈200 різних його мутацій. Недостатність PS успадковується автосомно-домінантно та є рідкісним захворюванням. Людина отримує від кожного з батьків по одному варіанту (алелю) гена PS. Якщо мутація має місце в обох алелях, це свідчить про гомозиготну форму захворювання. Вона зустрічається вкрай рідко (нині в літературі описано лише два випадки), проявляється в новонароджених і характеризується розвитком тяжкого дисемінованого зсідання крові. При гетерозиготному варіанті один з алелів нормальний, а другий відсутній або має мутацію, що призводить до синтезу лише 50% нормального PS (кількісна та якісна недостатність). Гетерозиготний дефіцит PS у 10 разів збільшує ризик виникнення венозних та артеріальних тромбозів, а також різноманітних ускладнень вагітності (повторні викидні, преєклампсія, еклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку плода). Залежно від умісту в крові загальної кількості PS та його вільної форми розрізняють 3 типи спадкового дефіциту: I тип (кількісна

недостатність) – знижений рівень загальної та вільної форм PS; II тип (якісна недостатність) – нормальний рівень загальної та вільної форм, проте є функціональна недостатність; III тип – зниження вільної форми за нормальної кількості загальної.

### Підвищення PS

Підвищений рівень вільного PS зазвичай не пов'язаний з медичною проблемою та вважається клінічно незначущим.

### Тромбомодулін

Білок ТМ уперше був ідентифікований С. Esmon і W. Owen у 1981 р. [42]. Він є трансмембранним глікопротеїном і кодується безінтронним геном (THBD); розташований на хромосомі 20p12-сеп.2. ТМ відіграє центральну роль для нормального функціонування всіх органів, оскільки експресується ендотеліальними клітинами, що вистилають усі судини (артерії, вени, капіляри та лімфатичні судини). Бере участь у регуляції зсідання крові, вродженого імунітету, запаленні та перенесенні клітин. ТМ синтезується кількома типами клітин у мишей і людини, включаючи гемопоетичні клітини-попередники, дендритні клітини, уротеліальні клітини, гладком'язові клітини судин, моноцити та макрофаги, нейтрофіли, синцитіотрофобласт плаценти, рогівку епітеліальних клітин ока, пухлинні клітини. ТМ дорослої людини складається з 557 амінокислотних залишків із молекулярною масою 74 кДа та містить 5 структурних ділянок [43-45] (рис. 5).

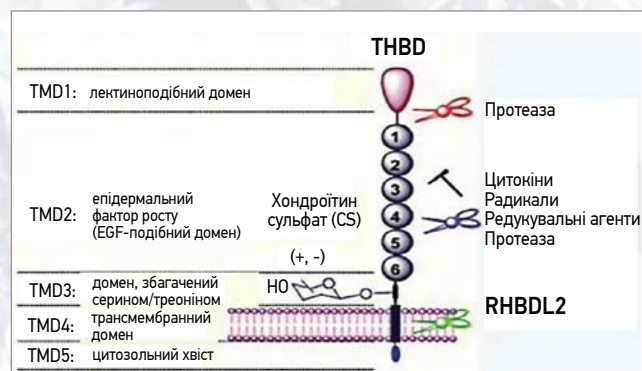


Рис. 5. Схематичне представлення 5 структурних доменів ТМ

Домен 1 з N-кінця: лектиноподібний домен (TMD1), епідермальний фактор росту (EGF-подібний домен, TMD2), домен, збагачений серином/треоніном (TMD3), трансмембранний домен (TMD4) і цитозольний хвіст (TMD5).

### Антикоагулянтна активність ТМ

ТМ (також відомий як антиген CD141) є ендотеліально-специфічним мембранним рецептором типу 1, що утворює комплекс із тромбіном; це сприяє активації PC і деградації факторів згортання Va та VIIIa, зниженню рівня тромбіну. Розчинний ТМ (sTM) був запропонований як потенційний маркер ендотеліального ушкодження. ТМ утворює високоафінний комплекс із тромбіном, що інгібує утворення фібрину. Комплекси тромбін-ТМ активують PC, APC інактивує фактори коагуляції Va і VIIIa, пригнічуючи в такий спосіб подальше утворення тромбіну (рис. 6).

### Рівень ТМ у сироватці

Крім експресії як мембранний білок на поверхні клітин, фрагменти ТМ також наявні в циркулювальній крові, сечі й інших біологічних рідинах. Ці фрагменти ТМ не мають трансмембранного домену та відомі як розчинний ТМ (sTM); продукуються з мембранного ТМ шляхом розщеплення за допомогою протеолізу або хімічного чи фізичного стресу. sTM складається із фрагментів різної молекулярної маси,

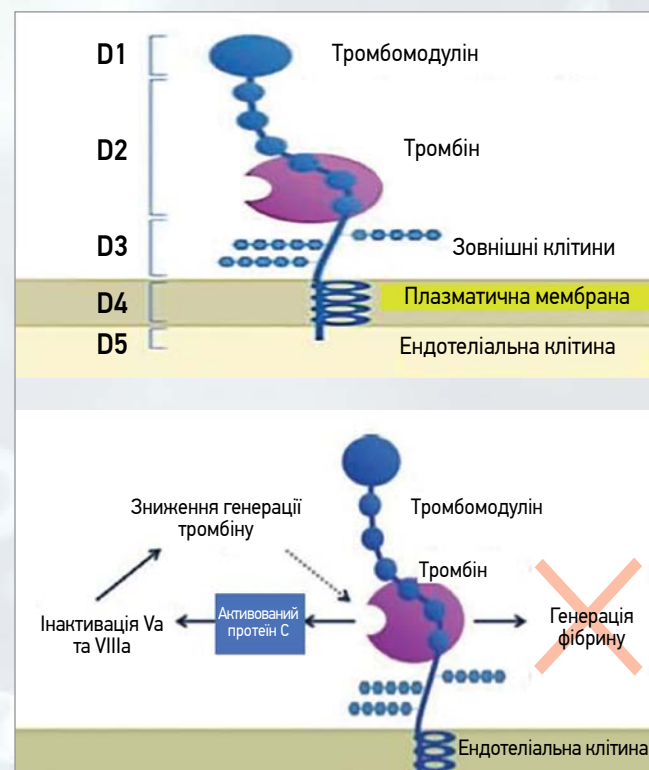


Рис. 6. Механізм дії ТМ (домени ТМ-D2 та ТМ-D3 ТМ беруть участь в інгібуванні тромбіну й активації PC)

наявність яких може змінюватися залежно від захворювання [46-48]. За різних патологій збільшується циркулювальний розчинний ТМ. Рівні ТМ коливаються від 3 до 300 нг/мл. Вважається, що нормальний рівень становить 3,1±1,3 нг/мл.

### Циркулювальний ТМ за деяких захворювань

**Гостре ушкодження легень та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС).** Патогенез ГРДС пов'язаний із серією запальних реакцій, які призводять до накопичення нейтрофілів у легенях, що викликає ушкодження ендотеліальних клітин. Легені збагачені ТМ і мають один із найвищих рівнів ТМ серед органів людини. Оскільки патогенез та клінічна картина прояву ГРДС тісно пов'язані з ушкодженням ендотеліальних клітин, sTM вивчався як можливий біомаркер тяжкості й прогресування захворювання. Було показано, що пацієнти із ГРДС мають підвищені рівні sTM у плазмі та легеневої рідині. У хворих з уже діагностованим ГРДС і в тих, хто має тяжкі ускладнення, рівні sTM були вищими порівняно з особами, котрі мали менш тяжкі прояви [49-52].

**Сепсис.** Ключову роль у патогенезі сепсису мають неконтрольовані запальні реакції, що зумовлюють ушкодження ендотеліальних клітин. Рівні sTM використовувалися як діагностичні та прогностичні показники в хворих із сепсисом. Численні дослідження показали позитивний кореляційний зв'язок між рівнями sTM та тяжкістю сепсису як у дорослих, так і в дітей [53].

**Серцево-судинні захворювання.** З'являється все більше експериментальних даних про те, що ендотеліальна дисфункція є важливим компонентом серцево-судинних захворювань та інсульту. Рівні циркулювального sTM тісно пов'язані з цими патологіями.

**Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові.** В пацієнтів із ДВЗ-синдромом рівень sTM у плазмі є майже вдвічі вищим порівняно зі здоровими людьми. sTM краще корелював із розвитком органної недостатності порівняно з t-PA, PAI-1 та vWF (фактор фон Віллебранда) [54].

**Інсульт.** Рівні sTM та vWF у плазмі визначали для оцінки ризику ішемічного та геморагічного інсультів. Більш ранне дослідження не виявило зв'язку між підвищеною концентрацією sTM та ризиком інфаркту головного мозку. Однак у пізніших роботах було підтверджено, що рівень sTM пов'язаний з лакунарним інсультом [55].

**Ожиріння.** Вивчалася концентрація sTM у плазмі в дітей та підлітків з ожирінням. Окрім визначення концентрації sTM у плазмі, досліджували також ліпідний профіль, креатинін та його кліренс. Виявлено, що концентрація sTM у плазмі в групі з ожирінням є вищою, ніж у контрольній групі [56].

**Рак.** Рівень sTM оцінювали для прогнозу під час метастазування раку. Було виявлено, що злоякісні пухлини мали значно вищу концентрацію sTM порівняно з доброякісними. Ці результати показали, що високий

рівень sTM може бути важливим предиктором метастазування та поганого прогнозу в пацієнтів із раком. sTM є молекулярним маркером-кандидатом для хворих з високим ризиком метастазування пухлини і може бути корисним для вибору відповідної стратегії лікування [57-59].

**Преєклампсія.** ТМ наявний на синцитіотрофобластах та ендотелії судинного русла, що покриває трофобластичну поверхню і є основним медіатором антикоагулянтної системи в плаценті. Minakami та співавт. уперше вивчили рівні sTM у плазмі в жінок із преєклампсією порівняно з нормальними вагітними та невагітними. Вони виявили, що рівні sTM у плазмі значно підвищено в жінок із преєклампсією порівняно з контрольною групою [60-62].

**Цукровий діабет.** Рівні sTM збільшуються в біологічних рідинах пацієнтів із діабетом, а також мають слабку позитивну кореляцію з тривалістю захворювання та кількістю ускладнень [63-66].

## Кофактор гепарину II

У 1974 р. G. Briginshaw і J. Shanberge показали, що людська плазма містить 2 гепаринзалежні інгібітори тромбіну [67, 68]. При використанні дослідниками методів гель-фільтрації та іонно-обмінної хроматографії вони ідентифікували 2 інгібітори. Один з них належав відомому білку АТ III, а другий інгібітор не реагував із фактором Ха і мав порівняно слабку антитромбінову активність. Декілька років по тому D. Tollefsen і M. Blank продемонстрували, що 125I-тромбін утворює 2 SDS-стабільні комплекси в плазмі, що містить гепарин [69]. Іншими дослідниками було зазначено, що активність КГ плазми перевищує кількість прогнозованого з огляду на концентрацію антитромбінового антигена [70, 71]. Наявність другого КГ остаточно встановили, коли інгібітор був очищений до гомогенності з плазми людини, а також показали, що він відрізняється від АТ [72].

## Біохімія ГКІІ

Ген ГКІІ (SERPIND1) ідентифіковано в різних видів хребетних, у т. ч. у людини. Матрична РНК ГКІІ значно експресується в печінці та, імовірно, є основним джерелом ГКІІ в плазмі крові. ГКІІ циркулює у плазмі людини в концентрації 1 моль/л та має період напіввиведення від 2 до 3 днів. Молекула ГКІІ людини являє собою одноланцюговий глікопротеїн, що містить 480 амінокислотних залишків, і є гомологічним АТ та іншим представникам сімейства серпінів, з якими має ідентичну амінокислотну послідовність (30%) [73]. На протипагу АТ ГКІІ впливає на кілька протеаз згортання крові, включаючи тромбін, фактор Ха і фактор ІХа. Сам собою він пригнічує тромбін дуже повільно, але швидкість різко зростає за наявності гепарину, гепаторансульфату чи дерматансульфату, а також інших природних, синтетичних або напівсинтетичних поліаніонів (деякі з них становлять фармакологічний інтерес), що призводить до стимулювання активності ГКІІ [74, 75].

## Фізіологічна функція ГКІІ

Виявлення комплексів тромбін-ГКІІ в нормальній людини в плазмі переконливо свідчить про те, що ГКІІ інгібує тромбін *in vivo* [76]. Підвищення ГКІІ виявлено в хворих зі спадковим дефіцитом АТ III та в разі вагітності. Специфічне споживання ГКІІ відзначено в хворих на еритробластичну анемію, що може бути однією з причин підвищеного ризику тромбоутворення при гемолітичних станах.

## Тромбоз

Незважаючи на значні зусилля багатьох дослідників, переконливого зв'язку між дефіцитом ГКІІ та венозним або артеріальним тромбозом не було встановлено [77]. Вважається, що основна фізіологічна функція ГКІІ може полягати не в інактивації тромбіну в кровотоку, а в контролі його утворення й активності в місці ушкодження стінки судини.

## Інгібітор тканинного шляху згортання

У 1957 р. уперше про наявність у плазмі інгібітора антиконвертину, здатного пригнічувати активацію проконвертину тромбопластином, повідомив Р. Hjord [78]. Майже через 25 років S. Carson [79]

повідомив, що ліпопротеїни плазми інгібують каталітичну активність комплексу фактор VIIa / тканинний фактор, а Dahl і співавт. продемонстрували, що антиконвертинова активність підтверджується виявленням двох високомолекулярних піків при гель-фільтрації плазми (доказ зв'язку з ліпопротеїнами плазми) [80]. Цей інгібітор спочатку мав декілька назв: антитромбопластин, антиконвертин, ТАFI, інгібітор зовнішнього шляху та ліпопротеїн-асоційований інгібітор зсідання крові. У 1991 р. підкомітет Науково-дослідного комітету зі стандартизації Міжнародного товариства тромбозу і гемостазу зупинився на назві, що використовується сьогодні, – TFPI. Хоча TFPI може відігравати додаткову роль у вродженому імунитеті, захисті від мікроорганізмів, запаленні, ангіогенезі, метаболізмі ліпідів, передачі сигналів клітинами, проліферації, міграції та апоптозі, основна його роль – участь у регуляції зсідання крові.

## Структура TFPI

TFPI має 2 ізоформи. Первинна структура TFPIα є унікальною. Зрілий білок має 276 амінокислотних залишків (32 кДа) і містить кислу амінокінцеву ділянку. В молекулі TFPIβ відсутні домені кунітца-3 й основні карбоксикінцеві домені TFPIα, а замість них міститься карбоксикінцева послідовність зі 42 амінокислот. Передбачається, що ця карбоксикінцева послідовність виявляє протеолітичне розщеплення пептиду. Молекулярна маса TFPIβ є меншою, ніж TFPIα (22 проти 32 кДа) (рис. 7).

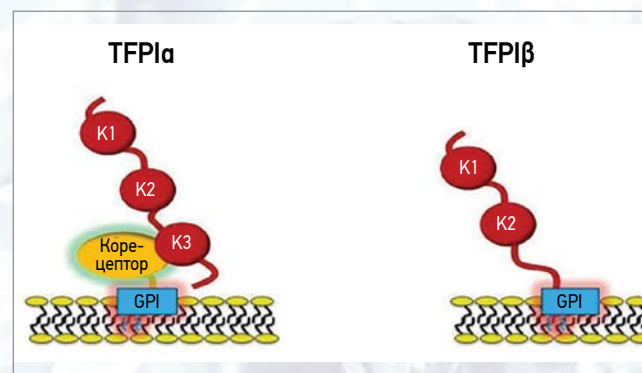


Рис. 7. Структура TFPIα і TFPIβ

## TFPI в плазмі

Середня концентрація TFPI в плазмі здорових людей становить  $\approx 70$  нг/мл (1,6 нМ) [81]. Більшість циркулювального TFPI пов'язана з ліпопротеїнами ( $\approx 80\%$ ). Підвищений рівень TFPI спостерігається за порушення ліпідного обміну (83-86). Найвищий уміст TFPI характерний для типів Іа і Іб гіперліпідемії, що обумовлено підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності, який є основним носієм TFPI в плазмі.

## Антикоагулянтна функція TFPI

Антикоагулянтна функція TFPI включає FXa-залежне інгібування TF/FVIIa. TFPI безпосередньо інгібує початкову фазу коагуляції, що включає оборотне інгібування FXa. Після утворення комплексу TF/FVIIa циркулювальний зимоген FX зв'язується з TF/FVIIa (рис. 8, 1) і згодом активується (рис. 8, 2). Після активації FXa може дисоціювати (рис. 8, 3а) від активувального комплексу. Потім FXa може виявляти свою прокоагулянтну функцію чи альтернативно ставати інактивованим клітинно-асоційованим або плазматичним TFPI

через свій другий домен Кунітца. Цей комплекс тепер може повторно зв'язатися з TF/FVIIa (рис. 8, 4) з першим доменом Кунітца TFPI, який зв'язується з активним центром FVIIa. Хоча це описують як двостадійний процес, перевага надається моделі, згідно з якою TFPI зв'язує та інактивує TF-FVIIa/FXa перед вивільненням FXa (рис. 8, 3b/4). У кожному випадку виходить неактивний четвертинний комплекс (рис. 8).

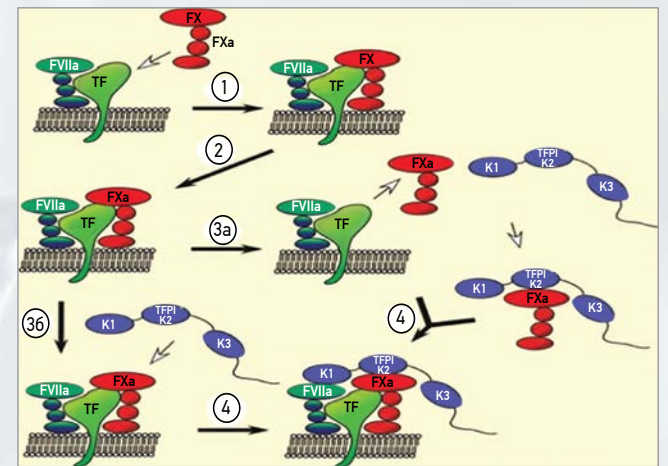


Рис. 8. Схема пригнічення TF-залежної коагуляції за допомогою TFPI

Низка клінічних та експериментальних досліджень свідчить про важливу роль TFPI в регуляції початкових стадій згортання крові та підтримці стаціонарного рівня активації згортання. Хоча TFPI не є білком гострої фази, деяке підвищення його рівня спостерігається в літніх людей, у III триместрі вагітності, при порушеннях ліпідного обміну й в онкологічних хворих.

## Гепарин

Гепарин є одним із найстаріших біологічних антикоагулянтів, які використовуються в клінічній медицині. Його антитромботичні властивості було виявлено >100 років тому. Гепарин – гетерогенна суміш сульфонованих полісахаридів (глікоз-аміногліканів) з антикоагулянтною дією, яка міститься переважно в гранулах базофільних гранулоцитів і опасистих клітинах. У нормі він наявний в організмі (продукується опасистими клітинами, зустрічається здебільшого в печінці, легенях та кишечнику). Гепарин отримують екстракцією зі слизової оболонки кишечника свиней і легень великої рогатої худоби. Гепарин перетворює АТ на антикоагулянт негайної дії. З фібриногеном, плазміном і адреналіном утворює комплекси, що мають протизгортальну та фібринолітичну дію. У малих концентраціях пригнічує реакцію між факторами ІХа, VIII, автокаталітичну активацію тромбіну та дію фактора Ха. У високих концентраціях інгібує коагуляцію в усіх фазах, у т. ч. тромбін-фібриногену. Гальмує деякі функції тромбоцитів. Гепарин чинить свою дію лише за наявності повноцінного АТ у крові; в плазмі рекомендується визначати його з метою моніторингу гепаринотерапії, визначення резистентності хворих до гепарину. Протягом століття після його виявлення гепарин успішно застосовувався в різних клінічних ситуаціях і продовжує залишатися одним з антикоагулянтів, які найчастіше використовуються сьогодні. Було досягнуто певних успіхів у розумінні механізму дії та спектра його біологічної активності [87].

## ВИСНОВКИ

Фізіологічні антикоагулянти – інгібітори факторів зсідання. Антикоагулянти гальмують, припиняють або пригнічують дію активних факторів системи згортання, чим підтримують рівновагу в системі гемостазу, перешкоджаючи внутрішньосудинному згортанню крові. Фізіологічні антикоагулянти розподіляють на первинні та вторинні. Первинні завжди наявні в крові, а вторинні утворюються внаслідок коагуляційних реакцій. Збереження крові в рідкому стані та регуляція швидкостей взаємодії факторів у всі фази коагуляції багато в чому визначаються наявністю в кровотоку природних речовин, що мають антикоагулянтну активність. Рідкий стан крові забезпечує рівновагу між факторами, що активують згортання крові, та факторами, які перешкоджають його розвитку, причому останні не виокремлюються у функціональну систему, адже реалізація їхніх ефектів найчастіше є неможливою без участі прокоагулянтних факторів. Речовини, що мають антикоагулянтну активність, постійно синтезуються в організмі та з певною швидкістю виділяються до кровотоку. До них належать АТ III, РС і S, ТМ, КГІІ, ТАFI тощо. Природні антикоагулянти чинять виражену дію на всі фази згортання крові, тому дослідження їхньої концентрації та активності при порушеннях згортання крові є дуже важливим.

# Переваги монотерапії едоксабаном над подвійною анти тромботичною терапією при фібриляції передсердь у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця

Нові дані дослідження EPIC-CAD



У травні цього року опубліковано нові результати дослідження EPIC-CAD, які можуть суттєво змінити підходи до анти тромботичної терапії у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) та стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС). Розширений аналіз показав, що пероральна антикоагулянтна монотерапія едоксабаном за 12 міс зменшила загальний тягар первинних і повторних несприятливих клінічних подій, включаючи кровотечі, на 52% порівняно з подвійною анти тромботичною терапією (едоксабан + 1 антиагрегантний засіб) [1]. Додатковий аналіз підтвердив переваги монотерапії едоксабаном як при пароксизмальній, так і при непароксизмальній формі ФП [2].

## Передумови

ФП та ІХС – два найпоширеніші серцево-судинні захворювання; їхнє поєднання дедалі частіше зустрічається в людей літнього віку. Кожен стан незалежно спричиняє значну захворюваність та смертність, а їхнє поєднання ускладнює терапевтичні рішення. ФП пов'язана із ~5-разовим збільшенням ризику ішемічного інсульту, для запобігання якому стандартною стратегією є довготривала пероральна антикоагулянтна терапія. ІХС є проявом атеросклерозу, для якого анти тромботична терапія – основа вторинної профілактики. Ведення пацієнтів із ФП і стабільною ІХС потребує балансування подвійних цілей профілактики інсульту та зменшення коронарних подій, а також мінімізації підвищеного ризику кровотечі, що виникає унаслідок комбінованої анти тромботичної терапії. Дослідження EPIC-CAD продемонструвало, що монотерапія едоксабаном зумовлює нижчий ризик смертності від будь-якої причини, інфаркту міокарда, інсульту, системної емболії, незапланованої термінової реваскуляризації або великої кровотечі чи клінічно значущої невеликої кровотечі через 12 міс порівняно з подвійною анти тромботичною терапією. Однак первинний результат базувався на часі до першої клінічної події, не враховуючи подальші події, що спричиняє недооцінку справжнього тягаря захворювання. Новий аналіз даних дослідження EPIC-CAD проводився для того, аби визначити, чи пов'язана монотерапія едоксабаном із нижчим ризиком загальних клінічних подій, що включають перші та рецидивні випадки [1]. Паралельно проводили запланований аналіз кінцевих точок залежно від клінічної форми ФП – пароксизмальній або непароксизмальній [2].

## Дизайн і популяція дослідження EPIC-CAD

EPIC-CAD – багатоцентрове відкрите, замасковане для експертів, рандомізоване дослідження, в якому порівнювали монотерапію едоксабаном із подвійною анти тромботичною терапією в пацієнтів із ФП і стабільною ІХС. Залучали дорослих пацієнтів, які відповідали таким критеріям включення: будь-яка форма ФП; оцінка ризику інсульту за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ ; стабільна ІХС, що визначалася як хронічний коронарний синдром, раніше лікований черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ) або аортокоронарним шунтуванням (АКШ) щонайменше за 6 міс до участі в дослідженні, гострий коронарний синдром, раніше лікований ЧКВ або АКШ щонайменше за 12 міс до участі, або анатомічно підтверджена ІХС ( $\geq 50\%$  стеноз великої епікардіальної коронарної артерії). Ключові критерії виключення: протипоказання до анти тромботичних препаратів, внутрішньочерепна кровотеча в анамнезі, протези серцевих клапанів або мітральний стеноз середнього чи тяжкого ступеня, тяжка печінкова дисфункція або тяжка ниркова недостатність. Оцінювали ризик кровотечі на початку дослідження за шкалою HAS-BLED.

Учасників рандомізували у співвідношенні 1:1 для отримання або монотерапії едоксабаном

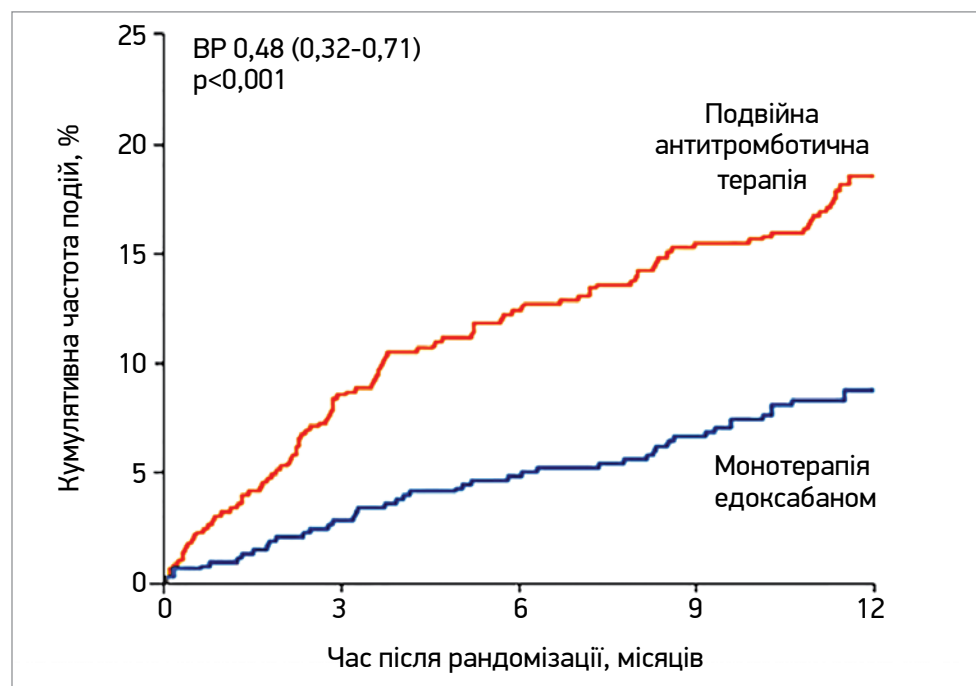


Рис. 1. Кумулятивна частота подій у кожній групі лікування протягом періоду дослідження  
Примітка: середню кумулятивну функцію загальних чистих несприятливих клінічних подій (NACE) оцінювали за допомогою непараметричного методу Нельсона – Алена. NACE включали смерть від будь-якої причини, кровотечі (значні або клінічно значущі незначні кровотечі) та ішемічні події (ішемічний інсульт, системна емболія, інфаркт міокарда або термінова реваскуляризація).

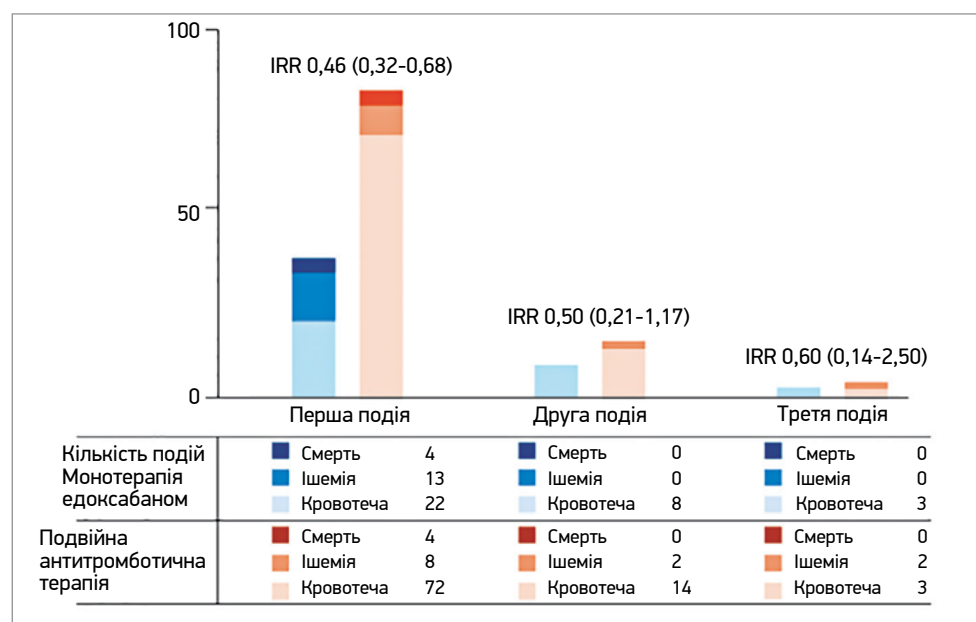


Рис. 2. Кількість перших і подальших чистих несприятливих клінічних подій у групах монотерапії едоксабаном та подвійної анти тромботичної терапії протягом періоду дослідження

у стандартній дозі, або подвійної анти тромботичної терапії, що включала едоксабан у стандартній дозі + 1 анти тромботичний препарат (аспирин чи інгібітор P2Y<sub>12</sub>, на розсуд лікаря). Дозу едоксабану корегували до 30 мг 1 р/день у пацієнтів із кліренсом креатиніну від 15 до 50 мл/хв, масою тіла  $\leq 60$  кг, а також при супутньому використанні певних інгібіторів P-глікопротеїну.

## Кінцеві точки

Первинним результатом, який аналізували, була загальна кількість перших і подальших несприятливих подій, включаючи смерть від будь-якої причини, кровотечу та ішемічні події. Кровотечі аналізували як сукупність великих кровотеч, включаючи геморагічний інсульт,

і клінічно значущих невеликих кровотеч з огляду на визначення Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу. Ішемічні події аналізували як сукупність ішемічного інсульту, системної емболії, інфаркту міокарда або термінової реваскуляризації.

## Результати

Загалом 1040 пацієнтів було залучено у 18 клінічних центрах, з яких 524 – належали до групи монотерапії едоксабаном, а 516 – до групи подвійної анти тромботичної терапії. На початку дослідження не виявили суттєвих відмінностей між рандомізованими групами або серед пацієнтів, у яких не було жодних подій, відбулася одна подія або множинні події.

## Вплив анти тромботичної терапії на загальну кількість подій

Протягом медіанного періоду спостереження 12,1 міс сталося загалом 155 клінічних подій, включаючи 123 перші та 32 подальші події. Частота всіх подій, перших, других і третіх подій у групі монотерапії едоксабаном становила 9,4; 7,3; 1,5 та 0,5 події на 100 пацієнто-років відповідно порівняно з 19,8; 15,9; 3,0 та 0,9 події на 100 пацієнто-років відповідно в групі подвійної анти тромботичної терапії. Коефіцієнт частоти виникнення (IRR) для загальної кількості подій був значно нижчим у групі монотерапії едоксабаном (IRR 0,47; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,34-0,67;  $p < 0,001$ ), особливо для перших подій (IRR 0,46; 95% ДІ 0,32-0,68;  $p < 0,001$ ). Однак IRR для другої та третьої подій не були статистично значущими [1].

В окремому аналізі, стратифікованому за типом анти тромботичної терапії, перевага монотерапії едоксабаном залишалася стабільною зі значно нижчим ризиком настання подій кінцевої точки порівняно з подвійною анти тромботичною терапією на основі аспірину (IRR 0,59; 95% ДІ 0,40-0,87;  $p = 0,007$ ) та клопідогрелю (IRR 0,36; 95% ДІ 0,24-0,53;  $p < 0,001$ ). У розширеній моделі пропорційних ризиків Кокса за методом Андерсена – Гілла монотерапія едоксабаном на 52% знижувала кумулятивний ризик загальних подій протягом усього періоду спостереження, включаючи смерть, ішемічний інсульт, системну емболію, інфаркт міокарда, реваскуляризацію, велику кровотечу та клінічно значущу невелику кровотечу (відношення ризиків (BP) 0,48; 95% ДІ 0,32-0,71;  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Деталі клінічних подій представлені на рисунку 2. Серед перших подій кровотеча була найпоширенішою в обох групах, причому значно нижча частка спостерігалася в групі монотерапії едоксабаном (55,3 проти 85,7% у групі подвійної анти тромботичної терапії;  $p < 0,001$ ). Такий розподіл частоти кровотеч свідчить про те, що кровотечі частіше трапляються, ніж ішемічні події, особливо в групі подвійної анти тромботичної терапії. Кровотеча також залишалася найчастішим типом події як для другої, так і для третьої події [1].

Загальна смертність становила 0,8 на 100 пацієнто-років в обох групах без суттєвої різниці (IRR 1,08; 95% ДІ 0,25-3,96;  $p = 0,994$ ). Смертність становила 6,5% унаслідок перших подій (8 зі 123), жодної смерті не зареєстрували внаслідок подальших подій (0 зі 32). Частота загальної ішемічної події також суттєво не відрізнялася між групами: 2,3 проти 2,4 події на 100 пацієнто-років для груп монотерапії та подвійної терапії відповідно (IRR 1,08; 95% ДІ 0,49-2,36;  $p = 0,853$ ). На противагу цьому, загальна кількість кровотеч була значно вищою в групі подвійної анти тромботичної терапії, ніж у групі монотерапії: 16,8 проти 6,2 події на 100 пацієнто-років (IRR 0,37; 95% ДІ 0,25-0,55;  $p < 0,001$ ).

## Вплив форми ФП на результати анти тромботичної терапії

Серед 1040 пацієнтів 575 (55,3%) мали пароксизмальну, а 465 (44,7%) – непароксизмальну ФП. Частота несприятливих подій за 12 міс виявилася схожою між цими підгрупами – 10,3 проти 12,2% відповідно; скоригований коефіцієнт

ризик (КР) 1,15 (95% ДІ 0,79-1,68). Монотерапія едоксабаном пов'язувалася зі значно нижчим ризиком несприятливих подій, ніж подвійна антитромботична терапія, як при пароксизмальній формі ФП (4,6 проти 16,2%; скоригований КР 0,23; 95% ДІ 0,12-0,42), так і при непароксизмальній формі ФП (9,3 проти 15,0%; скоригований КР 0,56; 95% ДІ 0,32-0,87). Водночас значущої взаємодії між антитромботичною стратегією та формою ФП не спостерігалось [2].

### Новизна та практична цінність отриманих результатів

Історично багато пацієнтів із ФП та ІХС отримували як пероральні антикоагулянти, так і антитромботичні засоби. Цей підхід був значною мірою сформований на основі даних, отриманих у групах високого ризику, де подвійна антитромботична терапія зменшувала ризик тромбозу стента та рецидиву інфаркту міокарда. Однак у групі стабільної ІХС перевага додавання довготривалої антитромботичної до антикоагулянтної терапії усе частіше ставиться під сумнів. Подвійна антитромботична терапія неминуче підвищує ризик кровотечі порівняно з монотерапією. Великі кровотечі, включаючи шлунково-кишкові та внутрішньочерепні крововиливи, часто стають причиною смерті й переважають потенційні переваги подвійної терапії.

За допомогою декількох знакових досліджень установили, що подвійна терапія пероральним антикоагулянтом + 1 антитромботичним препаратом є безпечною, ніж традиційна потрійна терапія (антикоагулянт + антиагрегант + ацетилсаліцилова кислота) у пацієнтів, які перенесли ЧКВ. Однак ці дослідження проводилися в умовах нещодавнього коронарного захворювання або ЧКВ, а не стабільної ІХС, а спостереження зазвичай обмежувалося перипроцедурним періодом, коли ризик ішемії найвищий.

Пацієнти зі стабільною ІХС – це інший клінічний сценарій, за якого ризик рецидивів коронарних подій зменшується із часом, тоді як кумулятивний ризик кровотечі від продовження комбінованої терапії зростає. Хоча захист від ішемії залишається пріоритетом у цій популяції, кровотеча, за даними дослідження EPIC-CAD, становила понад половину перших подій у групі монотерапії та >85% у групі подвійної терапії, а це свідчить про те, що кровотеча є основним фактором довгострокової захворюваності. Слід зауважити, що рецидивні кровотечі спостерігалися приблизно в кожного 5-го пацієнта з першим епізодом кровотечі, що ілюструє тенденцію до виникнення в хворих множинних кровотеч після першої події. Комплексно ці результати переконливо свідчать на користь стратегій, які мінімізують ризик кровотечі в пацієнтів із ФП і стабільною ІХС, навіть якщо це спричиняє незначний компроміс в ішемічному захисті. Такою стратегією може бути монотерапія пероральним антикоагулянтом [1].

ФП – це прогресуюче захворювання, яке зазвичай розвивається від пароксизмальної форми через персистуючу до постійної. У додатковому аналізі дослідження EPIC-CAD не було суттєвої різниці в ризику серйозних ішемічних подій або кровотеч між пацієнтами з пароксизмальною ФП і хворими з непароксизмальною ФП. Ці результати підкреслюють, що стратегії лікування ФП, особливо щодо зниження ризику тромбоемболії, мають керуватися менше формою ФП і більше індивідуальними профілями ризику пацієнтів. Із клінічного погляду, незалежно від форми ФП, відповідна антитромботична терапія залишається важливою та має базуватися на основному ризику інсульту і системної емболії у пацієнта. Оскільки ФП часто співіснує з коронарною або судинною хворобою, супутнє застосування антитромботичних препаратів переважно впливає на ризик ішемічних подій, пов'язаних з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням, а не спрямоване на профілактику інсульту, пов'язаного із самою ФП. Отже, вибір на користь антикоагулянтної монотерапії без додавання антиагреганту ставить у пріоритет зменшення ризику кровотечі та може бути оптимальною антитромботичною стратегією для покращення прогнозу в пацієнтів із ФП і стабільною ІХС незалежно від форми ФП, зберігаючи при цьому ефект профілактики ішемічних подій [2].

### Висновки

Для більшості пацієнтів зі стабільною ІХС і ФП, незалежно від форми ФП, достатньо лише тривалої пероральної антикоагулянтної терапії, наприклад, едоксабаном. Уникнення рутинної антитромботичної терапії значно зменшує ризик кровотечі без збільшення ризику ішемії.

### Література

- Kim S.H., Cho M.S., Park S. et al. Total Clinical Event Burden with Edoxaban Monotherapy versus Dual Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease: Insights from the EPIC-CAD Trial. J Am Heart Assoc., 2026 Apr 23: e047672. doi: 10.1161/JAHA.125.047672.
- Yu J.S., Cho M.S., Kang D.Y. et al; EPIC-CAD Investigators. Impact of Atrial Fibrillation Pattern on Edoxaban Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease: A Secondary Analysis of the EPIC-CAD Randomized Clinical Trial. J Am Heart Assoc., 2026 Apr 7; 15 (7): e046966. doi: 10.1161/JAHA.125.046966.

Підготував Ігор Петренко



### ДОВІДКА «ЗУ»

Едоксабан – пероральний антикоагулянт, високоелективний прямиий зворотний інгібітор фактора Ха, який є останньою ланкою каскаду згортання крові. На вітчизняному ринку едоксабан представлений, зокрема, лікарським засобом **Едоксакорд** від АТ «Київський вітамінний завод», який містить в 1 таблетці 30 або 60 мг едоксабану.

Показання для застосування лікарського засобу **Едоксакорд**:

- для профілактики інсульту і системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною ФП та одним чи кількома факторами ризику, як-от застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі (вік – від 75 років);
- для лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також з метою профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА в дорослих.

Стандартна доза для профілактики інсульту та системної емболії при ФП становить 60 мг едоксабану 1 р/добу. Лікування проводиться тривало, оскільки ризик інсульту існує доти, доки в пацієнта триває ФП.

Стандартна доза при ТГВ і ТЕЛА становить 60 мг едоксабану 1 р/добу після первинного парентерального застосування антикоагулянту впродовж щонайменше 5 днів. Тривалість лікування ТГВ і ТЕЛА, а також профілактики рецидивів устанавлюються індивідуально після ретельної оцінки користі від лікування порівняно з ризиком кровотеч.

В інструкції для застосування лікарського засобу **Едоксакорд** передбачена корекція дози для пацієнтів із нирковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну – 15-50 мл/хв), із масою тіла ≤60 кг, а також при одночасному застосуванні циклоспорину, дронедарону, еритроміцину або кетоконазолу. В таких випадках рекомендована доза становить 30 мг едоксабану 1 р/добу.



# Едоксакорд

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН ЗАРЕЄСТРОВАНИЙ В УКРАЇНІ!  
30 та 60 мг

**ВІЛЬНИЙ РУХ**  
"рідина життя"<sup>2</sup>

- Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП)
- Для лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також для профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА.

«Інформація про рецептурний лікарський засіб призначена для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу «Едоксакорд»® РП UA/19020/01/02; UA/19020/01/03 від 20.10.2021. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції до лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: едоксабан; 1 таблетка містить едоксабану (у формі тизолату моногідрату) 15 мг або 30 мг, або 60 мг; допоміжні речовини: маніт (Е 421); крохмаль прежелатинізований; кросповідон; гідроксипропілцелюлоза; магній стеарат; **Показання.** Для профілактики інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі, вік від 75 років. Для лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також для профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих (див. розділ «Особливості застосування») стосовно пацієнтів з ТЕЛА, що мають нестабільні гемодинамічні показники). **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотечі, до яких належать наявна або нещодавно перенесена травма головного чи спинного мозку, нещодавно перенесена оперативне втручання на головному, спинному мозку або очях, нещодавні внутрішньочерепні кровотечі, діагностоване чи підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, аневризми судин або виражені внутрішньочеревотні чи внутрішньочерепні судинні аномалії. Неконтрольована тяжка артеріальна гіпертензія. **Побічні дії:** Найчастішими побічними реакціями едоксабану, про які повідомлялося, були носова кровотеча, гематурія та анемія. Кровотеча може виникнути на будь-якій ділянці і може бути важкою, навіть летальною. Побічні реакції, наведені нижче, класифіковані за системами органів (відповідно до MedDRA) та за частотою виникнення: дуже часто (≥1/10); часто (≥ 1/100 – < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100); рідко (≥ 1/10 000 – < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000); частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних). З боку системи крові та лімфатичної системи: часто — анемія; нечасто — тромбоцитопенія. З боку імунної системи: рідко — анафілактичні реакції; алергічний набряк; нечасто — гіперчутливість. З боку нервової системи: часто — запаморочення, головний біль; нечасто — внутрішньочерепні крововиливи; рідко — субарахноїдальний крововилив. З боку органів зору: нечасто — очний крововилив, крововилив в кон'юнктиву/склеру. З боку серця: рідко — крововилив в порожнину перикарду. З боку судин: нечасто — інші крововиливи. З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто — носова кровотеча; нечасто — кровоохаркання. **Спосіб застосування та дози.** Профілактика інсульту та системної емболії. Рекомендована доза становить 60 мг едоксабану 1 раз на добу. Терапія едоксабаном пацієнтів з НФП здійснюється впродовж тривалого часу. Лікування ТГВ та ТЕЛА, а також профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА (ВТЕ) Рекомендована доза становить 60 мг едоксабану 1 раз на добу після первинного парентерального застосування антикоагулянту впродовж щонайменше 5 днів.

1. Згідно наказу МОЗ України №2272 від 20.10.2021 року.

2. Згідно інструкції для медичного застосування подовжує час згортання крові та зменшує ризик утворення тромбу.

Виробник: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!



І.П. Глушко, партнер GOLAW, керівник практики кримінального права, адвокат, м. Київ

# Кримінальні провадження в медицині: коли лікар може опинитися під слідством?



І.П. Глушко

Охорона здоров'я рік у рік залишається серед галузей із найвищими ризиками притягнення до кримінальної відповідальності. Статистика це підтверджує: у 2025-2026 рр. проти медичних працівників було відкрито майже 700 проваджень. За кожним із них – лікар, чій репутація, кар'єра та особиста свобода опинилися під загрозою. Кримінальний кодекс (КК) України передбачає кілька статей, які безпосередньо стосуються діяльності медичних працівників, і кожна з них має свою специфіку.

## Що найчастіше спричиняє відкриття кримінального провадження?

У більшості випадків – неналежне виконання професійних обов'язків медичним або фармацевтичним працівником (ст. 140 КК України). Йдеться про ситуації, коли під час надання медичної допомоги лікар, на думку слідства, діяв недбало, зокрема ухвалив помилкове клінічне рішення або не виконав усіх необхідних дій, унаслідок чого здоров'ю пацієнта була завдана істотна шкода.

Здебільшого провадження за зазначеною статтею відкривають щодо акушерів-гінекологів, хірургів, зокрема пластичних, та стоматологів.

За даними Офісу Генерального прокурора, в 2025 р. за ст. 140 КК України зареєстровано 422 кримінальні провадження, а за січень-квітень 2026 р. – уже 145 [1]. Однак реєстрація провадження ще не означає ухвалення обвинувального вироку.

Для притягнення лікаря до кримінальної відповідальності недостатньо лише негативного результату лікування.

## Що правоохоронці зобов'язані встановити в справах за ст. 140 КК України?

➔ Таких обставин три. Перша – чи порушив лікар професійні обов'язки, які одночасно визначені на кількох рівнях:

- Законом України «Основи законодавства України про охорону здоров'я»;
- галузевими стандартами, затвердженими наказами МОЗ України, зокрема стандартами медичної допомоги та клінічними протоколами;
- посадовими інструкціями медичних працівників.

Судова практика фіксує кілька найпоширеніших категорій порушень, які стають підставою для відкриття провадження за цією статтею. Насамперед це помилки в тактиці та техніці оперативних втручань. Правоохоронці з'ясовують, чи лікар своєчасно ухвалив рішення про операцію, чи виконав під час неї усі необхідні дії та чи дотримався стандартів до- та післяопераційного ведення пацієнта [2-4].

Поширеною підставою для початку розслідування також є неправильне діагностування. Слідство перевіряє, чи відповідав установлений діагноз реальному стану пацієнта і чи не зумовило призначення лікування погіршення його здоров'я [5].

Окремо правоохоронці звертають увагу на недооцінку тяжкості стану пацієнта. Наприклад, лікар вчасно не розпізнав або не надав належного значення симптомам чи ускладненням [6], внаслідок чого була втрачена можливість ефективного медичного втручання.

Нарешті, окремою групою є справи щодо неналежного післяпроцедурного медичного нагляду, де слідство з'ясовує, чи якісно медики моніторили стан здоров'я пацієнта [7] і чи вчасно відреагували, коли він почав погіршуватися.

Інша обставина, яку має встановити слідство, – чи настали для пацієнта тяжкі наслідки. До них належать смерть, тяжкі тілесні ушкодження, зокрема втрата органа або втрата органом його функції та переривання вагітності, поширення хвороби чи інфікування нею, каліцтво, інвалідність тощо.

Водночас встановлення фактів порушення професійних обов'язків і настання тяжких наслідків є недостатніми умовами для притягнення медичного працівника до кримінальної відповідальності, тому третя і найважливіша обставина – існування між ними причинно-наслідкового зв'язку.

Інакше кажучи, слідство має виключити всі альтернативні пояснення, зокрема швидкоплинний перебіг хвороби, приховану патологію та інші фактори, які об'єктивно не залежали від лікаря, та довести, що саме його дії або бездіяльність спричинили негативні наслідки.

## Що є найвагомим доказом у таких справах?

Основою для обвинувачення фактично формує висновок судово-медичного експерта, без якого неможливо встановити наявності усіх вищезазначених обставин. Однак навіть за його наявності обвинувачення не завжди досягає мети. Протягом 2025 р. за ст. 140 КК України було ухвалено лише 10 вироків [8].

Водночас є підстави вважати, що кількість проваджень зростатиме. Донедавна стандарти медичної допомоги охоплювали далеко не всі клінічні ситуації. Сьогодні МОЗ України послідовно затверджує дедалі більше клінічних протоколів. Кожен новий документ фактично розширює коло обов'язків лікаря, за порушення яких може настати кримінальна відповідальність.

## Яка відповідальність може настати за неналежне виконання професійних обов'язків?

Залежно від тяжкості наслідків санкція ст. 140 КК України передбачає покарання у вигляді виправних робіт та обмеження волі, а також позбавлення волі на строк до 5 років. Суд також може позбавити лікаря права займатися лікарською діяльністю.

Однак кримінальна відповідальність медичного працівника не обмежується лише неналежним виконанням професійних обов'язків.

## Що загрожує лікарю, який відмовив пацієнту в медичній допомозі?

Ст. 139 КК України передбачає окрему відповідальність за ненадання медичної допомоги хворому. За підсумками 2025 р., за нею відкрито 26 кримінальних проваджень, за січень-квітень 2026 р. – 12.

Ці провадження переважно стосуються відмови надати екстрену медичну допомогу: зокрема, типовою ситуацією є відмова лікарів бригади швидкої медичної допомоги оглянути та госпіталізувати пацієнта [9].

## Чим ст. 139 КК України принципово відрізняється від ст. 140 КК України?

Низка обставин є спільною для обох статей. Слідство встановлює факт порушення професійного обов'язку та причинно-наслідковий зв'язок із наслідками (якщо вони настали). Проте на відміну від неналежного виконання професійних обов'язків, ст. 139 КК України має дві важливі особливості.

По-перше, вона застосовується винятково до випадків бездіяльності, коли медичний працівник умисно не надав допомогу, хоча усвідомлював, що це може мати тяжкі наслідки для пацієнта. По-друге, у провадженні за частиною 1 цієї статті правоохоронцям не потрібно доводити, що здоров'ю пацієнта фактично була завдана шкода, тобто кримінальна відповідальність може настати вже за саму відмову, навіть якщо негативних наслідків фактично не настало.

Водночас ст. 139 КК України додатково вимагає з'ясувати, чи мав медик реальну можливість надати допомогу і чи були поважні причини для відмови. Такими причинами можуть, наприклад, бути одночасне надання допомоги іншому пацієнту в критичному стані, хвороба самого медичного працівника, обставини непереборної сили тощо.

Проте, наприклад, відсутність у лікаря певної спеціалізації не є поважною причиною для відмови надати екстрену допомогу, оскільки медичний працівник зобов'язаний володіти базовими навичками надання невідкладної медичної допомоги.

Відповідальність за ст. 139 КК України передбачає покарання від штрафу та громадських робіт до позбавлення волі на строк до 4 років, а також позбавлення права займатися лікарською діяльністю.

## Які ще діяння можуть тягнути кримінальну відповідальність для медика?

Крім ст. 139 та 140, існує ще одна норма, яка на практиці стосується переважно медичних працівників. Це ст. 143 КК України про порушення порядку трансплантації анатомічних матеріалів людини. У 2025 р. за нею відкрито 76 кримінальних проваджень, за січень-квітень 2026 р. – 8.

Судова практика свідчить, що більшість кримінальних проваджень за ст. 143 КК України стосуються незаконного продажу крові та її компонентів. Типова схема виглядає так: медичні працівники лікарняних банків крові, які мають доступ до донорської крові, організовують її незаконний продаж [10].

Зазначена стаття залежно від тяжкості діяння встановлює покарання від штрафу та виправних робіт до позбавлення волі на строк до 8 років.

Кримінальні провадження, пов'язані з діяльністю медичних працівників, уже давно вийшли за межі поодиноких резонансних історій. Підстави для кримінального переслідування медичного працівника різноманітні – від клінічного рішення до дій, пов'язаних із доступом до донорського матеріалу, тому розуміти, за яких умов настає відповідальність, – необхідно.

Незалежно від підстави відкриття, наслідки кримінального провадження можуть бути серйозними. Навіть якщо справа не завершиться вирок, роки досудового розслідування та судового розгляду можуть коштувати лікарю репутації та кар'єри. Саме тому своєчасна правова допомога нерідко визначає результат провадження.

## Джерела

1. <https://gp.gov.ua/ua/posts/pro-zarejestrovani-kriminalni-pravoporushennya-rezultati-yih-dosudovogo-rozsliduvannya-2>.
2. <https://reyestr.court.gov.ua/Review/132899119>.
3. <https://reyestr.court.gov.ua/Review/132610538>.
4. <https://reyestr.court.gov.ua/Review/132382923>.
5. <https://reyestr.court.gov.ua/Review/132534479>.
6. <https://reyestr.court.gov.ua/Review/132514148>.
7. <https://reyestr.court.gov.ua/Review/132925937>.
8. [https://court.gov.ua/inshe/sudova\\_statystyka/zvit\\_dsau\\_2025](https://court.gov.ua/inshe/sudova_statystyka/zvit_dsau_2025).
9. <https://reyestr.court.gov.ua/Review/131754965>.
10. <https://reyestr.court.gov.ua/Review/132301359>.

# Синергія хондропротекції та протизапального ефекту: фокус на безпеці

**Остеоартрит (ОА) – поширене хронічне захворювання суглобів, що спричиняє біль, обмеження рухливості та зниження якості життя. Патогенез включає деградацію хряща, синовіальне запалення та ремоделювання субхондральної кістки з активацією MMP-13, прозапальних цитокінів і патологічного ангиогенезу (GBD2021 Osteoarthritis Collaborators, 2023).**

**Цель Т – багатокомпонентний біорегуляційний препарат, який одночасно пригнічує катаболічні процеси, стимулює регенерацію хряща та модулює запальні каскади, крім того, характеризується високою переносимістю. Клінічні дослідження показали зменшення болю та покращення функції суглобів. Препарат Цель Т може бути ефективною складовою комплексної терапії ОА, особливо в пацієнтів із протипоказаннями до тривалого застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (Jaggi R. et al., 2004).**

ОА – одне з найпоширеніших хронічних захворювань суглобів, що зумовлює біль, обмеження рухливості та інвалідизацію дорослого населення. Симптоматичний ОА спостерігається в 10-12% населення світу, а ризик зростає з віком, надмірною масою тіла та метаболічними порушеннями. Захворювання суттєво знижує якість життя та несе економічний тягар через витрати на лікування, реабілітацію і втрату працездатності (Steinmetz J.D. et al., 2023). Патогенез ОА характеризується деградацією хряща, ремоделюванням субхондральної кістки, синовіальним запаленням і змінами синовіальної рідини, що супроводжуються активацією прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , TNF), підвищенням MMP-13, оксидативним стресом і патологічним ангиогенезом. Розуміння складного патогенезу ОА визначає сучасні підходи до терапії, які спрямовані не лише на зменшення болю, а й на захист хряща та модуляцію запальних процесів (Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S., 2019).

Одним із препаратів, що застосовується в межах такої мультитаргетної терапії, є Цель Т – багатокомпонентний біорегуляційний препарат німецької компанії Biologische Heilmittel Heel GmbH. Завдяки комплексному складу він впливає на декілька ключових ланок патогенезу захворювання: пригнічує катаболічні процеси в хрящі шляхом зниження експресії та продукції матриксної металопротеїнази-13 (MMP-13) – ферменту, відповідального за деградацію колагену II типу. Крім того, Цель Т поєднує симптоматичний анальгетичний ефект із потенційним впливом на відновні механізми хрящової тканини, сприяючи покращенню функціонального стану суглобів і зменшенню болювого синдрому. Його застосування може також уповільнювати структурну деградацію хряща та підтримувати загальну фізичну активність пацієнтів, що робить препарат перспективним компонентом комплексної терапії ОА (Sanchez C. et al., 2021; Strosser W., 2000; Lesiak A., 2001).

Препарат зареєстрований в Україні в трьох лікарських формах (таблетки, мазь, розчин для ін'єкцій). Це забезпечує гнучкість застосування, можливість комбінування форм для різних стадій захворювання, зручність для пацієнтів різного віку та розширює можливості довготривалого лікування та реабілітації.

## Механізми дії

Дані експериментальних досліджень свідчать про багатовекторний характер механізмів дії препарату. Так, експериментальні дослідження на первинних культурах хондроцитів людини з ОА показали, що препарат здатний знижувати експресію гена MMP-13 – ключового ферменту деградації колагену II типу в хрящі. В культурах хондроцитів при тривалому культивуванні спостерігалось статистично значуще зменшення продукції proMMP-13, що потенційно уповільнює руйнування позаклітинного матриксу хряща. Одночасно виявлено підвищення експресії регуляторного білка CCN1 (CYR61), який корелює із синтезом основних компонентів хрящової тканини – агрекану та колагену II типу. Отже, препарат може знижувати активність катаболічних процесів і водночас сприяти синтезу компонентів позаклітинного матриксу хряща. В лабораторних моделях також показано збільшення продукції колагену II на  $\approx 20-30\%$ , що свідчить про потенційний хондростимулюючий ефект (Sanchez C. et al., 2021).

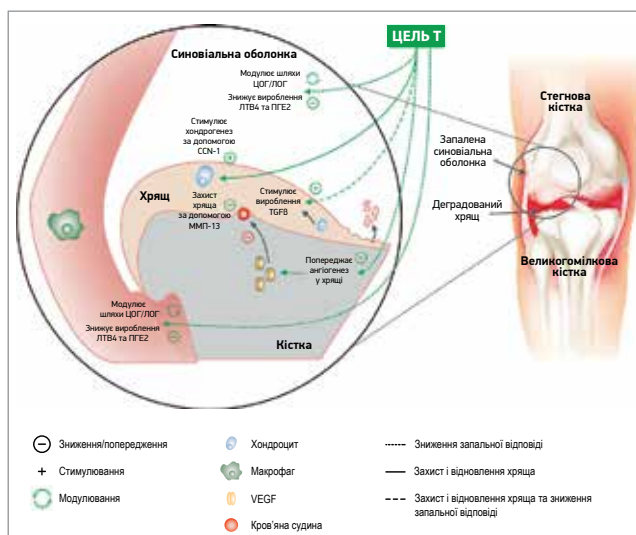
Протизапальна дія препарату пов'язана із впливом на каскад арахідонової кислоти. В дослідженнях *in vitro* було продемонстровано зниження синтезу простагландину E<sub>2</sub> та лейкотрієну B<sub>4</sub> – основних медіаторів запалення і болю. Важливо, що цей ефект реалізується без типових побічних реакцій, характерних для класичних інгібіторів циклооксигенази. Крім того, деякі компоненти препарату можуть стимулювати синтез трансформуючого фактора росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), який відіграє важливу роль у регуляції хондрогенезу та репаративних процесів у хрящі. Додатковим механізмом може бути вплив на ангиогенез: алкалоїд сангвінарин, що міститься в *Sanguinaria canadensis*, здатен модулювати VEGF-залежну сигналізацію та потенційно пригнічувати патологічну васкуляризацію (Jaggi R. et al., 2004). Узагальнені механізми дії препарату Цель Т представлено на рисунку.

## Клінічна ефективність і безпека

Ефективність препарату Цель Т при ОА підтверджена низкою клінічних досліджень, включаючи великі багатоцентрові спостереження та порівняльні роботи. Дані досліджень свідчать про здатність препарату зменшувати біль, покращувати функціональний стан суглобів і характеризуватися сприятливим профілем безпеки.

Одним із найвагоміших є багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження MOZA $\pi$ T, у якому взяли участь 232 пацієнти. Комбіноване внутрішньосуглобове застосування препаратів Traumeel і Zeel T забезпечило достовірне зменшення болю за шкалою WOMAC порівняно із плацебо ( $-32,0$  проти  $-25,5$ ;  $p=0,0383$ ). Крім того, спостерігалось покращення функції суглобів, ходьби та загального стану пацієнтів, а терапевтичний ефект зберігався до 12 тиж після завершення лікування (Lozada C.J. et al., 2017).

Клінічні дослідження свідчать про ефективність ін'єкційної форми препарату Цель Т у пацієнтів з ОА та іншими дегенеративними



**Рис. Терапевтичні мішені та механізми дії препарату Цель Т**

Примітки: ЦОГ – циклооксигеназа, ЛОГ – ліпоксигеназа, ЛТВ4 – лейкотрієн B<sub>4</sub>, ПГЕ2 – простагландин E<sub>2</sub>, CCN-1 – матрицелюлярний білок-регулятор хряща, MMP-13 – матриксна металопротеїназа-13, TGF $\beta$  – трансформувальний фактор росту бета, VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту.

захворюваннями суглобів. У дослідженні R. Gottwald і M. Weiser (2000), яке охопило 100 пацієнтів з ОА колінного суглоба, позитивний клінічний ефект спостерігався в 70% випадків, при цьому в 76% хворих покращення симптомів спостерігалось вже після 6 ін'єкцій. Високий рівень переносимості препарату був зафіксований у 92% випадків.

Схожі результати були отримані й у великому мультицентровому дослідженні A. Lesiak і співавт. (2001) за участю 523 пацієнтів із дегенеративними захворюваннями суглобів, де препарат застосовували періартикулярно, внутрішньосуглобово та внутрішньом'язово. Перші ознаки клінічного покращення спостерігалися вже після 6 ін'єкцій у  $\frac{1}{2}$  пацієнтів, а після 10 ін'єкцій значне поліпшення – в 94% випадків.

Найбільше клінічне спостереження, проведене M. Weiser і N. Metelmann (1996), включало 1845 пацієнтів із гонартрозом, які отримували внутрішньосуглобові ін'єкції Цель Т протягом 4-5 тиж (по 2 ін'єкції/тиж). За результатами лікування 93,1% пацієнтів оцінили ефект терапії як позитивний. Водночас препарат продемонстрував сприятливий профіль безпеки: побічні ефекти реєструвалися лише в 0,45% випадків і були представлені легкими зворотними місцевими реакціями.

Ефективність місцевої форми препарату була продемонстрована в масштабному мультицентровому дослідженні мазі Цель Т (Wodick R.E. et al., 1993), що охопило 498 пацієнтів із різними дегенеративними ураженнями суглобів, зокрема моноартрозом, поліартрозом, спондилоартрозом і плечолопатковим періартритом. Позитивний клінічний ефект лікування спостерігався в 75,1% випадків, а на тлі терапії – швидке зменшення нічного болю, болю на початку руху та болювих відчуттів під час фізичної активності. Препарат також характеризувався задовільною переносимістю.

Порівняльне когортне дослідження H. Birnesser і співавт. (2003), у якому брали участь 592 пацієнти з ОА колінного суглоба, показало, що таблетована форма Zeel comp. N за ефективністю є зіставною з інгібіторами COX-2 (целекоксимом та рофекоксимом). Через 6-10 тиж лікування покращення симптомів і загальна оцінка ефективності виявилися статистично еквівалентними в обох групах. Водночас переносимість Zeel була достовірно кращою ( $p<0,0001$ ): 90% пацієнтів позитивно оцінювали переносимість препарату порівняно із 74% у групі COX-2. У групі Zeel не було зареєстровано небажаних явищ, тоді як у групі COX-2 спостерігалися набряки та шлунково-кишкові скарги.

Результати додаткових досліджень (Kavaler'skiy G.M. et al., 2014; Maronna U. et al., 2002) підтвердили, що застосування Цель Т у формі таблеток або ін'єкцій при гонартрозі та коксартрозі протягом 8-12 тиж сприяє зменшенню болю за шкалами WOMAC і VAS на 40-60%, покращенню рухливості суглобів, якості життя пацієнтів й зниженню потреби в НПЗП.

Загалом препарат демонструє сприятливий профіль безпеки незалежно від форми випуску. Серйозних системних небажаних реакцій, зокрема гастроінтестинальних, кардіоваскулярних чи нефротоксичних, не зареєстровано. В поодиноких випадках спостерігалися лише легкі локальні реакції у місці ін'єкції, які не потребували відміни терапії.

## Цель Т vs інші хондропротектори при ОА

У сучасній терапії ОА широко застосовуються т. зв. SYSADOA – препарати повільної симптоматичної дії. До них належать глюкозамін, хондроїтинсульфат, діасереїн і гіалуронова кислота внутрішньосуглобово. Ці засоби допомагають зменшити біль, покращити рухливість

суглобів і частково впливають на метаболізм хрящової тканини. Однак їхня дія зазвичай обмежується одним-двома основними механізмами (GBD2021 Osteoarthritis Collaborators, 2023).

Глюкозамін і хондроїтинсульфат працюють переважно як будівельні матеріали для хряща. Вони постачають «цеглинки» для синтезу глікозаміногліканів і протеогліканів, які входять до складу позаклітинного матриксу. В лабораторних умовах ці препарати здатні підтримувати вироблення колагену II типу й агрекану в хондроцитах, а також частково пригнічувати деякі ферменти, що руйнують хрящ, наприклад MMP-13. Однак їхній ефект залишається переважно метаболічним і не охоплює усіх ключових ланок розвитку ОА – запалення, оксидативний стрес або патологічну васкуляризацію (Hochberg M.C. et al., 2012).

Діасереїн діє інакше: він блокує дію прозапального цитокіну IL-1 $\beta$ , який вважається одним із головних «винуватців» хронічного запалення в суглобі. Це надає протизапальний ефект і певне зменшення болю. Але в багатьох пацієнтів діасереїн спричиняє неприємні побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту – найчастіше діарею, що значно знижує його переносимість і обмежує тривале застосування (Dougados M. et al., 2001).

Внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти покращує властивості синовіальної рідини: вона стає в'язкішою, краще змащує суглоб і зменшує тертя під час руху. Завдяки цьому біль і скрутість можуть тимчасово відступити. Однак дія гіалуронової кислоти залишається переважно механічною та симптоматичною – вона майже не впливає на глибокі молекулярні процеси руйнування хряща (Bannuru R.R. et al., 2015).

У цьому контексті біорегуляційний препарат Цель Т демонструє багатовекторний вплив на ключові патогенетичні ланки ОА. Його дія не обмежується забезпеченням субстратів або впливом на окремі медіатори запалення, а охоплює декілька взаємопов'язаних механізмів. Дослідження на первинних культурах хондроцитів людини, взятих у пацієнтів з ОА, показали, що Цель Т (Sanchez C. et al., 2021):

- ✓ суттєво знижує експресію гена MMP-13 – головного ферменту, який розщеплює колаген II типу в хрящі;
- ✓ підвищує вироблення фактора CCN1 (CYR61), котрий стимулює синтез агрекану та колагену II типу;
- ✓ збільшує загальну продукцію компонентів позаклітинного матриксу.

Завдяки цьому препарат одночасно уповільнює руйнування хряща та сприяє його відновленню. Крім того, Цель Т модулює запальні каскади: пригнічує обидва шляхи метаболізму арахідонової кислоти (COX-1/COX-2 та 5-LOX), зменшуючи синтез простагландину E<sub>2</sub> і лейкотрієну B<sub>4</sub> – ключових медіаторів болю й запалення. Додатково компоненти препарату (зокрема, сангвінарин із *Sanguinaria canadensis*) проявляють антиангіогенний ефект, блокуючи патологічне проростання судин у хрящі, а також стимулюють вивільнення TGF- $\beta$ , що сприяє репаративним процесам (Jaggi R. et al., 2004).

Клінічно ці механізми можуть проявлятися не лише швидшим зменшенням болю та покращенням функції суглоба, а й потенційним уповільненням структурних змін у хрящі й субхондральній кістці (Lozada C.J. et al., 2017; Pavelka K. et al., 2011). Важливою перевагою Цель Т є також його сприятливий профіль безпеки: препарат добре переноситься, не зумовлює серйозних побічних ефектів із боку шлунка, нирок або серцево-судинної системи та може застосовуватися в пацієнтів із коморбідними захворюваннями, де тривалий прийом НПЗП або діасереїну ризикований (Birnesser H. et al., 2007; Lozada C.J. et al., 2017).

За своїм механізмом дії Цель Т виходить за межі класичних хондропротекторів. Це біорегуляційний засіб із мультитаргетною дією, який доповнює традиційні SYSADOA і може бути особливо корисним у складних клінічних ситуаціях, коли потрібен комплексний вплив на запалення, деградацію хряща та регенерацію тканин одночасно (Heine H. et al., 2010; Schneider C. et al., 2011; Lozada C.J. et al., 2017).

## Висновки

Препарат Цель Т характеризується здатністю впливати на ключові ланки патогенезу ОА, включно зі зниженням активності катаболічних процесів у хрящі, а також сприянням синтезу компонентів позаклітинного матриксу і модулюванням запальної відповіді. Дані експериментальних і клінічних досліджень свідчать про його ефективність у зменшенні болю та покращенні функціонального стану суглобів.

З огляду на сприятливий профіль безпеки, хорошу переносимість і багатовекторний механізм дії препарат Цель Т доцільно розглядати як ефективну складову комплексної терапії ОА, зокрема в пацієнтів з обмеженнями до тривалого застосування НПЗП або за потреби тривалої підтримувальної терапії. Застосування багатокомпонентного біорегуляційного препарату Цель Т асоціюється зі зменшенням болювого синдрому та покращенням функції суглобів, а також може сприяти уповільненню прогресування дегенеративних змін у хрящовій тканині.

Підготувала **Світлана Самсоненко**



# Сорбіфер Дурулес

Заліза сульфат / **кислота аскорбінова**



#### ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

**Склад:** 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. **Показання:** профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, стеноз стравоходу, дивертикул кишечника, кишкова непрохідність та інші. **Побічні реакції.** Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Код АТХ В03А Е10. Р.П. № UA/0498/01/01. **Умови відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. **Контакти представника виробника в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38. UA\_SORB\_25/26\_R\_1

